UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de
nimesulida**

Marize Aparecida Gouveia

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Prof^ª. Dr^ª. Cristina Helena dos Reis Serra

São Paulo
2011

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de
nimesulida**

Marize Aparecida Gouveia

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Prof^a. Dr^a. Cristina Helena dos Reis Serra

São Paulo
2011

Marize Aparecida Gouveia

Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de nimesulida

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof^a. Dr^a. Cristina Helena dos Reis Serra
Orientadora/Presidente

1^o. Examinador

2^o. Examinador

São Paulo, ____ de _____ de 2011.

DEDICATÓRIA

A **Deus** - meu maior mentor e companheiro de todos os momentos e a quem me entrego completamente para cumprir qualquer missão -, por me manter saudável física e mentalmente para concluir este grande desafio.

A meus pais **Nair** e **Mario** (*in memorian*), que nunca pouparam esforços para me proporcionar as melhores oportunidades de educação e os valores humanos que tornaram a mim e minha irmã Márcia o que somos hoje.

Aos meus sobrinhos **Mariana** e **Fernando**, que considero como filhos e a quem desejo um futuro brilhante nas carreiras que um dia escolherão.

Ao meu marido **Guilherme**, meu melhor amigo e companheiro, por abraçar o meu esforço como seu, me apoiando em todos os momentos “do dia e da noite” para que eu vencesse mais um desafio em nossas vidas. A ele dedico este trabalho.

Muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

À Professora Dra. **Cristina Helena dos reis Serra**, pela paciência e oportunidade de compartilhar comigo seus conhecimentos e pelos ensinamentos aprendidos.

Às Professoras **Valéria, Erika e Telma**, por toda a atenção dada ao tema no exame de ingresso da Pós-Graduação.

Ao professor **Humberto**, pela ajuda em disponibilizar os equipamentos, sempre que necessário.

Aos professores **Jivaldo, Márcio Zaim** (IQ-USP) e **Flávio** (Geociências-USP), pela concessão dos recursos técnicos, companheirismo e ensinamentos.

A todos os técnicos do Bloco 13, **Claudinéia e Edgar** pelo pronto atendimento que me propiciaram.

A todas as preciosas amigadas destes últimos dois anos, na Pós-Graduação, pelo auxílio, incentivo e esclarecimento de dúvidas: **Marina, Francinalva, André, Thaisa, Rafael, Rafael Paraiso, Arthur, Michele, Roxana e Tatiana**.

Aos colegas de outras áreas que me auxiliaram no empréstimo de equipamentos, obtenção de amostras e discussão dos resultados obtidos: **Jaci, Lorena e Carlos** (CIETEC), **Roberto** (Lab. Baldacci), **Oswaldo Orellana** (Eurofarma), **Carolina Sommer, Dimas** (Microservices), **Fabio** (ISP) e **Fabio** (BASF).

Aos colegas do LATIG que me acolheram e me assistiram com tanta dedicação: Prof. Dra. **Lucíldes, Helder, Magali, Natália, Juliana, Dulce, Beth, Renata, Simone e Renato**.

À Secretaria da Pós-Graduação pela constante colaboração e incentivo.

Aos funcionários da Biblioteca do Conjunto das Químicas em especial a **Leila Bonadio**.

Aos guardas e vigias da Faculdade de Farmácia e do Instituto de Química por zelarem pela nossa segurança durante as longas jornadas de pesquisa.

*“O segredo da felicidade é o seguinte:
deixar que os nossos interesses sejam tão amplos
quanto possível,
e deixar que as nossas reações em relação às coisas e
às pessoas sejam tão amistosas
quanto possam ser.”*

Bertrand Russell

Inglaterra 1872 // 1970

Filósofo, matemático, crítico social e escritor

GOUVEIA, M. A. **Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de nimesulida**. São Paulo. 2011. 108f. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

RESUMO

A nimesulida é um fármaco pertencente à classe terapêutica dos compostos antiinflamatórios não esteróides (AINES), agentes farmacológicos muito utilizados pela população brasileira. Este fármaco possui a propriedade de inibir seletivamente a enzima ciclooxygenase do tipo II (COX-2), uma das responsáveis pela proteção tecidual e redução dos efeitos adversos da maioria dos antiinflamatórios, tais como a gastropatia e a nefropatia. Esta característica de seletividade confere a nimesulida vantagens em relação aos AINES não seletivos. Trata-se de um fármaco praticamente insolúvel em água que está enquadrado no grupo II do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB). Diante do exposto, os objetivos deste trabalho foram a obtenção e a caracterização de dispersões sólidas do fármaco nimesulida, mediante a utilização de polímeros hidrossolúveis (PVP, plasdona S630 e poloxamer P188 e P407). As dispersões sólidas foram obtidas pelo método da evaporação da solução de solventes acetona:etanol (1:1) utilizados para a solubilização da nimesulida e polímeros, respectivamente, mediante a utilização de rota-vapor à temperatura não superior a 45°C e pressão reduzida. A caracterização da nimesulida e das dispersões sólidas obtidas foi realizada utilizando-se as seguintes técnicas: difratometria de raios X; espectroscopia de absorção na região do infravermelho; técnicas termoanalíticas, como, calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG); microscopia eletrônica de varredura (MEV) e difratometria a laser para a determinação do tamanho de partículas. A nimesulida utilizada na preparação das dispersões sólidas demonstrou mudança de hábito cristalino após a obtenção das dispersões sólidas. A avaliação da solubilidade da nimesulida e das dispersões sólidas obtidas foi determinada por meio do método do equilíbrio e avaliação espectrofotométrica. Os resultados demonstraram que a formação das dispersões sólidas implica: na prevalência das características do polímero sobre as características da nimesulida, que aumenta à medida que a proporção de polímero é aumentada; na alteração do perfil de difração de raios X da nimesulida, tornando o perfil difratométrico da dispersão sólida mais semelhante ao do polímero; na mudança do comportamento térmico (curvas de DSC e TG) ; e na possível mudança do hábito cristalino da nimesulida. Adicionalmente, os resultados dos ensaios de solubilidade permitiram demonstrar o aumento solubilidade da nimesulida em todas as preparações de dispersões sólidas obtidas, sendo que para as dispersões sólidas que utilizaram os polímeros poloxamer P188 e P407, observou-se que incremento na solubilidade foi de até quatro vezes se os valores forem comparados com a solubilidade da nimesulida pura.

Palavras-chave: nimesulida, dispersão sólida, solubilidade, polimorfismo.

GOUVEIA, M. A. Attainment and characterization of solid dispersions of nimesulide. São Paulo. 2011. 108f. Dissertação (mestrado) - College of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo.

ABSTRACT

Nimesulide belongs to the therapeutical class of the non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and it's considered to be very used by the Brazilian population. Nimesulide has the property to inhibit selectively the ciclooxigenase enzyme (COX-2), one of the responsible for the tecidual protection and the reduction of the adverse effect, such as gastropatia and nefropatia. The selective characteristic confers to nimesulida advantages in relation to the not selective NSAIDs. Nimesulide is practically insoluble in water and it's been classified as group II in the Biopharmaceutical Classification System (BCS). The objectives of this study had been the attainment and the characterization of nimesulide solid dispersions by means of hydrosoluble polymers used as carriers as (pvp, plasdona S630 and poloxamer P188 and P407) in acetone:ethanol solution (1:1). The solid dispersions have been obtained by the evaporation method, using route-vapor at maximum temperature of 45°C and under reduced pressure. The characterization of the nimesulide dispersions was carried by using the following techniques: X- rays difratometry; spectroscopy of absorption in the region of the infra-red ray; thermoanalytical techniques as differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetry (TG); scanning eletronically microscopy (SEM) and laser difratometry for the particle size determination. The evaluation of the solubility of the nimesulide and the respective solid dispersions was determined by means of the equilibrium method and spectrophotometric evaluation. The results have demonstrated that the preparation of solid dispersions implies: the prevalence of the characteristics of polymer on the characteristics of the nimesulide, which increases with the increase of the carrier quantity in the solid dispersion; the modification of the difratometry profile that shows to acquire some polymer profile characteristics; the change of the thermal behavior (curves of DSC and TG); and the possible change of the crystalline habit. Additionally, the results of the solubility assays for all preparation have allowed to demonstrate the increase of the nimesulide solubility. The solid dispersion containing polymer carrier P188 and P407 have demonstrated the largest solubility results reaching up to four times if compared to the solubility of the pure nimesulida.

Word-key: nimesulida, solid dispersion, solubility, polymorphism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Estrutura química da Nimesulida, N-(4-nitro-2-fenoxifenil) metanosulfonamida.	6
Figura 2	Fórmula estrutural geral da polivinilpirrolidona, PVP K29-32, $(C_6H_9NO)_n$ onde $n= 29$ a 32 .	19
Figura 3	Fórmula estrutural do plasdone S630 (Copovidona) $(C_6H_9NO)_m(C_4H_6O_2)_n$, onde $n=1,2m$	20
Figura 4	Fórmula estrutural do Poloxamer 407, $HO(C_2H_4O)_{101}(C_3H_6O)_{56}(C_2H_4O)_{101}$, onde $a=101$ e $b= 56$	21
Figura 5	Fórmula estrutural do poloxamer P188, $HO(C_2H_4O)_{80}(C_3H_6O)_{27}(C_2H_4O)_{80}$ onde $a=80$ e $b= 27$	21
Figura 6	Fluxograma de processo para a obtenção da dispersão sólida de nimesulida pelo método de evaporação do solvente.	27
Figura 7	Fluxograma de processo para a obtenção de nimesulida recristalizada na solução utilizada para a preparação das dispersões sólidas.	29
Figura 8	Difratograma de raios X obtido pelo método do pó (amostra A).	41
Figura 9	Difratograma de raios X obtido pelo método do pó (amostra B).	42
Figura 10	Difratograma de raios X obtido pelo método do pó (amostra C).	42
Figura 11	Sobreposição dos difratogramas de raios X das amostras A, B e C de nimesulida obtidos pelo método do pó.	42
Figura 12	Sobreposição dos difratogramas de raios X método do pó das amostras C, e amostra C recristalizada em solução de etanol:acetona (1:1), com evaporação em rota vapor a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob pressão reduzida.	43
Figura 13	Espectro de absorção na região do infravermelho (amostra A).	44
Figura 14	Espectro de absorção na região do infravermelho (amostra B).	44
Figura 15	Espectro de absorção na região do infravermelho (amostra C).	45

Figura 16	Curvas (DSC) de nimesulida amostras A, B e C, obtidas em atmosfera dinâmica de nitrogênio, ($\beta=100 \text{ mL min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $2 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.	46
Figura 17	Curvas DSC de nimesulida amostra C, original e recristalizada em solução acetona/etanol (0,5:1), obtidas a $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($\beta=100 \text{ mL min}^{-1}$).	47
Figura 18	Curvas TG das amostras de nimesulida A, B e C, obtidas mediante razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$, sob atmosfera de ar ($\beta=50\text{mLmin}^{-1}$).	49
Figura 19	Fotomicrografia (MEV) com aumento de 2500 vezes para a Amostra A.	50
Figura 20	Fotomicrografia (MEV) com aumento de 2500 vezes para a Amostra B.	51
Figura 21	Fotomicrografia (MEV) com aumento de 2500 vezes para a Amostra C.	51
Figura 22	Fotomicrografia (MEV) com aumento de 250 vezes para a Amostra C recristalizada em solução de acetona/etanol na proporção de (1:1).	52
Figura 23	Difratogramas comparativos entre as amostra C de nimesulida (NMS) original e recristalizada, PVP K 29-32 e respectivas dispersões sólidas (ds).	54
Figura 24	Difratogramas comparativos entre as amostra C de nimesulida (NMS) original e recristalizada, plasdane S630 e respectivas dispersões sólidas (ds).	54
Figura 25	Difratogramas comparativos entre as amostra C de nimesulida (NMS) original e recristalizada, poloxamer P188 e respectivas dispersões sólidas (ds).	55
Figura 26	Difratogramas comparativos entre as amostra C de nimesulida (NMS) original e recristalizada, poloxamer P407 e respectivas dispersões sólidas (ds).	55

Figura 27	Curvas de DSC de dispersão sólida com Nimesulida: PVP nas proporções de (1:1), (1:2) e (1:4), em atmosfera dinâmica de N ₂ (100ml.min ⁻¹) e taxa de aquecimento de 10°C.min ⁻¹ .	57
Figura 28	Curvas de DSC de dispersão sólida com Plasdane S-630 e nas proporções de (1:1), (1:2) e (1:4), em atmosfera dinâmica de N ₂ (100ml.min ⁻¹) e taxa de aquecimento de 10°C.min ⁻¹ .	57
Figura 29	Curva DSC de dispersão sólida com Poloxamer 188 nas proporções de (1:1), (1:2) e (1:4), em atmosfera dinâmica de N ₂ (100ml.min ⁻¹) e taxa de aquecimento de 10°C.min ⁻¹ .	58
Figura 30	Curva DSC de dispersão sólida com Poloxamer 407 nas proporções de (1:1), (1:2) e (1:4), em atmosfera dinâmica de N ₂ (100ml.min ⁻¹) e taxa de aquecimento de 10°C.min ⁻¹ .	58
Figura 31	Avaliação de perda de massa da dispersão sólida com PVP. Utilização de TG, atmosfera de ar, taxa de aquecimento 10°C.min ⁻¹ .	60
Figura 32	Avaliação de perda de massa da dispersão sólida composta por nimesulida e Plasdane S630. Utilização de TG, atmosfera de ar, taxa de aquecimento 10°C.min ⁻¹	60
Figura 33	Avaliação de perda de massa da dispersão sólida com Poloxamer 188. Utilização de TG, atmosfera de ar, taxa de aquecimento 10°C.min ⁻¹	61
Figura 34	Avaliação de perda de massa da dispersão sólida com Poloxamer 188. Utilização de TG, atmosfera de ar, taxa de aquecimento 10°C.min ⁻¹	61
Figura 35	MEV (ds) nimesulida:pvp (1:1), aumento de 500x.	62
Figura 36	MEV (ds) nimesulida:pvp (1:1), aumento de 5000x.	62
Figura 37	MEV (ds) nimesulida:pvp (1:4), aumento de 500x.	62
Figura 38	MEV (ds) nimesulida:pvp (1:4), aumento de 5000x.	62
Figura 39	MEV (ds) nimesulida:plasdane S630(1:1,5), aumento de 500x.	63
Figura 40	MEV (ds) nimesulida:plasdane S630(1:1,5), aumento de 5000x	63
Figura 41	MEV (ds) nimesulida:plasdane S630(1:4), aumento de 500x.	63

Figura 42	MEV (ds) nimesulida:plasdone S630(1:4), aumento de 5000x.	63
Figura 43	MEV (ds) nimesulida:poloxamer 188 (1:1), aumento de 500x.	63
Figura 44	MEV (ds) nimesulida:poloxamer 188 (1:1), aumento de 5000x.	63
Figura 45	MEV (ds) nimesulida:poloxamer 188 (1:4), aumento de 500x.	64
Figura 46	MEV (ds) nimesulida:poloxamer 188 (1:1), aumento de 5000x	64
Figura 47	MEV (ds) nimesulida:poloxamer 407 (1:1), aumento de 500x.	64
Figura 48	MEV (ds) nimesulida:poloxamer 407 (1:1), aumento de 5000x.	64
Figura 49	MEV (ds) nimesulida:poloxamer 407 (1:4), aumento de 500x.	64
Figura 50	MEV (ds) nimesulida:poloxamer 407 (1:4), aumento de 500X.	64
Figura 51	Espectros de absorção da nimesulida 20 ($\mu\text{g mL}^{-1}$) e dos polímeros PVP, Poliplasdone S630, Poloxamer P188 e Poloxamer P407 em solução de NaOH 0,2	66
Figura 52	Espectros de absorção das soluções de nimesulida (conc. de 20 $\mu\text{g mL}^{-1}$) obtidos pela varredura espectrofotométrica na faixa de comprimento de onda (λ) entre 190 e 500 nm em solução tampão HCl pH 1,2 (1); tampão acetato pH 4,5 (2); água (3); solução tampão fosfato pH 6,8 (4) e pH 7,5 (5).	67
Figura 53	Soluções do fármaco nimesulida (conc. 20 $\mu\text{g mL}^{-1}$) (1) e dos polímeros PVP (2), Poliplasdone S630 (3), Poloxamer P188 (4) e Poloxamer P407(5), em NaOH 0,2 mol L^{-1} .	67
Figura 54	Reação de formação do produto colorido (amarelo), mediante a alcalinização de uma solução de nimesulida em água.	68
Figura 55	Curva analítica de absorvância vs concentração de nimesulida ($\mu\text{g mL}^{-1}$) para avaliação da linearidade do método, no intervalo de concentração da nimesulida de 2,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ a 30 $\mu\text{g mL}^{-1}$, em solução de NaOH 0,2 mol L^{-1} .	69
Figura 56	Curvas analíticas obtidas a partir da análise espectrofotométrica das soluções padrão de nimesulida e empregadas para determinação dos limites de detecção e quantificação.	73

- Figura 57** Demonstração comparativa das porcentagens de nimesulida dissolvidas nos meios utilizados no ensaio de solubilidade: solução de HCl pH 1,2; tampão acetato pH 4,5 e água. 76
- Figura 58** Gráfico comparativo entre as quantidades do fármaco nimesulida dissolvido a partir de cada dispersão sólida após a avaliação da solubilidade em meio solução HCl pH 1,2. 78
- Figura 59** Gráfico comparativo entre as quantidades do fármaco nimesulida dissolvido a partir de cada dispersão sólida após a avaliação da solubilidade em meio solução HCl pH 1,2. 79
- Figura 60** Gráfico comparativo entre as quantidades do fármaco nimesulida dissolvido em cada dispersão sólida após o teste de solubilidade em meio água purificada. 80
- Figura 61** Gráfico comparativo entre as quantidades do fármaco nimesulida dissolvido em cada dispersão sólida após o teste de solubilidade em meio tampão fosfato pH 6,8. 81
- Figura 62** Gráfico comparativo entre as quantidades do fármaco nimesulida dissolvido em cada dispersão sólida após o teste de solubilidade em meio tampão fosfato pH 7,5. 82

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Sistema de classificação biofarmacêutica de fármacos, com base na solubilidade e permeabilidade (AMIDON et al, 1995).	9
Quadro 2	Descrição de solubilidade (adaptado de KASSIM, 2003)	11

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Composição das dispersões sólidas (DS), nimesulida+carreador, produzidas pelo método de evaporação do solvente	28
Tabela 2	Valores dos parâmetros (T_{onset} , T_{pico} e ΔH) avaliados na análise de DSC das amostras de nimesulida A, B e C.	46
Tabela 3	Valores comparativos dos parâmetros obtidos na caracterização por DSC do fármaco nimesulida amostra C original e recristalizada.	47
Tabela 4	Tamanho de partículas nas amostras de nimesulida A, B e C	49
Tabela 5	Valores médios e respectivos desvios padrão relativos das leituras espectrofotométricas das soluções do padrão de nimesulida em NaOH $0,2\text{molL}^{-1}$, utilizados na avaliação da linearidade do método	70
Tabela 6	Valores, médias e desvios padrão obtidos a partir das leituras espectrofotométricas das soluções do padrão de nimesulida em NaOH $0,2\text{mol L}^{-1}$.	71
Tabela 7	Valores das concentrações teóricas, experimentais, absorbâncias e exatidão para as soluções de nimesulida do padrão de nimesulida em NaOH $0,2\text{mol L}^{-1}$.	72
Tabela 8	Resultados obtidos para a solubilidade das amostras de nimesulida denominadas como A, B e C, nos meios: solução pH 1,2, solução tampão pH 4,5, água, tampão fosfato pH 6,8 e 7,5.	75
Tabela 9	Resultados do teste de solubilidade das dispersões sólidas em solução tampão pH 1,2 (72h de agitação, 100 rpm, 37°C)	78
Tabela 10	Resultados do teste de solubilidade das dispersões sólidas em solução de tampão to de sódio pH 4,5	79
Tabela 11	Resultados do teste de solubilidade das dispersões sólidas em meio água purificada.	80

Tabela 12 Resultados do teste de solubilidade das dispersões sólidas em meio tampão fosfato pH 6,8. 81

Tabela 13 Resultados do teste de solubilidade das dispersões sólidas em tampão fosfato pH 7,5. 82

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1	Cálculo da quantidade de nimesulida solubilizada.	35
Equação 2	Cálculo do desvio padrão relativo ou coeficiente de variação do método.	38
Equação 3	Cálculo da exatidão do método.	38
Equação 4	Cálculo do limite de detecção do método.	39
Equação 5	Cálculo do limite de quantificação do método.	39
Equação 6	Equação da curva analítica de linearidade.	69

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

NMS	nimesulida
AINE	anti-inflamatório não esteróide
OMS	Organização Mundial de Saúde
COX-2	ciclooxigenase do tipo 2
COX-1	ciclooxigenase do tipo 1
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
PVP	polivinilpirrolidona
µg	microgramo
µL	microlitro
mL	mililitro
g	gramo
C	carbono
H	hidrogênio
N	nitrogênio
O	oxigênio
S	enxofre
pKa	-log de Ka onde Ka é a constante de dissociação ácida
pH	potencial hidrogeniônico
TGI	trato gastro intestinal
FDA	Food and Drug Administration
%	porcentagem
ICH	International Conference on Harmonisation
PEG	polietilenoglicol
k	viscosidade relativa

°C	grau centígrado
USP	United States Pharmacopeia
CAS	Chemical Abstracts
KCl	cloreto de potássio
HCl	ácido clorídrico
NaC₂H₃O₂	acetato de sódio
CH₃Cooh	ácido acético
KH₂PO₄	fosfato de potássio monobásico
NaOH	hidróxido de sódio
UV	ultra violeta
DSC	calorimetria exploratória diferencial
TGA	análise termogravimétrica
DS	dispersão sólida
CR	carreador
θ	theta
KV	quilovolt
μamp	microampere
cm	centímetro
mg	miligramo
J	Joule
g	gramo
TG	Termogravimetria
min.	minuto
MEV	microscopia eletrônica de varredura
TRC	tubo de raio catódico

USP	Universidade de São Paulo
rpm	rotação por minuto
r	coeficiente de correlação
nm	nanometro
LQ	limite de quantificação
LQ	limite de exatidão
IC	coeficiente angular
u.a	unidade arbitrária
T pico	temperatura de pico no processo de fusão
T onset	temperatura de início do processo de fusão
ΔH fusão	variação de entalpia
mW	miliwatts
β	razão
Δm	variação de massa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	5
3. REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1 Fármaco nimesulida	6
3.1.1 Aspectos físico-químicos	6
3.1.2 Mecanismo de ação	7
3.2 Solubilidade.....	8
3.2.1 Polimorfismo.....	12
3.3 Dispersão sólida.....	14
3.3.1 Obtenção de dispersões sólidas.....	16
3.3.2 Características dos carreadores utilizados nas dispersões sólidas.....	18
3.3.2.1 Povidona.....	18
3.3.2.2 Plasdone S630	19
3.3.2.3 Poloxamer.....	20
4. MATERIAL E MÉTODOS	22
4.1 Material.....	22
4.1.1 Nimesulida amostra.....	22
4.1.2 Carreadores	23
4.1.3 Substância química de referência	24
4.1.4 Solventes e reagentes.....	24
4.1.5 Equipamentos	25
4.2 Métodos.....	26
4.2.1 Método utilizado para a obtenção das dispersões sólidas	26
4.2.2 Métodos para a caracterização da nimesulida e das dispersões sólidas	29
4.2.2.1 Difratomia de raios X	30
4.2.2.2 Espectroscopia na região do infravermelho	30
4.2.2.3 Calorimetria exploratória diferencial	31
4.2.2.4 Termogravimetria/Termogravimetria diferencial	32
4.2.2.5 Microscopia eletrônica de varredura.....	33

4.2.2.6 Determinação do tamanho de partículas.....	33
4.2.3 Método para a determinação da solubilidade da nimesulida e das dispersões sólidas	34
4.2.3.1 Desenvolvimento e validação do método de análise espectrofotométrico	36
4.2.3.1.1 Linearidade.....	36
4.2.3.1.2 Especificidade e seletividade.....	37
4.2.3.1.3 Precisão.....	37
4.2.3.1.4 Exatidão	38
4.2.3.1.5 Limite de detecção e Limite de quantificação	38
5. RESULTADO E DISCUSSÃO	40
5.1 Caracterização da nimesulida e das dispersões sólidas	40
5.1.1 Nimesulida.....	40
5.1.1.1 Difractometria de raios X.....	41
5.1.1.2 Espectroscopia na região do infravermelho.....	43
5.1.1.3 Calorimetria exploratória diferencial	45
5.1.1.4 Termogravimetria/Termogravimetria derivada.....	48
5.1.1.5 Determinação do tamanho de partículas.....	49
5.1.1.6 Microscopia eletrônica de varredura.....	50
5.1.2 Dispersões sólidas	52
5.1.2.1 Difractometria de raios X.....	53
5.1.2.2 Calorimetria exploratória diferencial	56
5.1.2.3 Termogravimetria/Termogravimetria derivada.....	59
5.1.2.4 Microscopia eletrônica de varredura.....	62
5.2 Avaliação da solubilidade da nimesulida isolada e em dispersões sólidas	65
5.2.1 Desenvolvimento e validação do método de análise espectrofotométrico para determinação da solubilidade do fármaco puro e das dispersões sólidas	65
5.2.1.1 Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico (UV).....	65
5.2.1.2 Linearidade do método espectrofotométrico (UV).....	69
5.2.1.3 Precisão do método espectrofotométrico (UV)	70
5.2.1.4 Exatidão do método espectrofotométrico (UV)	71

5.2.1.5 Limite de detecção e Limite de quantificação do método espectrofotométrico (UV) para a determinação da solubilidade.....	72
5.2.2 Avaliação da solubilidade	74
5.2.2.1 Avaliação da solubilidade da nimesulida	74
5.2.2.2 Avaliação da solubilidade da nimesulida das dispersões sólidas	76
6. CONCLUSÕES	83
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
8. ANEXOS	99

1 INTRODUÇÃO

A nimesulida (NMS), antiinflamatório não esteróide (AINE), fármaco escolhido para este estudo, pertence à classe das alquilsulfonamidas, possui propriedades analgésicas, antitérmicas e antiinflamatórias (GOODMANN *et al.*, 2001). Está associado a uma baixa incidência de efeitos adversos, especialmente para o trato gastrointestinal, oferecendo menor ação agressiva à mucosa gástrica, quando comparado aos demais fármacos desta categoria.

Conhecidos pela humanidade há cerca de 100 anos, os compostos antiinflamatórios não esteróides (AINES) estão entre os agentes farmacológicos mais utilizados pela população brasileira (RIBEIRO *et al.*, 2005). Apresentam um amplo espectro de indicações terapêuticas, como: analgesia, antiinflamação, antipirese e profilaxia contra doenças cardiovasculares (KUMMER *et al.*, 2002).

O envelhecimento populacional é um dos principais fatores que contribuem para o aumento do consumo de medicamentos e dentre estes, os AINEs destacam-se como uma das classes mais prescritas para idosos (RODRIGUES *et al.* 2009).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que até 2025, o Brasil será o sexto país do mundo com o maior número de pessoas idosas (PAVARINI *et al.*, 2005; ACURCIO *et al.*, 2006; SÁ *et al.*, 2007; CORRER *et al.*, 2007). A cada ano mais de 650 mil idosos são incorporados à população brasileira, sobretudo pelo aumento da expectativa de vida, decorrente de campanhas de vacinação, melhorias em saneamento básico e pelos avanços médico-tecnológico, amplamente difundidos nas décadas de 1940 e 1970 (LOYOLA FILHO *et al.*, 2005; ACURCIO *et al.*, 2006). Como fatores adicionais, ainda neste contexto, na década de 1960 os processos de urbanização e planejamento familiar colaboraram para redução significativa da

fecundidade, sendo essa também uma das causas para o aumento da população idosa brasileira (NÓBREGA e KARNIKOWSKI, 2005). Além disso, no Brasil cerca de 80 milhões de pessoas fazem uso de automedicação, sendo que os AINES estão entre os mais utilizados pela população (SAKATA e ISSY, 2008).

A nimesulida, fármaco patenteado em 1974 nos Estados Unidos pelos Laboratórios RIKER, é praticamente insolúvel em água, no Sistema de Classificação Biofarmacêutica, SCB (*Biopharmaceutic Classification System*, BSC) está enquadrada no grupo II (AMIDON *et al.*, 1995). Por tratar-se de um fármaco com característica de baixa solubilidade ou praticamente insolúvel em água atende ao perfil dos fármacos adequados a serem utilizados nos estudos de melhoria da solubilidade.

No passado era comum associar-se a eficácia clínica de um medicamento apenas à atividade farmacológica intrínseca do fármaco, porém várias evidências demonstraram que os excipientes e as técnicas de fabricação utilizadas podem gerar tanto medicamentos ineficazes quanto tóxicos (STORPIRTIS e CONSIGLIERI, 1995). A experiência advinda de estudos biofarmacêuticos ou biofarmacotécnicos permitiu avaliar a influência dos fatores físicos e físico-químicos ligados ao fármaco e à forma farmacêutica sobre o efeito do medicamento no organismo, comprovando que o conceito de qualidade de medicamento vai além dos aspectos técnicos, considerados essenciais, tais como: a identidade; a pureza; o teor; a potência, dentre outros, sendo indispensável que o fármaco seja liberado na quantidade e na velocidade adequadas ao objetivo terapêutico pretendido (STORPIRTIS, 1999).

Há uma década já havia sido identificado que mais de um terço dos fármacos listados na Farmacopéia Americana estava incluso na categoria de pouco solúvel ou insolúvel (LIU, 2000).

De forma geral, os principais fatores que podem alterar a biodisponibilidade de medicamentos estão relacionados ao indivíduo (idade, sexo, peso corporal, fatores fisiopatológicos associados) e às características do medicamento (fármaco, formulação e processo de fabricação) (SHARGEL *et al.*, 2005). Dentre os fatores ligados ao medicamento citam-se, principalmente: as características de solubilidade, a natureza química, o processo de obtenção, o comportamento estereoquímico das moléculas (quiralidade), o tamanho de partículas, o polimorfismo, hidratação ou solvatação da molécula, a estabilidade do fármaco, o tipo e quantidade de excipientes e as características do processo de fabricação (STORPIRTIS *et al.*, 2009; GIBALDI, 1991).

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), proposto por Amidon e colaboradores (1995), é fundamentado no princípio de que o controle da extensão e velocidade de absorção de um fármaco, administrado por via oral, depende basicamente de dois aspectos: da solubilidade do fármaco e de sua permeabilidade através das membranas biológicas. Em função destes parâmetros os fármacos são classificados em quatro classes (I, II, III e IV).

A deficiente solubilização dos fármacos pertencentes à classe II, após administração oral requer a otimização da formulação farmacêutica utilizada. A taxa de dissolução destes fármacos é o fator limitante para a biodisponibilidade e o uso da tecnologia de dispersões sólidas (DS) tem sido explorado como método visando à melhoria de solubilidade e biodisponibilidade (ROUCHOTAS *et al.* 2000; EMARA *et al.*, VERMA *et al.* GOHEL, 2003).

Inicialmente, esta tecnologia foi aplicada para as formas de liberação imediata contendo fármacos pouco solúveis. Chiou e Riegelmann (1991) foram os primeiros a utilizar o termo “dispersão sólida” para denominar sistemas contendo um fármaco

pouco hidrossolúvel distribuído em uma matriz hidrofílica no estado sólido, preparados por fusão ou precipitação. Contudo, as dispersões sólidas não são apropriadas para fármacos cuja baixa biodisponibilidade é resultante do metabolismo ou da baixa permeabilidade.

As dispersões sólidas têm sido classificadas basicamente em quatro categorias: (1) misturas eutéticas simples; (2) soluções sólidas; (3) precipitação amorfa de fármacos em carreador cristalino e (4) combinações entre estes grupos (SETHIA, 2003).

Na solução sólida, um soluto sólido dissolvido (fármaco) encontra-se homogeneizado com outro sólido também dissolvido (carreador). A evaporação da mistura de solventes facilita a formação de uma dispersão sólida coloidal ou molecular do fármaco no carreador. As dispersões sólidas podem ser obtidas por diferentes métodos: o método de fusão que envolve a fusão do carreador; o método termomecânico, no qual os componentes não são fundidos, mas aquecidos abaixo da temperatura de fusão e o método do solvente, no qual o carreador e o fármaco são dissolvidos em um solvente geralmente orgânico ou gasoso em condições supercríticas, ambos estáveis, com o solvente evaporado a uma temperatura fixa e sob pressão reduzida. (LIU *et al.*, 2000).

Diante do exposto, o presente projeto tem por objetivos obter e caracterizar as dispersões sólidas, categoria solução sólida, composta pelo fármaco nimesulida e carreadores (polivinilpirrolidona, poliplasdone S630, poloxamer P188 e poloxamer P407), obtidas pelo método de evaporação do solvente e avaliar o seu comportamento em relação à solubilidade do fármaco neste tipo de preparação.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem por objetivo obter e caracterizar dispersões sólidas, categoria solução sólida, contendo o fármaco nimesulida, mediante o emprego do método de evaporação do solvente.

2.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar o fármaco nimesulida, no estado sólido, obtido de três procedências distintas;
2. Obter dispersões sólidas por meio da técnica de evaporação do solvente com emprego de diferentes carreadores;
3. Desenvolver e validar a metodologia analítica para avaliação da solubilidade da nimesulida e das dispersões sólidas obtidas;
4. Caracterizar as dispersões sólidas obtidas e avaliar a solubilidade das mesmas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Fármaco nimesulida

3.1.1 Aspectos físico químicos

A nimesulida (NMS) apresenta caráter fracamente ácido com valor de pka de 6,5 (SINGH, SHARDA, MAHAJAN, 1999), baixa solubilidade em água, aproximadamente 10 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ (PIEL *et al.*, 1997) e tem sido classificada como pertencente à classe II do SCB (AMIDON *et al.*, 1995; BERNAREGGI, 1998).

A baixa solubilidade associada à sua baixa molhabilidade aumentam as dificuldades nas formulações farmacêuticas de soluções orais, suspensões, granulados e injetáveis. Por outro lado, a nimesulida é solúvel em solventes orgânicos como metanol, etanol, acetona e dimetilformamida (MERCK INDEX, 2006).

Quimicamente, o fármaco (**Figura 1**) é uma alquilsulfonamida de peso molecular de 308,31 g. mol^{-1} e fórmula molecular $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, considerada protótipo da classe das metasulfonamidas devido à potência antiinflamatória e ao perfil de segurança terapêutico (LEVAL *et al.*, 2000).

Figura 1. Estrutura química da nimesulida, N-(4-nitro-2-fenoxifenil) metanosulfonamida.

3.1.2 Mecanismo de ação

A nimesulida é um agente antiinflamatório não esteroidal (AINE), derivado das sulfonamidas, que apresenta potente efeito antiinflamatório, analgésico e antipirético. É um inibidor seletivo da COX-2 (GUPTA,1999), utilizado no tratamento de estados febris, processos inflamatórios relacionados à liberação de prostaglandinas, como osteoarticulares, musculoesqueléticos e doenças artríticas, e como analgésico em cefaléias, mialgias e no alívio da dor pós-operatória (FUCHS, 1998).

De acordo com o descrito em literatura, a atuação ideal de um fármaco antiinflamatório ocorre preferencialmente, pela inibição seletiva da subunidade-2 da cicloxigenase (COX-2) e minimamente sobre a subunidade-1 (COX-1) que é citoprotetora. Como resultado desta inibição seletiva ocorre a redução da síntese de prostaglandinas relacionadas à inflamação. Alguns estudos ainda indicam que a nimesulida é melhor tolerada e causa menor incidência de efeitos colaterais, quando comparada a outros fármacos desta classe terapêutica (VANE, BOTTING, 1995; SCHARLI *et al.* 1990; OGNELL, 1993; BERNAREGGI, 1998).

A ação antiinflamatória da nimesulida foi demonstrada em diversos tipos de afecções e também em patologia antiinflamatória otorrinolaringológica (BEVILACQUA, MAGNI, 1993). Seu mecanismo de ação também influi sobre a agregação plaquetária, causando inibição da mesma.

A nimesulida é prontamente absorvida no trato gastrointestinal, alcançando pico de concentração plasmática entre 1,5 e 2,5 horas. O nível de ligação às proteínas plasmáticas é de 99% e a meia vida de eliminação terminal é de 2 a 5 horas. É metabolizada no fígado e seu principal metabólito é a hidroxinimesulida, farmacologicamente ativa (DAVIS, BRODGEN, 1994).

3.2 Solubilidade

A solubilidade é um parâmetro termodinâmico que representa a concentração da solução de um fármaco em equilíbrio com o soluto, sendo a característica que mais afeta a dissolução e conseqüentemente a biodisponibilidade. Por sua vez, somente o fármaco dissolvido nos líquidos do trato gastrointestinal pode ser absorvido. Assim sendo, os compostos relativamente insolúveis têm absorção incompleta ou irregular (SHARGEL e YU, 1999).

Fármacos pouco solúveis para os quais a dissolução é fator limitante à absorção (AMIDON, *et al.*, 1995) representam um grande desafio para o sucesso do desenvolvimento de uma formulação. Muitas vezes é necessária a aplicação de recursos capazes de promover a maior solubilização do fármaco, e conseqüentemente uma melhoria de sua dissolução, representando uma alternativa para a melhoria da biodisponibilidade.

Em 1995 foi criado por Amidon e colaboradores o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). De acordo com o SCB os fármacos são classificados em quatro classes em função de parâmetros de solubilidade e permeabilidade. Fármacos pertencentes à Classe I são aqueles com alta solubilidade e alta permeabilidade. Considera-se que o fármaco é bem absorvido e que o fator limitante para a absorção é a dissolução ou o esvaziamento gástrico, caso a dissolução seja muito rápida. A Classe II por sua vez reúne fármacos com baixa solubilidade e alta permeabilidade. A dissolução *in vivo* é o fator que controla a absorção. Fármacos com alta solubilidade e baixa permeabilidade são classificados na Classe III e têm como principal fator limitante da absorção a baixa permeabilidade. Já a Classe IV reúne os fármacos com baixa solubilidade e baixa permeabilidade, ou seja, aqueles

que apresentam problemas significativos para a administração oral (AMIDON et.al., 1995) (**Quadro 1**).

Quadro 1. Sistema de classificação biofarmacêutica de fármacos, com base na solubilidade e permeabilidade.

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

Fonte: AMIDON *et al.*, 1995.

Os fatores que afetam a dissolução e absorção de fármacos podem estar relacionados as suas propriedades físico-químicas, às características farmacêuticas (formas farmacêuticas, adjuvantes farmacotécnicos e tecnologias envolvidas na fabricação dos medicamentos), bem como às características biológicas, tais como, via de administração, anatomia e fisiologia do local onde ocorrerá a absorção (SHARGEL; YU, 2005).

Dentre as propriedades físico-químicas dos fármacos que influenciam a solubilidade, e, portanto, a biodisponibilidade, destacam-se: a estrutura molecular, pKa e pH do meio, tamanho de partículas e o polimorfismo.

Considerando que aproximadamente 95% das moléculas dos fármacos são constituídos de ácidos fracos e bases fracas, o conhecimento do pH e pKa é

fundamental para o desenvolvimento do medicamento, visto que este parâmetro esta diretamente relacionado à solubilidade do fármaco e, conseqüentemente à dissolução (AULTON, 2005; FLORENCE; ATTWOOD, 2006). De acordo com o princípio de partilha de pH, moléculas polares e ionizadas são mais solúveis em água, porém, mais lentamente absorvidas do que as não-ionizadas. Segundo esta hipótese, é provável que um fármaco fracamente ácido seja mais bem absorvido no estômago, onde se encontra na forma não ionizada, enquanto que um fármaco fracamente básico seja absorvido no intestino, onde prepondera a forma não ionizada (FLORENCE; ATTWOOD, 2006; ASHFORD, 2005c).

Outro fator que influencia a dissolução e solubilidade dos fármacos é o tamanho de partícula, sobretudo para fármacos de característica hidrofóbica. A redução do tamanho das partículas pode resultar em aumento da velocidade de dissolução e de absorção, alterando o perfil de biodisponibilidade do fármaco (VOIGT, 1982; AULTON, 2005). O aumento na área da superfície de contato com o líquido do TGI acarretará um aumento da velocidade de dissolução, uma vez que partículas do fármaco estarão intimamente umedecidas. São exemplos de fármacos para os quais a redução de tamanho de partícula proporcionou maior absorção e, portanto, maior biodisponibilidade: digoxina, nitrofurantoína, tolbutamida, naproxeno, ibuprofeno, fenacetina (AULTON, 2005).

A solubilidade aquosa de um fármaco consiste em um parâmetro importante para a determinação de sua velocidade de dissolução e, no caso de fármacos “fracamente solúveis”, a solubilidade normalmente é menor que $100\mu\text{g. mL}^{-1}$. Outro parâmetro importante é o coeficiente entre dose e solubilidade, que pode ser definido como o volume de fluidos gastrintestinais necessário para dissolver

determinada dose (HÖRTER; DRESSMAN, 2001). O **Quadro 2** apresenta a nomenclatura utilizada para descrever a solubilidade de uma substância.

Quadro 2. Descrição de solubilidade.

Nomenclatura	Quantidade aprox. de solvente para dissolver 1 parte do soluto
Muito solúvel	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel	De 1 a 10
Solúvel	De 10 a 30
Levemente solúvel	De 30 a 100
Pouco solúvel	De 100 a 1000
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10.000
Praticamente insolúvel	Mais de 10.000

Fonte: adaptado por Kassin, 2003.

Conforme o SBC e preconizado pelo FDA, a solubilidade de um fármaco deve ser determinada pela dissolução da maior dose terapêutica diária de um medicamento em 250 mL de solução tampão, de pH compreendido entre 1,0 e 8,0. Um fármaco é considerado altamente solúvel quando o resultado, em volume, da relação dose/solubilidade é menor ou igual a 250 mL. Um fármaco de alta permeabilidade é, geralmente, aquele cuja biodisponibilidade absoluta é maior que 90% na ausência de instabilidade no trato gastrointestinal ou quando este parâmetro é determinado experimentalmente (FDA, 2000; YU et. al., 2002).

3.2.1 Polimorfismo

O polimorfismo é a habilidade de um material sólido cristalino, elemento ou composto, existir em pelo menos duas estruturas cristalinas diferentes, de mesma composição química, homogênea, no que se refere tanto à composição química como ao estado físico, porém apresentando diferenças nos arranjos espaciais/conformacionais, sendo que cada polimorfo ou modificação cristalina constitui uma fase distinta que deve ser estudada (GAVEZZOTTI, 2007; HALEBLIAN e *et al.*, 1969). A forma polimórfica com baixa energia livre será mais estável, enquanto que aquelas menos estáveis ou meta-estáveis tenderão a se transformar na forma mais estável, o que vai depender das diferenças de energia entre as formas estáveis e metaestáveis. Diante disto, a identificação da forma polimórfica de menor energia durante o desenvolvimento de um novo fármaco, torna-se imprescindível, uma vez que esta é, na maioria das vezes, a forma mais quimicamente estável e não irá se converter em outra forma polimórfica durante a armazenagem do produto (RAW *et al.*, 2004; BYRN *et al.*, 1995).

O avanço tecnológico modificou o conceito que considerava um medicamento eficaz aquele que apenas assegurasse o cumprimento das especificações de controle de qualidade. A presença de um fármaco em uma ou mais formas cristalinas (polimorfismo) afeta principalmente a solubilidade do fármaco no estado de equilíbrio, que é representada pela concentração do fármaco dissolvido quando o estado de equilíbrio entre o soluto e o solvente é alcançado (SNIDER *et al.*, 2004; BYRN *et al.* 1999; RAW *et al.*, 2004).

As formas solvatadas e não-solvatadas de um fármaco também exibem diferenças na solubilidade e nas velocidades de dissolução. Portanto, é razoável esperar que essas formas possam apresentar diferenças na biodisponibilidade,

principalmente no caso daqueles fármacos pouco solúveis, que possuem biodisponibilidade limitada pela taxa de dissolução. Geralmente, os compostos hidratados apresentam menor solubilidade e velocidade de dissolução em água, em relação aos seus análogos anidros (BYRN *et al.*, 1999).

A possibilidade de alteração da forma do cristal durante o processo de desenvolvimento da formulação deve ser considerada e a caracterização da forma dos cristais deve ser realizada, de modo a assegurar a que forma do cristal no produto final se mantenha, após a realização de operações unitárias da produção: tais como aquecimento, mistura e exposição ao solvente (GASPAROTTO, 2005).

Apesar da interferência de formas polimórficas em vários aspectos do medicamento, nem sempre os testes adequados para identificar a presença de polimorfos são descritos nas monografias oficiais (FROEHLICH, 2005). Surpreendentemente, um número muito grande de produtos farmacêuticos exhibe o fenômeno de polimorfismo: 70% dos barbitúricos, 60% das sulfonamidas e 23% dos esteróides existem em diferentes formas polimórficas (CHAUDHARI, 2008). Adicionalmente, qualquer característica de um fármaco que possa afetar a estabilidade, a segurança e a biodisponibilidade deve ser monitorada e controlada. No caso do polimorfismo, as agências regulatórias exigem que sejam utilizados procedimentos analíticos que permitam esse controle e monitoramento das matérias-primas e do produto acabado (BRASIL, 2003; FDA, 2007; ICH 2007).

Estudos têm identificado a presença de polimorfismo no fármaco nimesulida. Berguese e colaboradores (2003) designaram as formas polimórficas da nimesulida de forma I e forma II. A estrutura do cristal nativo da nimesulida, também denominada Forma I, foi caracterizada pela difração de raios - X, método do pó, enquanto que, para o polimorfo II, também denominado como Forma II ou forma

metaestável, apenas três coordenadas dimensionais são conhecidas (SANPHUI *et al*, 2011). Também tem sido demonstrado que a cristalização da nimesulida em etanol produz uma forma cristalina distinta daquela obtida quando a cristalização é realizada em dioxano (COSTA *et al*, 2009).

Estas evidências podem justificar a necessidade de caracterização do fármaco que será utilizado na preparação das dispersões sólidas.

3.3 Dispersão sólida

Diversos trabalhos relatam o grande interesse da área farmacêutica pelo uso de dispersões sólidas. Esta tecnologia farmacêutica tem demonstrado ser de grande utilidade para a melhoria da velocidade de dissolução e, portanto, da biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água (SERAJUDDIN, 1999; SHEEN *et al.*, 1995; MARGARIT *et al.*, 1994; SETHIA; SQUILLANTE, 2003; TRAPANI *et al.*, 2004).

Muitos dos métodos destinados a aumentar as características de dissolução de fármacos pouco solúveis em água têm sido apresentados na literatura. Estas incluem redução do tamanho da partícula para aumentar área de superfície, solubilização em sistemas tensoativos, formação de complexos solúveis em água e uso de pró-fármacos (MUTALIK *et al*, 2008). O desenvolvimento de novas técnicas para melhorar a solubilidade, a taxa de dissolução e a biodisponibilidade são de grande importância no desenvolvimento de produtos farmacêuticos, em especial para aqueles administrados por via oral. Dentre estas técnicas as dispersões sólidas, sistemas sólidos estruturados, no qual o fármaco está disperso em uma matriz biologicamente inócua com o objetivo de melhorar a sua biodisponibilidade

oral, tem sido muito utilizada para aumentar a solubilidade de fármacos hidrofóbicos (HABIB, 2001).

Sekiguchi e Obi (1961) propuseram pela primeira vez a formulação de uma mistura eutética para conseguir aumentar a solubilidade de um fármaco pouco solúvel. Esta mistura continha sulfatiazol como modelo de fármaco pouco solúvel e uréia como carreador hidrossolúvel. Atualmente prefere-se utilizar polímeros hidrossolúveis como carreadores, devido à baixa toxicidade e aplicabilidade geral (MATSUMOTO, ZAGRAFI, 1999; SERAJUDDIN, 1999). Estes constataram que a formação de misturas eutéticas melhorava a taxa de liberação e conseqüentemente a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis. O pequeno tamanho de partículas e a maior molhabilidade do fármaco foram as principais razões para o aumento da biodisponibilidade das dispersões sólidas que utilizavam a uréia como matriz. Posteriormente Levy e Kanning desenvolveram dispersões sólidas que continham manitol como matriz, preparando soluções sólidas através de dispersões moleculares. Estas dispersões sólidas foram designadas como dispersões sólidas de 1ª geração e utilizavam matrizes cristalinas como uréia e açúcares, tinham desvantagem de formarem dispersões sólidas cristalinas, termodinamicamente mais estáveis e não liberavam o fármaco tão rapidamente como as amorfas.

Em finais dos anos 60, surgiu a 2ª geração de dispersões sólidas, que continham matrizes amorfas em vez de cristalina e estas permitem a formação de dispersões sólidas amorfas. Entre as matrizes cristalinas encontram-se a Povidona (PVP), os polietilenoglicóis (PEG) e os polimetacrilatos. As matrizes amorfas utilizadas na 2ª geração de dispersões sólidas têm como representantes derivados da celulose, como a hidroxipropilmetilcelulose ou derivados do amido como as ciclodextrinas.

As dispersões sólidas podem ser classificadas com base na interação entre o fármaco e a matriz em soluções sólidas, suspensões sólidas ou mistura de ambas. Nas soluções sólidas amorfas o fármaco e a matriz estão totalmente miscíveis e solúveis, originando uma interação molecular entre eles.

A terceira geração de dispersões sólidas surgiu com a constatação da melhoria de dissolução, no caso de uma matriz possuir atividade tensoativa, como exemplos podem ser citados o Poloxamer 407 e o Poloxamer 188, pertencentes à classe dos polietileno-propilenoglicóis (SERAJUDDIN, SHEEN e AUGUSTINE 1990, SJÖKVIST, NYSTRÖM e ALDEN 1991; SHEEN *et al.*, 1995).

Em vários estudos a designação das dispersões sólidas é baseada no método de preparação. Todavia não é o método de preparação, mas o arranjo molecular que determina as propriedades das dispersões sólidas, mas os mecanismos de formação são raramente discutidos.

A estabilidade física de uma dispersão sólida depende da formulação e do processo de fabricação. Sistemas que demonstram significativa instabilidade física podem indicar um baixo grau de interação entre o fármaco e o carreador (LIU, 2000).

3.3.1 Obtenção de dispersões sólidas

As dispersões sólidas são obtidas por meio da dispersão de um componente farmacologicamente ativo (fármaco) em um carreador ou matriz, inócuo, no estado sólido, a fim de melhorar a solubilidade, estabilidade, aumentar a velocidade de dissolução, modular a ação terapêutica e a permeabilidade do fármaco através das membranas absortivas (HABIB, 2001). Contudo, a dissolução do fármaco contido em uma dispersão sólida é influenciada por vários fatores, tais como, o método

empregado para prepará-la, proporção e características do carreador usado, pH do meio de dissolução, temperatura e características da superfície das partículas resultantes da dispersão sólida (OZKAN *et al.*, 2000).

Diferentes métodos de preparação das dispersões sólidas têm sido utilizados. Um deles é o método de fusão, no qual o carreador é aquecido a uma temperatura ligeiramente superior a do seu ponto de fusão (neste estado o fármaco é incorporado ao carreador).

No método de evaporação do solvente, o carreador e o fármaco são dissolvidos em um solvente geralmente orgânico ou gasoso em condições supercríticas e o solvente é evaporado a uma temperatura fixa e sob pressão reduzida. Com a remoção do solvente ocorre uma supersaturação do meio seguido de precipitação simultânea dos constituintes. O solvente, aderido à superfície da partícula co-precipitada, é removido por secagem com auxílio de vácuo. Este método é indicado para fármacos termolábeis, que poderiam se degradar na temperatura de fusão do carreador. A dificuldade deste método está em encontrar um solvente que dissolva tanto o fármaco como o carreador, sendo que a utilização de diferentes solventes pode induzir ao aparecimento de diferentes polimorfos (SETHIA, 2003).

Nas dispersões sólidas o fármaco encontra-se disperso, geralmente, em um carreador polimérico solúvel em água (ANSEL, 2000; RASENACK *et al.*, 2003; URBANETZ, 2006). Quando obtidas a partir de polímeros hidrofílicos, esses passam a ditar as características da dispersão sólida. A utilização de polímeros solúveis em água, tais como, polivinilpirrolidona, poliplasdone e poloxamer, é considerada como alternativa eficiente para aumentar a solubilidade de fármacos de baixa solubilidade (CIRRI *et al.*, 2004).

As dispersões sólidas têm sido frequentemente empregadas com a finalidade de aumentar a solubilidade de fármacos. Existem vários exemplos descritos na literatura, dentre esses encontram-se os estudos com: nimodipina (KREIDEL, R. N., 2010); carbamazepina (RANE Y *et al.*, 2007); furosemida sódica (GANESH CHAULANG *et al.*, 2009) e estudos com hidroclorotiazida (SANTOS, A. S., 2008).

3.3.2 Característica dos carreadores utilizados nas dispersões sólidas

3.3.2.1 Povidona (polivinilpirrolidona-PVP)

A povidona (PVP) está descrita como um polímero sintético (**Figura 2**) constituído essencialmente de grupos lineares de 1-vinil-2-pirrolidinona, sendo que os diferentes graus de polimerização resultam em polímeros de vários pesos moleculares. Este polímero é caracterizado pela sua viscosidade em solução aquosa. Trata-se de um polímero hidrofílico, encontrado no mercado com peso molecular médio que pode variar de 2500 a 3000000 de (k), sendo (k) a viscosidade relativa em relação à água e calculada utilizando a equação de Fikentscher: A viscosidade é tanto maior quanto maior for o peso molecular.

O polímero empregado neste estudo tem (k) de 29 a 32, com peso molecular médio equivalente a $50.000 \text{ g mol}^{-1}$ (LEUNER e DRESSMAN, 2000). É utilizado como solubilizante em formulações orais e parenterais e tem se mostrado como um promotor da dissolução para fármacos pouco solúveis.

A povidona apresenta-se como um pó higroscópico, de coloração branca a creme, inodoro ou quase inodoro, solúvel em ácidos, clorofórmio, etanol (95%), acetona, metanol e água. Apresenta como impureza a crospovidona. A povidona apresenta uma temperatura de transição vítrea alta, acima de 110°C , o que limita o

seu uso no processo de obtenção de dispersão sólida pelo método de fusão, sendo, todavia, amplamente empregada pelo método da evaporação. A monografia deste polímero encontra-se descrita na Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia, USP 31, 2008).

Figura 2. Fórmula estrutural geral da polivinilpirrolidona PVP K29-32.

3.3.2.2 Plasdone S630 (copovidona)

O plasdone S630 é um copolímero constituído pela mistura de N-vinil-2-pirrolidona e vinil acetato (**Figura 3**) na proporção de (60:40). A incorporação da vinilpirrolidona e do monômero vinil acetato em uma mesma cadeia de polímero confere ao plasdone S630 a combinação de características hidrofílicas e hidrofóbicas que o tornam um carreador com características de agente tensoativo e estabilizante.

O seu nome químico é éster acético do ácido etenílico ou ainda polímero com 1-etenil-2-pirrolidinona com CAS nº 25086-89. Possui a característica de pó branco a levemente amarelado. As partículas de pequeno tamanho são obtidas por processo de fabricação que utiliza o spray-dried. A monografia deste polímero encontra-se descrita na Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia, USP 31, 2008).

Figura 3. Fórmula estrutural do plasdone S630 (Copolidona).

3.3.2.3 Poloxamer

Poloxamer são copolímeros não iônicos de polyoxietileno-polioxipropileno usados primariamente em formulações farmacêuticas como solubilizantes. O segmento de polioxietileno é hidrofílico enquanto o polioxipropileno é hidrofóbico, em função destas características podem ser utilizados como agentes tensoativos com as propriedades de diminuir a tensão superficial de um sistema.

Poloxamer 407

Existem trabalhos publicados que descrevem o uso de poloxamer P407 (**Figura 4**), como carreador na preparação de dispersão sólida, incrementando a solubilidade de fármacos pouco solúveis da classe II (SCB). São algumas características deste polímero: densidade 1,06 g ml⁻¹; ponto de fusão 52-57 °C; solúvel em etanol, propan-2-ol, água. A denominação poloxamer vem normalmente seguida de dois dígitos que, multiplicados por 100, correspondem à variação de peso molecular da porção de polioxipropileno do copolímero. O terceiro dígito, quando multiplicado por 10, corresponde à porcentagem de peso da porção polioxietileno. O peso molecular do poloxamer P407 varia entre 9840-14600 g mol⁻¹.

Trata-se de um polímero não-iônico. A monografia deste polímero encontra-se descrita na Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia, USP 31, 2008).

$\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_{56}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}$, onde $a=101$ e $b=56$

Figura 4. Fórmula estrutural do Poloxamer 407.

Poloxamer 188

Polímero utilizado na indústria química e farmacêutica com a função de emulsificante, solubilizante, agente dispersante e molhante na preparação de dispersões sólidas (**Figura 5**). Trata-se de um polímero não iônico.

$\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{80}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_{27}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{80}$ onde $a=80$ e $b=27$

Figura 5. Fórmula estrutural do poloxamer P188.

Terapeuticamente o poloxamer P188 pode ser administrado por via oral como um agente molhante e lubrificante no tratamento da constipação ntestinal. A monografia deste polímero encontra-se descrita na Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia, USP 31, 2008).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo foram caracterizadas amostras de três procedências distintas do fármaco nimesulida, de modo a identificar suas semelhanças e diferenças e selecionar a matéria-prima a ser utilizada na obtenção das dispersões sólidas. As dispersões sólidas de nimesulida foram obtidas utilizando-se os polímeros polivinilpirrolidona, plasdona S630, poloxamer P407 e poloxamer P188. Todas as dispersões sólidas foram caracterizadas. Os próximos itens descrevem os materiais e métodos empregados.

4.1 Material

4.1.1 Nimesulida – amostras

Nimesulida – procedência A

Lote: 18060219

Data de validade: Maio 2013

Teor em base anidra: 99,6%

Nimesulida – procedência B

Lote: 0440908-XJ

Data de validade: Agosto 2013

Teor em base anidra: 99,7%

Nimesulida – procedência C

Lote: 146404

Data de validade: Outubro 2013

Teor em base anidra: 99,9%

4.1.2 Carreadores

Polivinilpirrolidona (PVPK 29-32)

Fornecido por International Specialty Product (ISP)

Lote 05800211646

Plasdone (S630)

Fornecido por International Speciality Product (ISP)

Lote 05000248536

Poloxamer (P407)

Fornecido por BASF Pharma ingredients and Service

Lote 30142173

Poloxamer (P188)

Fornecido por BASF Pharma ingredients and Service

Lote WPHB534B

4.1.3 Substância química de referência

Nimesulida padrão de referência secundário, fornecido pela empresa Eurofarma, teor de pureza declarado no laudo do fornecedor 100,0%, foi empregado nas determinações analíticas.

4.1.4 Solventes, reagentes e materiais

Acetona PA - Merck

Metanol PA - Carlo Erba

Etanol PA

Hidróxido de sódio PA - Labsynth

Acetato de sódio PA - Merck

Ácido acético glacial PA - Merck

Fosfato de potássio monobásico anidro PA - Merck

Cloreto de potássio PA - Labsynth

Ácido clorídrico PA - Merck

Solução tampão pH 1,2 (KCl/HCl)

Solução tampão de acetato pH 4,5 ($\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{COOH}$)

Solução tampão de fosfato pH 6,8 ($\text{KH}_2\text{PO}_4 / \text{NaOH}$)

Solução tampão fosfato de potássio pH 7,5 ($\text{KH}_2\text{PO}_4 / \text{NaOH}$)

Água purificada

Balões volumétricos volumétrico de 10 mL, 25 mL, 100 mL, 1000 mL

Bequers de 50 mL, 100 mL, 1000 mL

Frascos de vidro com tampa de rosca e capacidade para 250 mL

Ponteiras descartáveis

Tubos de vidro de 15 mL com tampa

Unidade filtrante Milipore Millex em polietileno com membrana de PVDF, 0,45µm de poro, 13 mm de diâmetro

Placas de Petri

Almofariz com pistilo

4.1.5 Equipamentos

Balança analítica, Shimadzu

Incubadora orbital fabricante TECNAL

Medidor de pH, Quimis

Espectrofotômetro Vankel, modelo Cary 50 UV-Vis

Pipetas automáticas de volume variável 100-1000µL Eppendorf

Banho termostático

Rotavapor Büchi,

Estufa de secagem

DSC com fluxo de calor, Shimadzu Corporation

Termo balança (associação forno e balança) TGA-50 Shimadzu

Difratômetro Siemens/Bruker modelo D5000

Espectrômetro BOMEN MB-Séries

Microscópio eletrônico de varredura JEOL, modelo JSM- 7401F

4.2 Métodos

4.2.1 Método utilizado para a obtenção das dispersões sólidas

As dispersões sólidas de nimesulida contêm o fármaco e o carreador, nas proporções de (1:1), (1:2), e (1:4) e foram obtidas por meio do método de evaporação do solvente. Com esta finalidade, pesou-se em balança analítica as quantidades de nimesulida e carreador conforme listados na **Tabela 1**. A nimesulida foi dissolvida em acetona e o carreador em álcool etílico absoluto. A solução contendo o carreador foi, então, adicionada à solução de contendo a nimesulida. A solução foi homogeneizada, manualmente por minutos, e adicionalmente por 5 minutos em rota-vapor. Após a homogeneização o solvente foi evaporado à temperatura entre 45 e 50 °C, sob pressão reduzida, que variou de 300 mbar de pressão, no início da evaporação a 50 mbar de pressão ao final da etapa de evaporação. A evaporação completa do solvente ocorreu em cerca de 60 minutos.

Após a evaporação, a dispersão sólida (DS) foi retirada do balão, transferida para um almofariz, e triturada manualmente com auxílio de pistilo. A DS triturada foi transferida uma placa de vidro e submetida à secagem em estufa convencional, na faixa de temperatura de 40 a 45 °C, por aproximadamente 12 horas. Após a secagem a DS foi peneirada em malha de abertura 300 µm.

O fluxograma apresentado na **Figura 6** ilustra as etapas do processo.

Figura 6. Fluxograma de processo para a obtenção da dispersão sólida de nimesulida pelo método de evaporação do solvente.

Na **Tabela 1** estão listadas as composições das dispersões sólidas utilizadas neste estudo.

Tabela 1. Composição das dispersões sólidas (DS), nimesulida+carreador, produzidas pelo método de evaporação do solvente

Formulação DS	NMS:CR	Solução CR	Solução NMS
NMS/PVP	1:1	10,0g de PVP + 70mL de etanol	10,0 g de NMS + 70 mL de acetona
	1:2	20,0g de PVP + 70mL de etanol	
	1:4	40,0g de PVP + 70 mL de etanol	
NMS/plasdone S630	1:1, 5	15g de S630 + 70 mL de etanol	10,0g de NMS + 70mL de acetona
	1:2	20,0g de S630 + 70mL de etanol	
	1:4	40,0g de S630 + 70mL de etanol	
NMS/poloxamer P188	1:1	10,0g de 407 +70 mL de etanol	10,0g de NMS + 70mL de acetona
	1:2	20,0g de 407 + 70 mL de etanol	
	1:4	40,0g de 407 + 70 mL de etanol	
NMS/poloxamer P407	1:1	10,0g de 407 + 70 mL de etanol	10,0g de NMS + 70mL de acetona
	1:2	20,0g de 407 + 70 mL de etanol	
	1:4	40,0g de 407 + 70 mL de etanol	

Baseado no exposto por COSTA *et al.* (2009), demonstrando que a cristalização da nimesulida em etanol pode produzir uma forma cristalina distinta daquela obtida quando a cristalização é realizada em dioxano, e considerando que,

neste estudo, a solução do carreador foi preparada em etanol, foi realizado um experimento dissolvendo-se a nimesulida na solução da dispersão sólida, sem a utilização de carreador conforme ilustrado na **Figura 7** para verificar a possível formação de polimorfo distinto do fármaco original utilizado na preparação das dispersões sólidas. O material recristalizado obtido foi submetido à caracterização.

Figura 7. Fluxograma de processo para a obtenção de nimesulida recristalizada na solução utilizada para a preparação das dispersões sólidas.

4.2.2. Método para a caracterização da nimesulida e das dispersões sólidas obtidas

A caracterização do fármaco nimesulida e das dispersões sólidas, obtidas no presente estudo, foram realizadas utilizando-se as seguintes técnicas: difratometria de raios X (LENWINS *et al.*, 1996; IACOVAZZO, 2002); espectroscopia de absorção na região do infravermelho (BUGAY, 2001; TISHMACK *et al.*, 2003; HARRIS, 1996); calorimetria exploratória diferencial, DSC; termogravimetria, TG (GIRON, 1995; FORD e TIMMINS, 1989; KUHNERTBRANSTATTER) e microscopia eletrônica de varredura, MEV (WOOD, 1977; GOODHEW *et al.*, 2007).

4.2.2.1 Difractometria de raios X de pó

Foi escolhido o método do pó, onde o padrão de difração apresenta uma série de reflexões, as quais são identificadas no difratogramas pelo ângulo (2θ). O método apresenta a vantagem de ser não destrutivo. Os difratogramas de raios X foram obtidos em um difratômetro Siemens/Bruker modelo D5000 operando a 40KV e 40 μ amp. As amostras foram trituradas em almofariz até a obtenção de pó fino para minimizar a orientação preferencial que certas formas de cristais tendem a exibir (USP 31, 2008). A varredura da reflexão de raios-X foi lida no intervalo de 5° a 90° (2θ) com incrementos de $0,05^\circ$ (2θ) seg^{-1} . Os resultados obtidos foram tratados por meio da utilização do programa *Diffra-Plus*. Os ensaios foram realizados no Laboratório de Difração de raios-X do Instituto de Geociências da Universidade de São Paulo.

4.2.2.2 Espectroscopia na região do infravermelho

Esta técnica se baseia na exposição da amostra a uma radiação de comprimento de onda na região do infravermelho, que induz vibrações rotacionais e vibracionais. A faixa espectral da radiação de infravermelho compreende três regiões: infravermelho distante (entre 10 e 400 cm^{-1}); infravermelho médio (entre 400 e 4000 cm^{-1}) e infravermelho próximo (entre 4.000 e 20.000 cm^{-1}). O infravermelho médio é bastante difundido para a identificação de insumos farmacêuticos, para os quais as bandas dos grupos funcionais são conhecidas com precisão.

Os ensaios foram realizados em pastilhas preparadas com cerca de 150 mg de brometo de potássio e 1,5 mg de amostra de nimesulida, produzidos em prensa hidráulica. Os espectros foram registrados na região do infravermelho médio (400 e 4000 cm^{-1}) com resolução de 4 cm^{-1} e mediante 64 varreduras. Os espectros foram

processados pelo programa informatizado Winbomen – Easy, na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

4.2.2.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

DSC é a técnica pela qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, termicamente inerte, em função da temperatura, enquanto a substância e a referência são submetidas a uma programação controlada de temperatura (GIOLITO e IONASHIRO, 1988). O instrumento utilizado nos experimentos deste trabalho é o calorímetro exploratório diferencial do tipo fluxo de calor.

As amostras da nimesulida, dos carreadores e das dispersões sólidas foram caracterizadas por calorimetria exploratória diferencial nas seguintes condições:

1. obtenção de uma curva em branco para correção da linha de base, nas mesmas condições experimentais;
2. verificação do sistema, utilizando-se Índio metálico, com pureza de 99,99 %, com temperatura de fusão de 156,6 °C e com entalpia de fusão de 28,7 J g⁻¹;
3. Intervalo de aquecimento na faixa entre 25 e 500 °C;
4. Razão de aquecimento (β) de 10°C.min⁻¹ para as dispersões e de 2 °C min⁻¹ para avaliação comparativa de lotes de nimesulida de procedências distintas;
5. Atmosfera dinâmica de nitrogênio, na vazão de 100 mL min⁻¹ para o arraste dos gases formados;
6. Cápsula de alumínio aberta;
7. Massa das amostras utilizadas entre 1,5 e 2,5 mg.

As curvas obtidas foram tratadas através do programa TA60 e as análises foram realizadas no Laboratório LATIG do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

4.2.2.4 Termogravimetria/Termogravimetria derivada TG/DTG)

A termogravimetria (TG) é uma técnica termoanalítica na qual a variação de massa de uma substância (perda ou ganho) é determinada como uma função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura (WENDLANDT, 1986; MATOS e MACHADO, 2004). Esta técnica possibilita conhecer as alterações que o aquecimento pode provocar na massa dos materiais e, assim, permite estabelecer a faixa de temperatura em que eles adquirem composição química fixa, definida e constante. Permite determinar a temperatura em que os materiais começam a se decompor (estabilidade térmica) e, também acompanhar o andamento de reações de desidratação, oxidação, combustão, decomposição entre outras aplicações.

As amostras da nimesulida, dos carreadores e das dispersões sólidas foram caracterizadas por termogravimetria nas seguintes condições:

1. Intervalo de aquecimento entre 25 e 900 °C;
2. Razão de aquecimento (β) de 10 °C min⁻¹;
3. Atmosfera dinâmica de ar sintético na vazão de 50 mL min⁻¹ para o arraste dos gases formados;
4. Cápsula de platina;
5. Massa das amostras utilizadas entre 15 e 17 mg.

As curvas obtidas foram tratadas através do programa TA60 e os experimentos foram realizadas no Laboratório LATIG do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

4.2.2.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As análises foram realizadas utilizando-se o microscópio eletrônico de varredura JEOL, modelo JSM-7401F. O princípio do MEV é a obtenção de informações sobre a morfologia da substância a partir da irradiação da mesma por um feixe de elétrons. Quando a substância recebe a irradiação do feixe de elétrons, interações podem ocorrer com os átomos que a compõem. As interações geradas são detectadas e convertidas em sinal elétrico, que é amplificado e decodificado para a forma de imagem por um tubo de raio catódico (TRC). Os ensaios foram realizados pela central analítica do Instituto de Química da USP.

4.2.2.6 Determinação do tamanho de partículas

O princípio da difratometria a laser para determinação do tamanho e distribuição de partículas baseia-se no envio de um feixe de laser em direção a uma amostra que contém detergente como dispersante e o fármaco suspenso neste meio. As medidas foram realizadas em equipamento Cilas 1064 por meio de um sistema de leitura que inclui uma câmera CCD (Charge Coupled Device) e o programa *Exert Shape*. Neste equipamento as partículas são analisadas mediante a incidência de duas sequências de *laser* posicionadas a 0° e 45 ° e que passam por uma célula de quartzo, sendo que assim posicionadas produzem um campo de difração analisável em um detector de 64 canais (Fabricante Cilas).

Devido à baixa solubilidade da nimesulida em água e, também, à baixa molhabilidade, foi preparada uma suspensão de 500 mg da amostra em água contendo 0,5 % de tensoativo polisorbato. Uma alíquota desta solução foi colocada na câmara apropriada do Equipamento Cilas 1064 e procedeu-se a leitura.

4.2.3 Método para a determinação da solubilidade da nimesulida e das dispersões sólidas

A solubilidade da nimesulida e das dispersões sólidas foi determinada em diferentes meios de solubilização e por meio do método do equilíbrio empregando a técnica do *Shake Flask* (HIGUCHI, CONNORS, 1965). Os meios de solubilização empregados foram preparados de acordo com a Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia, USP 31, 2008), sendo: solução tampão de HCl pH 1,2; solução tampão de acetato pH 4,5; água; solução tampão de fosfato pH 6,8 e pH 7,6. A quantidade de nimesulida dissolvida nos ensaios de solubilidade foi avaliada por método espectrofotométrico, previamente validado, na região do ultravioleta (UV) no comprimento de onda de 390 nm.

A quantidade de nimesulida utilizada para avaliação da solubilidade foi de cerca de 250 mg para 25 mL de meio de solubilização. A seleção desta quantidade que promove a supersaturação do meio foi baseada em dado de literatura, que indica que a solubilidade da nimesulida em água é cerca de $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (PIEL *et al.*, 1997). Assim sendo, não foi utilizado o método de adições sucessivas de quantidades de nimesulida ao meio de solubilização para determinação da solubilidade do fármaco e do ponto de equilíbrio da solução.

Os frascos contendo as amostras de nimesulida e das dispersões sólidas foram submetidos à agitação por 72 horas, na velocidade de 150 rpm em incubadora

orbital, à 37 °C. Após este período as amostras foram filtradas através de filtro-membrana de porosidade 0,45 µm e alíquotas foram diluídas em solução de NaOH 0,2 mol L⁻¹, ajustando-se a concentração das soluções de nimesulida à faixa linear. Procedeu-se a determinação da absorbância da amostra utilizando-se o método espectrofotométrico validado (item 4.2.3.1) para a determinação da quantidade de nimesulida dissolvida.

Nos ensaios para a determinação da solubilidade das dispersões sólidas, as amostras avaliadas corresponderam à quantidade de 250 mg de nimesulida. Sendo assim, para as dispersões sólidas contendo nimesulida/carreador na proporção 1:1; 1:2 e 1:4 foram empregadas, aproximadamente, 500, 750 e 1250 mg de dispersão sólida, respectivamente. As amostras foram transferidas para frascos com tampa, nos quais foram adicionados, volumetricamente, 25 mL de meio para solubilização.

A Equação 1 demonstra a base de cálculo utilizada para a obtenção da quantidade de nimesulida solubilizada.

$$\%NMS_{diss} = [(Ca \cdot fda \cdot 25) \div (Mp)] \cdot 100 \quad (1)$$

Onde:

%NMS_{diss.} = porcentagem de nimesulida dissolvida

Ca = a concentração medida utilizando a curva analítica em µg mL⁻¹

fda = fator de diluição da amostra;

25 mL = quantidade total de meio utilizado para o teste de solubilidade;

Mp = quantidade de nimesulida na tomada de ensaio em µg mL⁻¹

4.2.3.1 Desenvolvimento e validação do método de análise espectrofotométrico

Nos ensaios de solubilidade foram empregados meios de solubilização com diversos valores de pH (solução de HCl pH 1,2; solução tampão acetato de sódio pH 4,5; água purificada; solução tampão de fosfato pH 6,8 e pH 7,5 preparados de acordo com a Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia, USP 31, 2008). Soluções padrão do fármaco em estudo foram preparadas a partir de um padrão secundário com grau de pureza superior a 99%. Desta forma, pesou-se a massa corrigida do padrão secundário e procedeu-se a dissolução da mesma em solução de NaOH 0,2 mol L⁻¹ para a obtenção de solução de concentração 1000 µgm L⁻¹. A partir desta solução foram preparadas as soluções diluídas, em NaOH 0,2 mol L⁻¹, utilizadas na construção da curva analítica.

O método foi validado pela determinação dos seguintes parâmetros: linearidade, especificidade/seletividade, precisão, exatidão, limite de detecção e limite de quantificação. Estes parâmetros estão descritos na Resolução RE 899 de 2003 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA) para testes que pretendem quantificar fármacos em produtos farmacêuticos ou matérias-primas.

4.2.3.1.1 Linearidade

A linearidade indica a capacidade de uma metodologia analítica para demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcional à concentração do analíto da amostra dentro de um intervalo especificado. Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia, USP 31, 2008); ANVISA, 2003.

A curva analítica foi obtidas na faixa de concentração de 2,5 µg mL⁻¹ a 30 µg mL⁻¹. A determinação da concentração foi feita em espectrofotômetro UV-VIS

no comprimento de onda de 390 nm. As determinações foram realizadas em triplicata. A equação da reta foi obtida por regressão linear, através do método dos mínimos quadrados. A determinação da curva analítica foi realizada no início do estudo de solubilidade e ao final do estudo após 72 h, com a mesma solução. O critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (r) deve ser igual a 0,99.

4.2.3.1.2 Especificidade/Seletividade

A especificidade é definida como a capacidade que o método possui de quantificar o analito na presença de outros componentes da amostra. A obtenção dos dados de especificidade/seletividade foi realizada a partir da varredura espectrofotométrica de soluções do fármaco e dos carreadores na concentração de 20 µg. mL⁻¹. As soluções foram preparadas conforme o procedimento descrito no item 4.2.3.1. A faixa de comprimento de onda utilizada foi de 190 a 500 nm.

4.2.3.1.3 Precisão do método

A precisão é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. A precisão foi avaliada, mediante a determinação da absorbância em triplicata de três concentrações distintas da solução padrão de nimesulida sendo, 2,5, 15 e 30 µg. mL⁻¹. Estas soluções foram preparadas a partir de uma solução de concentração 1000 µg. mL⁻¹ em NaOH 0,2 mol. L⁻¹ e as leituras foram realizadas em espectrofotômetro (UV-VIS) no comprimento de onda de 390 nm. O valor máximo aceitável é de 5,0%, conforme preconizado na Resolução RE 899 (ANVISA, 2003) e,

pode ser demonstrado pelo cálculo do desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação, utilizando a **Equação 2**:

$$\text{Desvio padrão relativo} = \frac{\text{Desvio padrão}}{\text{Concentração média do experimento}} \times 100 \quad (\text{Equação 2})$$

4.2.3.1.4 Exatidão do método

A exatidão de um método analítico corresponde à proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro.

Para a determinação da exatidão do método foram utilizadas as soluções preparadas para a determinação da precisão do método (item 4.2.3.3). A exatidão é expressa como a porcentagem de recuperação das quantidades conhecidas e pode ser demonstrada pelo cálculo da Equação 3. A recuperação de cada valor individual das 09 determinações deve estar entre 98 e 102%.

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{Concentração média experimental}}{\text{Concentração teórica}} \times 100 \quad (\text{Equação 3})$$

4.2.3.1.5 Limite de detecção (LD) e quantificação (LQ) do método

O limite de detecção (LD) é a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob condições experimentais estabelecidas.

O limite de quantificação (LQ) é a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas.

Os cálculos para a determinação do LD e LQ estão baseados na estimativa do ruído da medida e, podem ser expressos em função do desvio padrão do intercepto com o eixo Y (absorbância) e da inclinação da curva analítica construída com concentrações próximas ao suposto limite de detecção (**Equação 4**).

$$\text{Limite de Detecção} = 3,3 \times (\text{DP/IC})$$

(Equação 3)

Onde, o DP é o desvio padrão do coeficiente linear da curva analítica, em três determinações e IC é o coeficiente angular da reta que representa a curva analítica.

$$\text{Limite de Quantificação} = 10 \times (\text{DP/IC})$$

(Equação 4)

Onde, o DP é o desvio padrão do coeficiente linear da curva analítica, em três determinações e IC é o coeficiente angular da reta que representa a curva analítica.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados do presente trabalho foram divididos em duas partes. Na primeira parte (item 5.1) serão apresentados os resultados referentes à caracterização da nimesulida e das dispersões sólidas que a contém mediante técnicas físico-químicas. Na segunda parte (item 5.2) serão apresentados os resultados dos estudos de solubilidade do fármaco e das dispersões sólidas obtidas mediante técnicas analíticas.

5.1 Caracterização do fármaco nimesulida e das dispersões sólidas

Conforme apresentado no item (4.2.2), a caracterização do fármaco nimesulida e das dispersões sólidas que a contém foi realizada por meio das seguintes técnicas: difratometria de raios X, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, técnicas termoanalíticas (DSC e TG), microscopia eletrônica de varredura e difratometria de raios laser na avaliação do tamanho das partículas.

5.1.1 Nimesulida

As amostras de nimesulida foram obtidas de três procedências distintas e denominadas aleatoriamente como A, B e C. Todas as amostras foram obtidas na forma de pó de coloração creme a amarelo claro e se mostraram aparentemente pouco higroscópicas. De forma geral a caracterização das três amostras de nimesulida indicou semelhança nos aspectos físico-químicos, avaliados pelas técnicas de caracterização utilizadas (item 4.2.2).

A amostra denominada C foi a selecionada para a preparação das dispersões sólidas. Esta amostra, embora tenha apresentado o maior tamanho de partículas (item 5.1.1.5), também apresentou os resultados mais elevados de solubilidade nos meios empregados. (5.2.2.1).

5.1.1.1 Difratometria de raios X de pó

As amostras de procedência A, B e C de nimesulida apresentaram semelhança em relação ao perfil das reflexões, identificadas nos difratogramas pelos ângulos (2θ). Considerando que este perfil está relacionado à composição química e ao ordenamento cristalino das moléculas no cristal, os resultados evidenciam que as amostras, qualitativamente, apresentam a mesma estrutura cristalina, correspondente ao polimorfo I (SANPHUI, 2011).

Os difratogramas de raios X, obtidos pelo método do pó das três amostras de nimesulida denominadas por A, B e C estão demonstrados nas **Figuras 8 a 10** respectivamente.

Figura 8. Difratograma de raios X obtido pelo método do pó (amostra A).

Figura 9. Difratoograma de raios X obtido pelo método do pó (amostra B).

Figura 10. Difratoograma de raios X obtido pelo método do pó (amostra C).

A **Figura 11** ilustra a sobreposição dos difratogramas das três amostras demonstrando que as principais reflexões podem ser observadas nas mesmas posições.

Figura 11. Sobreposição dos difratogramas de raios X das amostras A, B e C de nimesulida obtidos pelo método do pó.

O resultado ilustrado no difratograma (**Figura 12**) obtido após a recristalização da amostra C, conforme descrito no item 4.2.1 (**Figura 7**), indica uma mudança na forma cristalina de forma I para forma II (SANPHUI, 2011). Esta mudança também pode ser evidenciada nos difratogramas correspondentes às dispersões sólidas (**Figuras 22 a 25**).

Figura 12. Sobreposição dos difratogramas de raios X método do pó das amostras C, e amostra C recristalizada em solução de etanol:acetona (1:1), com evaporação em rota vapor a 45 °C, sob pressão reduzida.

5.1.1.2 Espectroscopia na região do infravermelho

A comparação dos espectros de absorção na região do infravermelho médio (**Figuras 13 a 15**), não sugere diferenças entre as amostras denominadas A, B e C. Em todos os espectros observa-se a presença de bandas na região entre 3100 e 3400 cm^{-1} , que podem ser atribuídas às vibrações de deformação promovidas pelos

átomos de nitrogênio que compõem a estrutura da molécula e bandas fortes na região entre 3390 e 3245 cm^{-1} , devido às vibrações de deformação axial da ligação N-H, característica das sulfonamidas.

Figura 13. Espectro de absorção na região do infravermelho (amostra A).

Figura 14. Espectro de absorção na região do infravermelho (amostra B).

Figura 15. Espectro de absorção na região do infravermelho (amostra C).

5.1.1.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC ilustradas na **Figura 16**, obtidas para as amostras denominadas A, B e C, no intervalo de temperatura de 25 a 500 °C, apresentam uma endoterma caracterizada por um pico estreito entre 145 e 153 °C, formado devido à fusão da nimesulida. A partir de 215 °C as curvas DSC demonstram variação de linha base, no sentido endotérmico, resultando num pico próximo a 280 °C. A **Tabela 2** relaciona os valores de T_{pico} , T_{onset} e $\Delta H_{\text{fusão}}$.

A avaliação dos resultados obtidos nas curvas de DSC, ilustrados na **Tabela 2**, não sugere diferenças entre o comportamento térmico das amostras A, B e C avaliadas. Os valores de T_{onset} (temperatura de início do processo de fusão), T_{pico} (temperatura máxima do processo de fusão e ΔH (variação de entalpia durante o processo de fusão) também podem indicar que o mesmo polimorfo faz-se presente nas três amostras avaliadas.

Figuras 16. Curvas (DSC) de nimesulida amostras A, B e C, obtidas em atmosfera dinâmica de nitrogênio, ($\beta=100 \text{ mL min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $2 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

Tabela 2. Valores dos parâmetros (T_{onset} , T_{pico} e ΔH) obtidos na análise de DSC das amostras de nimesulida A, B e C.

Amostra	T_{onset} ($^{\circ}\text{C}$)	T_{pico} ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH (J/g)
A	147,7	148,7	107,4
B	147,4	148,5	106,1
C	148,2	148,7	104,3

Conforme indicado no item 4.2.1, a hipótese de que o processo de dissolução do fármaco em acetona e posterior mistura com a solução etanólica do carreador pudesse alterar as características da forma cristalina da nimesulida foi avaliada, sendo que uma das técnicas de caracterização utilizadas foi a DSC. Os resultados ilustrados na **Figura 17** e descritos na **Tabela 3**, referem-se a amostra recristalizada, preparada nas mesmas condições de empregadas na preparação das dispersões

sólidas, porém, na ausência do carreador. Somente mediante os resultados obtidos no DSC não podemos concluir que o processo de obtenção da dispersão sólida não alterou a forma cristalina da nimesulida. Os eventos ocorridos e os parâmetros (T_{pico} , T_{onset} e $\Delta H_{\text{fusão}}$) para a amostra recristalizada, obtidos no intervalo de temperatura de 25 a 500 °C e ilustrados na **Figura 17** e **Tabela 3** demonstram-se semelhantes, se comparados com a amostra original de nimesulida.

Figura 17. Curvas DSC de nimesulida amostra C, original e recristalizada em solução acetona/etanol (0,5:1), obtidas a 2 °C min⁻¹, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($\beta=100$ mL min⁻¹).

Tabela 3. Valores comparativos dos parâmetros obtidos na caracterização por DSC do fármaco nimesulida amostra C original e recristalizada.

Amostra	T_{onset} (°C)	T_{pico} (°C)	ΔH (J/g)
C original	147,5	149,6	107,2
C recrist.	146,2	148,7	102,1

5.1.1.4 Termogravimetria (TG) e termogravimetria derivada (DTG)

A partir das curvas TG/DTG pode-se observar que as amostras de nimesulida A, B e C apresentam comportamento semelhante de perda de massa, mediante os incrementos de temperatura. As três amostras são estáveis termicamente até cerca de 210 °C e entre 210 °C e 700 °C sofrem decomposição térmica em duas etapas bem distintas ilustradas na **Figura 18**. A primeira decomposição ocorre entre 210 °C e 400 °C ($T_{\text{pico DTG}}$ próximo a 348 °C) com perda de massa de aproximadamente 60 % (Δm_1). A segunda etapa ocorre entre 400 °C e 700 °C ($T_{\text{pico DTG}}$ próximo a 605 °C) com perda de massa de cerca de 30 % (Δm_2).

A técnica de termogravimetria foi utilizada nesta etapa do estudo principalmente para caracterizar comparativamente o comportamento térmico do polimorfo nas amostras de procedências A, B e C. Os resultados obtidos indicam semelhança entre as amostras. Todavia, somente utilizando-se a técnica de DSC e de Termogravimetria, não foi possível confirmar a presença do mesmo polimorfo nas três amostras avaliadas. Os resultados utilizando-se outras técnicas de caracterização sugerem a formação de um polimorfo distinto após a recristalização da amostra C (itens 4.2.2.1 e item 4.2.2.2).

Figura 18. Curvas TG das amostras de nimesulida A, B e C, obtidas mediante razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$, sob atmosfera de ar ($\beta=50 \text{ mL min}^{-1}$).

5.1.1.5 Determinação do tamanho das partículas

As medidas de tamanho de partícula, obtidas por difração a laser (**Tabela 4**), permitiram observar uma discreta diferenciação entre as amostras, a qual pode ser confirmada pela foto-micrografia obtida na MEV (item 5.1.1.6). Conforme resultados, a amostra C apresenta os maiores valores de tamanhos de partículas.

Tabela 4. Tamanho de partículas nas amostras de nimesulida A, B e C

Amostra	Diâmetro médio (μm)	Diâmetro 10% (μm)	Diâmetro 50% (μm)	Diâmetro 100% (μm)
A	8,80	1,24	7,87	30,00
B	8,91	1,06	7,43	36,00
C	11,60	1,58	10,79	36,00

5.1.1.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) do fármaco nimesulida

Por meio da utilização da técnica de microscopia eletrônica, utilizando-se aumento de 2500 vezes, foram visualizadas diferenças na morfologia entre as amostras de nimesulida A, B, C e amostra C recristalizada, ilustradas nas **Figuras (19 a 22)**. As fotomicrografias das amostras A e C, ilustradas nas **Figuras (19 e 21)**, evidenciam uma assimetria entre as partículas, ora aciculares, ora alongadas. A amostra C (**Figura 21**) apresenta os maiores tamanhos de partículas e, conforme as medições indicadas, nesta tomada de ensaio, podem alcançar até 13,85 μm . Esta avaliação pode ser confirmada pelos resultados descritos na **Tabela 4** (item 5.1.1.5).

Figura 19. Fotomicrografia (MEV) com aumento de 2500 vezes para a Amostra A.

Figura 20. Fotomicrografia (MEV) com aumento de 2500 vezes para a Amostra B.

Figura 21. Fotomicrografia (MEV) com aumento de 2500 vezes para a Amostra C.

A fotomicrografia da **Figura 21** ilustra os cristais de nimesulida formados após a recristalização em solução de acetona e etanol (item 4.2.1). As técnicas utilizadas na caracterização do produto recristalizado sugerem que a recristalização da nimesulida, na solução de composição correspondente àquela utilizada na preparação das dispersões sólidas, pode ter contribuído para uma possível alteração da forma cristalina da amostra C de nimesulida.

Figura 22. Fotomicrografia (MEV) com aumento de 250 vezes para a Amostra C recristalizada em solução de acetona/etanol na proporção de (1:1).

Após a re-cristalização da amostra C a técnica MEV permitiu evidenciar a formação de cristais com hábito alongado (**Figura 22**) muito semelhantes entre si enquanto a amostra C original apresenta hábito rômboico **Figura 19**, (MARTINO, 2007).

5.1.2 Dispersões sólidas de nimesulida

Os resultados da caracterização das dispersões sólidas referem-se a quatro dispersões sólidas, obtidas mediante o método de evaporação do solvente, nas quais os carreadores utilizados foram os polímeros foram: PVP, plasdane S630, poloxamer P188 e poloxamer P407. Conforme descrito na **Tabela 1** (item 4.2.1) as respectivas dispersões sólidas foram preparadas nas proporções nimesulida: polímero (1:1; 1:2 e 1:4).

A avaliação dos resultados obtidos neste estudo pretende demonstrar as características físico-químicas das dispersões sólidas obtidas, mediante as técnicas

analíticas de difração de raios X, técnicas termoanalíticas (DSC e TG), microscopia eletrônica e espectrofotometria utilizada na avaliação do comportamento da solubilidade das dispersões sólidas.

5.1.2.1 Difratometria de raios X

A nimesulida possui natureza cristalina, caracterizada pela presença de picos definidos, enquanto que a característica de cristalinidade entre os polímeros utilizados é distinta (**Figuras 23 a 26**), variando entre polímeros de natureza pouco cristalina (poloxamer P 188 e P407) a polímero de natureza amorfa (pvp e poliplasdone S630).

Para todas as dispersões sólidas preparadas (**Figuras 23 a 26**) os difratogramas de raios-X obtidos sugerem a interação entre a nimesulida e os carreadores, porém, com a indicação de modificação das características de cristalinidade da nimesulida.

Nas dispersões sólidas preparadas com polímeros de natureza pouco cristalina (PVP, poloxamer P188 e poloxamer P407) ainda podem ser observadas as reflexões correspondentes à nimesulida, porém, os picos são mais largos, apresentam-se com deslocamento do ângulo 2θ e nem todos picos observados no difratograma da nimesulida original, podem ser visualizados (**Figuras 25 e 26**).

Nas dispersões sólidas preparadas com polímeros de natureza amorfa (pvp e poliplasdone S630) o mesmo fenômeno, anteriormente descrito, também ocorre, porém, o aumento da quantidade do polímero na dispersão sólida, na proporção nimesulida/polímero de (1:4) promove a completa alteração do difratograma, onde somente são observadas as características do polímero (**Figuras 23 e 24**).

Figura 23. Difrátogramas comparativos entre as amostra C de nimesulida (NMS) original e recristalizada, PVP K 29-32 e respectivas dispersões sólidas (ds).

Figura 24. Difrátogramas comparativos entre as amostra C de nimesulida (NMS) original e recristalizada, pladone S630 e respectivas dispersões sólidas (ds).

Figura 25. Difrátogramas comparativos entre as amostra C de nimesulida (NMS) original e recristalizada, poloxamer P188 e respectivas dispersões sólidas (ds).

Figura 26. Difrátogramas comparativos entre as amostra C de nimesulida (NMS) original e recristalizada, poloxamer P407 e respectivas dispersões sólidas (ds).

Os difratogramas confirmam que , quando as dispersões sólidas são obtidas a partir de polímeros hidrofílicos, esses passam a ditar as características das mesmas (CIRRI *et al.*, 2004). Todavia observou-se que o processo de obtenção das dispersões sólidas a partir do polimorfo I (amostras A, B e C) contribuiu para a formação do polimorfo II (SANPHUI *et. al*, 2011) que foi caracterizado em 1995 por DUPOND *et. al.*, enquanto que a estrutura química do polimorfo I não encontra-se disponível. Assim sendo, a diferença entre os difratogramas da nimesulida e das dispersões sólidas pode residir tanto na interação entre a nimesulida e os polímeros carreadores, que pode ser evidenciada com o aumento da proporção de polímero nas dispersões sólidas, como mudança da estrutura cristalina da nimesulida com a modificação do polimorfo I em polimorfo II (SANPHUI *et al.*, 2011).

5.1.2.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC das dispersões avaliadas permitiram observar que houve um deslocamento do ponto de fusão da nimesulida (**Figuras 26 a 29**). Da mesma forma que demonstrado na caracterização pela difratometria de raios X, esta técnica calorimétrica também confirma que com o aumento da proporção de polímero na dispersão sólida as curvas adquirem características mais semelhantes ao polímero.

A interação entre nimesulida e polímero pode ser confirmada pela mudança da característica dos eventos, que na dispersão sólida se transformam de endotérmicos para exotérmicos, quando comparados com a amostra original de nimesulida.

Figura 27. Curvas de DSC de dispersão sólida com Nimesulida: PVP nas proporções de (1:1), (1:2) e (1:4), em atmosfera dinâmica de N₂ (100ml min⁻¹) e taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Figura 28. Curvas de DSC de dispersão sólida com Plasdane S-630 e nas proporções de (1:1), (1:2) e (1:4), em atmosfera dinâmica de N₂ (100 ml min⁻¹) e taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Figura 29. Curva DSC de dispersão sólida com Poloxamer 188 nas proporções de (1:1), (1:2) e (1:4), em atmosfera dinâmica de N₂ (100 ml min⁻¹) e taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Figura 30. Curva DSC de dispersão sólida com Poloxamer 407 nas proporções de (1:1), (1:2) e (1:4), em atmosfera dinâmica de N₂ (100 ml min⁻¹) e taxa de aquecimento de (10 °C min⁻¹).

5.1.2.3 Termogravimetria/termogravimetria derivada TG/DTG

Mediante a utilização da técnica termogravimétrica foi avaliada a variação de massa das dispersões sólidas obtidas, ilustradas nas **Figuras 30 a 34**, sendo que os resultados permitiram o estabelecimento de um padrão comum de características para todos os estudos termogravimétricos realizados. Em todos os estudos a perda de massa correspondente ao primeiro patamar, na faixa de temperatura entre 30 e 60 °C, representa a água contida no carreador ou resultante de umidade residual do processo; a segunda e terceira perdas, que ocorrem respectivamente entre 200 e 400 °C e entre 400 e 700 °C, são referentes às decomposições sem evidência de massa residual. Em todas as curvas avaliadas (**Figuras 30 a 34**) evidencia-se que a principal perda de massa, possui perfil semelhante ao fármaco analisado isoladamente, o que pode ser um indicativo que, nesta faixa de temperatura a presença do carreador não parece indicar que possa ter ocorrido alteração na característica de perda de massa do fármaco.

Figura 31. Avaliação de perda de massa das dispersões sólidas com PVP. Utilização de TG, atmosfera dinâmica de ar (50 ml min⁻¹), razão de aquecimento (10 °C min⁻¹).

Figura 32. Avaliação de perda de massa das dispersões sólidas com plasdione S630. Utilização de TG, atmosfera dinâmica de ar (50 ml min⁻¹), razão razão de aquecimento (10 °C min⁻¹).

Figura 33. Avaliação de perda de massa das dispersões sólidas com poloxamer P188. Utilização de TG, atmosfera dinâmica de ar (50 ml min⁻¹), razão razão de aquecimento (10 °C min⁻¹).

Figura 34. Avaliação de perda de massa das dispersões sólidas com poloxamer P407. Utilização de TG, atmosfera dinâmica de ar (50 ml min⁻¹), razão razão de aquecimento (10 °C min⁻¹).

5.1.2.4 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Nas fotomicrografias ópticas de luz polarizada/eletrônica de varredura ilustradas nas **Figuras 35 a 50**, fica evidenciado que em todas as dispersões sólidas obtidas há a formação de superfície porosa.

Figura 35. MEV (DS) nimesulida:pvp (1:1), aumento de 500x.

Figura 36. MEV (DS) nimesulida:pvp (1:1), aumento de 5000x.

Figura 37. MEV (DS) nimesulida:pvp (1:4), aumento de 500x.

Figura 38. MEV (DS) nimesulida:pvp (1:4), aumento de 5000x.

Figura 39. MEV (DS) nimesulida:plasdone S630(1:1,5), aumento de 500x.

Figura 40. MEV (DS) nimesulida:plasdone S630(1:1,5), aumento de 5000x.

Figura 41. MEV (DS) nimesulida:plasdone S630(1:4), aumento de 500x.

Figura 42. MEV (DS) nimesulida:plasdone S630(1:4), aumento de 5000x.

Figura 43. MEV(DS) nimesulida:poloxamer 188 (1:1), aumento de 500x.

Figura 44. MEV(DS) nimesulida:poloxamer 188 (1:1), aumento de 5000x.

Figura 45. MEV(DS) nimesulida:poloxamer 188 (1:4), aumento de 500x.

Figura 46. MEV(DS) nimesulida:poloxamer 188 (1:1), aumento de 5000x.

Figura 47. MEV(DS) nimesulida:poloxamer 407 (1:1), aumento de 500x.

Figura 48. MEV(DS) nimesulida:poloxamer 407 (1:1), aumento de 5000x.

Figura 49. MEV(DS) nimesulida:poloxamer 407 (1:4), aumento de 500x.

Figura 50. MEV (DS) nimesulida:poloxamer 407 (1:4), aumento de 500X.

5.2 Avaliação da solubilidade da nimesulida isolada e em dispersões sólidas

5.2.1 Desenvolvimento e validação de método analítico espectrofotométrico

Com o objetivo de representar os meios com os quais o fármaco entrará em contato no trato gastrointestinal, após a administração oral, a solubilidade do fármaco nimesulida isoladamente e nas dispersões sólidas obtidas, foi avaliada empregando-se como meios de solubilização as soluções tampão com valores de pH (1,2; 4,5; 6,8;7,5) e água purificada.

O método analítico utilizado na determinação da quantidade de fármaco dissolvido, a partir dos ensaios de solubilidade, foi validado mediante a determinação dos seguintes parâmetros: linearidade, especificidade/seletividade, precisão, exatidão, limite de quantificação e limite de detecção. Estes parâmetros estão descritos na Resolução RE 899 de 2003 da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para testes que pretendem quantificar princípios ativos em produtos farmacêuticos, matérias-primas e nas recomendações da Comissão Internacional de Harmonização (ICH, 2005) e Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia, USP), 2010.

5.2.1.1 Especificidade e seletividade

A avaliação da especificidade e seletividade foi realizada a partir da varredura espectrofotométrica de soluções do fármaco e dos carreadores na concentração de $20 \mu\text{g mL}^{-1}$ em solução de NaOH $0,2 \text{ mol L}^{-1}$. As soluções foram preparadas conforme o procedimento descrito no item 4.2.3.1(linearidade). A faixa de comprimento de onda utilizada foi de 190 a 500 nm.

O comprimento de onda de absorção máxima da nimesulida foi obtido próximo a 390 nm para as soluções de nimesulida na concentração de $20 \mu\text{g mL}^{-1}$. A **Figura 51** ilustra que no pico de absorção máxima, não houve a interferência dos polímeros utilizados para a obtenção das dispersões sólidas (PVP, poliplasdone S630, poloxamer P188 e P407).

Figura 51. Espectros de absorção da nimesulida $20 (\mu\text{g mL}^{-1})$ e dos polímeros PVP, Poliplasdone S630, Poloxamer P188 e Poloxamer P407 em solução de NaOH 0,2

Devido ao caráter fracamente ácido, pK_a 6,5, a nimesulida encontra-se parcialmente ionizada nas soluções de HCl pH 1,2, tampão acetato pH 4,5 e água. Todavia, o meio alcalino promove a ionização completa da nimesulida e a banda de absorção torna-se mais simétrica e melhor definida (**Figura 52**). A alcalinização das amostras promove o deslocamento do $\lambda_{\text{máx.}}$ da região do UV, inicialmente em torno de 300 nm, para a região próxima do visível, em 390 nm, devido à formação de uma solução colorida amarela.

Figura 52. Espectros de absorção das soluções de nimesulida (conc. de $20 \mu\text{g mL}^{-1}$) obtidos pela varredura espectrofotométrica na faixa de comprimento de onda (λ) entre 190 e 500 nm em solução tampão HCl pH 1,2 (1); tampão acetato pH 4,5 (2); água (3); solução tampão fosfato pH 6,8 (4) e pH 7,5 (5).

Figura 53. Soluções do fármaco nimesulida (conc. $20 \mu\text{g mL}^{-1}$) (1) e dos polímeros PVP (2), Poliplasdone S630 (3), Poloxamer P188 (4) e Poloxamer P407(5), em $\text{NaOH } 0,2 \text{ mol L}^{-1}$. promove a formação do produto amarelo (YAKABE, 1998).

Figura 54. Equação da reação de formação do produto colorido (amarelo), mediante a alcalinização de uma solução de nimesulida em água.

Conforme condições experimentais adotadas e descritas no item (4.2.3.2), o método demonstrou a capacidade de quantificar o analito na presença de outros componentes da amostra.

5.2.1.2 Linearidade

A linearidade indica a faixa de concentração do fármaco na qual as respostas obtidas pela metodologia são diretamente proporcionais à quantidade de fármaco presente na amostra (Farmacopeia dos Estados Unidos, 2010).

A equação da reta e seu coeficiente de correlação foram obtidos pelo cálculo de regressão linear, utilizando-se o método dos mínimos quadrados (Brasil, 2003). De acordo com os resultados (**Tabela 5**) confirmou-se o comportamento de linearidade do método, no intervalo de concentração de nimesulida de $2,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ a $30 \mu\text{g mL}^{-1}$ em solução de NaOH $0,2 \text{ mol L}^{-1}$. O coeficiente de correlação calculado a partir da curva apresentou valor superior a 0,99 (**Figura 55**), estando assim de acordo com o preconizado na resolução RE 899 de 2003 da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). A **Figura 55** e **Equação 6** ilustram a curva analítica e a equação da mesma.

Figura 55. Curva analítica de absorvância vs concentração de nimesulida ($\mu\text{g mL}^{-1}$) para avaliação da linearidade do método, no intervalo de concentração da nimesulida de $2,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ a $30 \mu\text{g mL}^{-1}$, em solução de NaOH $0,2 \text{ mol L}^{-1}$.

A **Tabela 5** contém os resultados obtidos das leituras espectrofotométricas das amostras da solução padrão de nimesulida utilizados na construção da curva analítica e na determinação da equação da reta (**Equação 6**).

Tabela 5. Valores médios e desvios padrão das leituras espectrofotométricas das soluções do padrão de nimesulida em NaOH 0,2 mol L⁻¹, utilizados na avaliação da linearidade do método

Concentração da sol. padrão de nimesulida em NaOH (μ.mL ⁻¹)	Absorbância média (λ = 390nm) ± DPR (n=9)	Desvio padrão Relativo (%)
2,5	0,117	0,81
5,0	0,232	1,28
10,0	0,464	1,35
15,0	0,697	0,24
20,0	0,931	0,20
25,0	1,158	0,14
30,0	1,395	0,02

5.2.1.3. Precisão do método

A precisão do método foi demonstrada avaliando-se a proximidade dos resultados obtidos, em uma série de leituras espectrofotométricas de soluções de concentrações conhecidas, sendo que o desvio padrão das leituras de cada concentração, não foi superior a 5,0% (**Tabela 6**).

As soluções foram preparadas (conforme o item 4.2.3.1.3) em triplicata. Os valores dos coeficientes de variação, obtidos para cada concentração avaliada, indicaram a precisão do método na faixa de concentração entre 1,0 μg ml⁻¹ e 30 μg ml⁻¹.

Tabela 6. Valores, médias e desvios padrão obtidos a partir das leituras espectrofotométricas das soluções do padrão de nimesulida em NaOH 0,2 mol L⁻¹.

Conc. Nimesulida (µg mL ⁻¹)	Ensaio	Abs. média ± DP n=9	Desvio padrão	Coeficiente de variação (%)
1,0	1	0,0496	0,00020	4,31%
	2	0,0538	0,00049	
	3	0,0531	0,00041	
2,5	1	0,1168	0,00095	0,74%
	2	0,1162	0,00029	
	3	0,1151	0,00041	
15,0	1	0,6970	0,0015	0,27%
	2	0,6971	0,0033	
	3	0,6938	0,0033	
30,0	1	1,3947	0,00104	0,51%
	2	1,3836	0,00549	
	3	1,3817	0,00085	

5.2.1.4 Exatidão do método

Os resultados de exatidão foram calculados para as soluções que indicaram valores de coeficiente de variação máximo de 5,0 % .

A **Tabela 7** indica os valores das leituras espectrofotométricas obtidos para as concentrações de 2,5 ug mL⁻¹, 15 ug mL⁻¹e 30 ug mL⁻¹ e os valores da exatidão calculados.

Tabela 7. Valores das concentrações teóricas, experimentais, absorvâncias e exatidão para as soluções de nimesulida do padrão de nimesulida em NaOH 0,2 mol L⁻¹.

Ensaio	Concentração teórica (µg.mL ⁻¹)	Absorvância média n=9	Concentração experimental (µg.mL ⁻¹)	Exatidão (%)
1	2,515	0,1168	2,5148	99,99%
	2,505	0,1162	2,5019	99,87%
	2,505	0,1151	2,4782	98,93%
2	15,09	0,6970	15,007	99,44%
	15,03	0,6971	15,009	99,86%
	15,03	0,6938	14,938	99,38%
3	30,18	1,3947	30,029	99,50%
	30,06	1,3836	29,790	99,10%
	30,06	1,3817	29,749	98,96%

Observa-se que não foram obtidos valores de exatidão menores que 98%, nem maiores que 102%, o que demonstra a exatidão do método de determinação da solubilidade.

5.2.1.5 Limite de Detecção e Quantificação

O limite de detecção calculado para o método em estudo foi de 0,074 µg mL⁻¹, o qual é um valor considerado adequado, uma vez que a amostra de menor concentração avaliada apresentou concentração acima desse limite. Este valor foi determinado nas condições experimentais em estudo, com base na Equação 3 (item 4.2.3.1.5)) e, utilizando soluções na faixa de concentração entre 1,0 µg L⁻¹ e de 15,0 µg L⁻¹.

Os dados brutos estão apresentados na **Tabela 6** do item 5.2.1.3. A

Figura 56 apresenta as curvas utilizadas para os cálculos do LD e LQ, e suas respectivas equações.

Figura 56. Curvas analíticas empregadas para determinação dos limites de detecção e quantificação.

O limite de quantificação do método foi determinado de acordo com a **Equação 4**. Conhecendo-se a concentração limite ($0,247 \text{ ug mL}^{-1}$), calculou-se (**Equação 5** com $Fda = 5/10$) a menor quantidade de nimesulida que pode ser determinada com o método utilizado. O valor encontrado para o limite de quantificação foi de 0,005% de nimesulida dissolvida (ND) em 25 mL de meio.

5.2.2 Avaliação da solubilidade

Conforme descrito no item (4.2.3), a avaliação da solubilidade do fármaco nimesulida, a partir das amostras de procedências A, B e C e das dispersões sólidas, preparadas com a utilização de diferentes polímeros (PVP, poliplasdone S630, poloxamer P188 e P407, foi determinada por meio do método do equilíbrio empregando-se a técnica do *Shake Flask*.

5.2.2.1 Solubilidade da Nimesulida

Considerando a nimesulida como um fármaco de baixa solubilidade, avaliou-se as propriedades físico-químicas das amostras de procedência A, B e C e, após a demonstração da similaridade físico-química entre as mesmas (item 5.1.1), selecionou-se, para a preparação da dispersão sólida, a amostra que apresentou a maior quantidade nimesulida solubilizada em todos os meios testados (**Figura 57**).

Os resultados de solubilidade obtidos, indicam que a amostra de nimesulida de procedência C demonstrou a maior solubilidade em todos os meios avaliados solução tampão de HCl pH 1,2, solução tampão acetato pH 4,5, água, solução tampão fosfato pH 6,8 e 7,5.

A **Tabela 8** apresenta os resultados obtidos para a solubilidade das amostras de nimesulida, A, B e C, nos meios: tampão pH 1,2; solução tampão acetato pH 4,5; água; tampão fosfato pH 6,8 e 7,5. A **Equação 6** (item 4.2.3) demonstra a base de cálculo utilizada para a obtenção da quantidade de nimesulida solubilizada.

Tabela 8. Resultados obtidos para a solubilidade das amostras de nimesulida denominadas como A, B e C, nos meios: solução tampão pH 1,2, solução tampão pH 4,5, água, tampão fosfato pH 6,8 e 7,5.

Meio	Amostra de Nimesulida	NMS dissolvida mg/25ml
Sol.de HCl pH 1,2	A	0,129
	B	0,118
	C	0,147
Tampão acetato pH 4,5	A	0,132
	B	0,115
	C	0,139
Água	A	0,119
	B	0,111
	C	0,160
Tampão fosfato pH 6,8	A	0,283
	B	0,249
	C	0,302
Tampão fosfato pH 7,5	A	0,941
	B	0,824
	C	1,1113

Figura 57. Demonstração comparativa das porcentagens de nimesulida dissolvidas nos meios utilizados no ensaio de solubilidade : solução de HCl pH 1,2; tampão acetato pH 4,5, água, tampão fosfato pH 6,8 e 7,5..

De acordo com a referência consultada em literatura, a nimesulida apresenta solubilidade em água de aproximadamente $10 \mu\text{g. mL}^{-1}$ (PIEL *et al.*, 1997), equivalente a 0,25 mg por 25 mL. Os distintos valores de nimesulida dissolvida obtidos (**Tabela 8**), podem ser atribuídos ao caráter fracamente ácido da molécula (pKa de 6,5), sendo que este atributo, permite que a molécula esteja mais dissociada nos meios alcalinos (**Figura 54**), facilitando a solubilização, e menos dissociada nos meios ácidos, justificando os distintos valores encontrados.

5.2.3 Solubilidade da nimesulida em dispersões sólidas

Conforme descrito no (item 4.2.3), a quantidade de fármaco dissolvido foi determinada por meio de método espectrofotométrico validado (item 5.2.1), para os meios: solução tampão pH 1,2; solução tampão de acetato pH 4,5; água; solução

tampão de fosfato pH 6,8; e tampão de fosfato pH 7,5. Os valores obtidos estão apresentados nas (**Tabelas 9 a 13**) e (**Figuras 58 a 62**).

Os resultados obtidos indicam um aumento na solubilidade da nimesulida para todas as dispersões avaliadas e em todos os meios testados. Devido às características de pKa da nimesulida (6,5) (PIEL *et al.*, 1997), que demonstra promover um aumento da solubilidade em meios mais alcalinos (**Tabela 8**) e (**Figura 54**), consideramos que a avaliação comparativa da solubilidade das dispersões sólidas, seria mais adequada se avaliada, principalmente, nos meios menos alcalinos, ou seja: tampão pH 1,2, tampão de acetato e água.

Nestes meios, os polímeros que demonstraram maior influência sobre a solubilidade da nimesulida pura foram aqueles da família dos copolímeros não iônicos de polyoxietileno-polipropileno, também denominados poloxamer, sendo estes o poloxamer P188 e P407. As dispersões contendo estes polímeros, em quantidade 4 vezes superior à quantidade de nimesulida (1:4), evidenciaram um incremento da solubilidade, de até 4 vezes superior quando comparado com a solubilidade da nimesulida pura (Figuras 58 a 60).

A formação de superfície com característica porosa em todas as preparações (**Figuras de 35 a 50**) também pode ter contribuído para a promoção do aumento do contato da nimesulida, contida na dispersão sólida, com o meio solubilizante, e o consequente incremento adicional da solubilidade da mesma.

Tabela 9. Resultados do teste de solubilidade das dispersões sólidas em solução tampão pH 1,2 (72h de agitação, 100 rpm, 37°C)

Dispersão sólida (DS)	Quant.NMS dissolvida mg/25ml	% de aumento na solubilidade da NMS
NMS amostra C (NMS-C)	0,147	-
NMS:PVP K 29-32 (1:1)	0,176	19,72
NMS:PVP K 29-32 (1:4)	0,229	5,78
NMS:PLASDONE S630 1:1,5)	0,166	12,92
NMS:PLASDONE S630 (1:4)	0,224	52,38
NMS:POLOXAMER P188 1:1)	0,160	8,84
NMS:POLOAMER P188 (1:4)	0,203	38,09
NMS:POLOXAMER P407(1:1)	0,251	70,75
NMS:POLOXAMER 407(1:4)	0,438	197,9

Figura 58. Gráfico comparativo entre as quantidades do fármaco nimesulida dissolvido a partir de cada dispersão sólida após a avaliação da solubilidade em meio solução HCl pH 1,2.

Tabela 10. Resultados do teste de solubilidade das dispersões sólidas em solução de tampão to de sódio pH 4,5

Dispersão sólida (DS)	Quant.NMS dissolvida mg/25ml	% de acrescimo na solubilidade de nimesulida
NMS amostra C (NMS-C)	0,139	-
NMS:PVP K 29-32 (1:1)	0,186	33,81
NMS:PVP K 29-32 (1:4)	0,246	76,98
NMS:Plasdone S630 1:1,5)	0,203	46,04
NMS:Plasdone S630 (1:4)	0,316	127,33
NMS:Poloxamer P188 1:1)	0,164	17,99
NMS:Poloxamer P188 1:4)	0,601	332,37
NMS:Poloxamer P407(1:1)	0,257	84,89
NMS:Poloxamer P407(1:4)	0,475	241,72

Figura 59. Gráfico comparativo entre as quantidades do fármaco nimesulida dissolvido em cada dispersão sólida após o teste de solubilidade em meio solução tampão acetato pH 4,5.

Tabela 11. Resultados do teste de solubilidade das dispersões sólidas em meio água purificada.

Dispersão sólida (DS)	Quant.NMS dissolvida mg/25ml	% de acrescimo na solubilidade de nimesulida
NMS amostra C (NMS-C)	0,160	-
NMS:PVP K 29-32 (1:1)	0,226	41,25
NMS:PVP K 29-32 (1:4)	0,231	44,38
NMS:Plasdone S630 (1:1,5)	0,216	35,00
NMS:Plasdone S630 (1:4)	0,296	85,00
NMS:Poloxamer P188 (1:1)	0,483	201,88
NMS:Poloxamer P188 (1:4)	0,770	381,25
NMS:Poloxamer P407(1:1)	0,778	386,25
NMS:Poloxamer P407(1:4)	0,819	411,88

Figura 60. Gráfico comparativo entre as quantidades do fármaco nimesulida dissolvido em cada dispersão sólida após o teste de solubilidade em meio água purificada.

Tabela 12. Resultados do teste de solubilidade das dispersões sólidas em meio tampão fosfato pH 6,8.

Dispersão sólida (DS)	Quant.NMS dissolvida mg/25ml	% de acrescimo na solubilidade de nimesulida
NMS amostra C (NMS-C)	0,302	-
NMS:PVP K 29-32 (1:1)	0,418	38,41
NMS:PVP K 29-32 (1:4)	0,630	108,60
NMS:Plasdone S630 (1:1,5)	0,507	67,88
NMS:Plasdone S630 (1:4)	0,912	201,98
NMS:Poloxamer P188 (1:1)	0,313	3,64
NMS:Poloxamer P188 (1:4)	0,433	43,38
NMS:Poloxamer 407(1:1)	0,429	42,05
NMS:Poloxamer 407(1:4)	0,798	164,24

Figura 61. Gráfico comparativo entre as quantidades do fármaco nimesulida dissolvido em cada dispersão sólida após o teste de solubilidade em meio tampão fosfato pH 6,8.

Tabela 13. Resultados do teste de solubilidade das dispersões sólidas em tampão fosfato pH 7,5.

Dispersão sólida (DS)	Quant.NMS dissolvida mg/25ml	% de acrescimo na solubilidade de nimesulida
NMS amostra C (NMS-C)	1,111	-
NMS:PVP K 29-32 (1:1)	1,255	12,96
NMS:PVP K 29-32 (1:4)	1,865	67,87
NMS:Plasdone S630 (1:1,5)	1,837	65,35
NMS:Plasdone S630 (1:4)	2,996	169,66
NMS:Poloxamer P188 (1:1)	0,934	-
NMS:Poloxamer P188 (1:4)	1,270	14,31
NMS:Poloxamer P407(1:1)	1,211	9,00
NMS:Poloxamer P407(1:4)	1,949	75,43

Figura 62. Gráfico comparativo entre as quantidades do fármaco nimesulida dissolvido em cada dispersão sólida após o teste de solubilidade em meio tampão fosfato pH 7,5.

6 CONCLUSÃO

1. De acordo com os resultados referentes à caracterização da nimesulida, no estado sólido, de três procedências distintas, sugere-se a presença do polimorfo (I) nas amostras avaliadas, baseado nos estudos de Palash, 2011. As técnicas de MEV, a determinação do tamanho das partículas e a espectrofotometria permitiram a identificação de uma leve diferenciação da amostra C, no que se refere ao tamanho de partículas, que se apresentaram maiores que as demais amostras A e B e a solubilidade mais elevada.
2. A utilização da tecnologia farmacêutica de dispersão sólida, baseado no método de evaporação, demonstrou-se adequada, promovendo uma interação entre fármaco e carreador. Esta interação pode ser evidenciada nos resultados dos ensaios de caracterização realizados, principalmente, pelas técnicas de DRX e técnicas calorimétricas que evidenciam as alterações sofridas pelo fármaco e pelo carreador, que são confirmadas com o aumento da proporção do carreador na dispersão sólida. Os resultados qualitativos da termogravimetria demonstram uma redução na velocidade de decomposição tanto da nimesulida e mais pronunciadamente para os polímeros poloxamer P188 e P407.
3. A metodologia desenvolvida e utilizada na obtenção dos dados ilustrados neste estudo foi validada, atendendo a todos os parâmetros preconizados pela ANVISA, 2003, (seletividade e especificidade, linearidade de resposta, precisão, e exatidão).

4. A redução da hidrofobicidade da nimesulida em dispersão sólida, pode ser atribuída à interação com os polímeros hidrofílicos utilizados. Os resultados dos ensaios demonstraram que o poloxamer (P188 e P407) promoveu o melhor efeito solubilizante, elevando solubilidade da nimesulida em dispersão sólida em até quatro vezes, quando comparada a nimesulida pura.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACURCIO, F.A.; ROSENFELD, S.; RIBEIRO, A.Q.; KLEIN, C.H.; MOURA, C.S.; ABDRADE, C.R. Utilização de medicamentos por aposentados brasileiros. 1. Metodologia e resultados de cobertura de inquérito multicêntrico. **Cadernos de Saúde Pública**, v.22, n.1, p.87-96, 2006.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. **Resolução RE n.899, de 29 de maio de 2003**. "Guia para a validação de métodos analíticos e bioanalíticos", Brasil, 29 de maio de 2003. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm. Acesso em: 31. jul. 2011.

ALI, W.; WILLIAM, A.C.; RAWLISON, C.F. Stochiometrically governed molecular interaction in drug: poloxamer solid dispersion. **International Journal of Pharmaceutics**, v.391, n.1/2, p.162-168, 2010.

AMIDON, G.L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v.12, n.3, p.413-420, 1995.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALEN, L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier, 2000. 568p.

ASHFORD, M. Biodisponibilidade, fatores físico-químicos e relacionados à forma farmacêutica. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005c. cap.17, p.245-263.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

SÁ, M.B.; BARROS, J.A.C.; OLIVEIRA SÁ, M.P.B.O. Automedicação em idosos na cidade de Salgueiro-PE. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.10, n.1, p.75-85, 2007.

BERGESE, P.; BOMTEMPI, E.; COLOMBO, I.; GERVASONI, D.; DEPERO, L.E. Microstructural investigation nimesulide-crospovidone composites by X-ray diffraction

and thermal analysis. **Composites Science and Technology**, v.63 n.8, p.1197-1201, 2003. [Nano-and Micro-Composite Proceedings of Symposium N, of the 2002 E-MRS Spring Meeting].

BERNAREGGI, A. The pharmacokinetic profile of nimesulide in healthy volunteers. **Drugs**, v.46, n.1, p.64-73, 1993.

BERNAREGGI, A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. **Clinical Pharmacokinetics**, v.35, n.4, p.247-274, 1998.

BEVILACQUA, M.; MAGNI, E. Contribution to knowledge of the mechanism of action of nimesulide. **Drugs**, v.46, n.1, p.40-47, 1993.

BUGAY, D.E. Characterization of the solid-state: spectroscopic techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.48, p.43-65, 2001.

BYRN, S.R.; PFEIFFER, R.R.; STOWELL, J.G. **Solid-state chemistry of drugs**. 2.ed. West Lafayette: SSCI, 1999. 574p.

BYRN, S.R.; PFEIFFER, R.; GANEY, M.; HOIBERG, C.; POOCHIKIAN, G. Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory considerations. **Pharmaceutical Research**, v.12, n.7, p. 945-954, 1995.

CHAUDARI, P.; UTTEKAR, P.; NISHANT, W.; AJAB, A. Study of Different Crystal Habits Formed by Recrystallization Process and Study Effect of Variables. **Research J. Pharm. and Tech.**, v.1, n.4, p. 381-385, 2008.

CHIOU, W.I.; RIEGELMAN, S. Pharmaceutical application of solid dispersion systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.60, n.9, p.1281-1302, 1991.

CIRRI, M.; MURA, P.; RABASCO, A.M.; GINES, J.M.; MOYANO, J.R.; GONZALEZ, R.M.L. Characterization of ibuprofen binary and ternary dispersion with hydrophilic carriers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.30, n.1, p.65-74, 2004.

CORRER, C. J. ; PONTAROLO, R.; FERREIRA, L. C.; BAPTISTÃO, S. A. M. Riscos de problemas relacionados com medicamentos em pacientes de uma instituição geriátrica. **Rev Bras Cienc Farm.** 2007; 43(1):56-62

DAVIS, R.; BROGDEN, R.N. Nimesulide an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutic efficacy. **Drugs**, v.48, n.3, p.431-454, 1994.

DHIRENDRA, K.; LEWIS, S.; UDUPA, N.; ATIN, K. Solid dispersions: a review. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.22, n.2, p.234-246, 2009.

DI MARTINO, P.; CENSI, R.; BARTHELEMY, C.; GOBETTO, R.; JOIRIS, E.; MASIC, A.; ODOU, P.; MARTELLI, S. Characterization and compactation behavior of nimesulide crystal forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v.342, n.1/2, p.137-144, 2007.

EMARA, L.H.; BADR, R.M., ELBARY, A.A. Improving the dissolution and bioavailability of nifedipine using solid dispersion and solubilizers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.28, p.795-807, 2002.

FALLAVENA, P.R.B.; SCHAPOVAL, E.E.S. pKa determination of nimesulide in methanol – water mixtures by potentiometric titration. **International Journal of Pharmaceutics**, v.158, n.1, p.109-112, 1997.

FALLAVENA, P.R.B.; SCHAPOVAL, E.E.S. Determinação espectrofotométrica de nimesulida em forma farmacêutica de comprimidos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.76, n.2, p.30-32, 1995.

UNITED States Pharmacopeia 33; National Formulary 28. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2008. cap.1225

FLORENCE, A.T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico químicos em farmácia**. 3.ed. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2003. 732p.

FONSECA, L.B.; SOUZA, V.P.; LABASTLE, M.; VOLPATO, N.M. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para o controle de qualidade de suspensões orais de nimesulida. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA. REUNIÃO ANUAL, 30a., Águas de Lindóia, 2007. **Resumos**. Águas de Lindóia: Sociedade Brasileira de Química, 2007. Disponível em: <http://sec.s bq.org.br/cdrom/30ra/resumos/T1343-1.pdf>. Acesso em: 31. jul. 2011.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry on ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism; Chemist, Manufacturing, and Controls Information; Availability**. 2007. Disponível em: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2007-07-09/pdf/E7-13171.pdf>. Acesso em: 31. jul. 2011.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry: waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms base on a biopharmaceutics classification system**. Rockville, 2000. p.1-13. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246.pdf>. Acesso em: 31. jul. 2011.

FORD, J.L.; TIMMINS, P. Pharmaceutical thermal analysis: techniques and applications. In: RUBINSTEIN, M.H. **Pharmaceutical technology: drug stability**. Chichester: Ellis Horwood, 1989. (Ellis Horwood Series in Pharmaceutical technology).

FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L., eds. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p.187-193.

GAVEZZOTTI, A. A solid states chemist's view of the crystal polymorphism of organic compound. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.96, n.9, p.2232-2241, 2007.

GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics**. 4.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. 406p.

GILL, B.; KAUR, T.; KUMAR, S.; GUPTA, G.D. Formulation and evaluation of glimepiride solid dispersion tablets. **Asian Journal of Pharmacy**, v.4, n.3, p.212-218, 2010.

GIOLITO, I.; IONASHIRO, M. A nomenclatura em análise térmica. Parte II. **Cerâmica**, v.34, n.225, p.163-164, 1998.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v.248, p.1-59, 1995.

GOHEL, M.C.; PATEL, L.D. Processing of nimesulide-PEG 400, PG- PVP: solid dispersion: preparation, characterization and in vitro dissolution. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.29, n.3, p.299-310, 2003.

GOODMAN, G.A.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E., GILMAN, A.G., eds. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 10.ed. New York: Mc Graw Hill, 2001. p.716.

HABIB, M.J. **Pharmaceutical solid dispersion technology**. Lancaster: Technomic, 2001. 97p.

HALEBLIAN, J.; McCRONE, W. Pharmaceutical applications of polymorphism. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.58, n.8, p.911-929, 1969.

HARRIS, R.K. Polimorphism and related phenomena. In: GRANT, D.M.; HARRIS, R.K., eds. **Encyclopedia of nuclear magnetic resonance**. 6.ed. Chichester: John Wiley, 1996. p.3734-3740.

HIGUCHI, T.; CONNORS, K.A. Phase-solubility techniques. **Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation**, v.4, p.117-213, 1965.

HÖRTER, D.; DRESSMAN, J.B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.46, p.75-87, 2001.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH). Quality Guidelines. Analytical Validation Q2. **Validation of analytical procedures. Methodology**. 1996. p.1-8. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf. Acesso em: 31. jul. 2011.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS. Quality Guidelines. **Registration of pharmaceuticals for human use Q8 (R1)**: Pharmaceutical Development. Geneve: ICH, 2005. Disponível em: http://www.fda.gov/regulatoryinformation/guidances/ucm_128003.htm. Acesso em 31. jul. 2011.

IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, v.26, n.121, p.17-24, 1980.

JENKINS, R.; SNYDER, R.L. **Introuction to X-ray powder diffractometry**. New York: Wiley Interscience, 1996. 403p. (Chemical analysis, v.138

KASSIN, N.A.; WHITEHOUSE, M.; RAMANCHANDRAN, C.; BERMEJO, M.; LENNERNAS, H.; HUSSAIN, A.; JUNGINGER, H.; STAVSCHANSKY, S.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; AMIDON, G.L. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional Biopharmaceutical Classification. **Molecular Pharmaceutics**, v.1, p.85-96, 2003.

KAPOOR, A.; MAJUMDAR, D.K.; YADAV, M.R. Crystal forms of nimesulide - a sulfonanilide (non-steroidal antiinflammatory drug). **Indian Journal of Chemistry, Section B. Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry**, v.37B, n.6, p.572-575, 1998.

KUHNERT-BRANDSTATTER, M. **Thermomicroscopy in the analysis of pharmaceuticals**. Oxford: Pergamon Press, 1971. 419p. (International series of monographs in analytical chemistry, v.45).

KUMMER, C.L.; COELHO, T.C. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.52, n.4, p.498-512, 2002.

LEONARDI, D.; BARRERA, M.G.; LAMAS, M.C.; SALOMÓN, C. Development of prednisone: polyethylene Glycol 6000 fast-release tablets from solid dispersions: solid-state characterization, dissolution behavior, and formulation parameters. **AAPS PharmSciTech**, v.8, n.4, art.108, p.E1-E8, 2007. Disponível em: <http://www.aapspharmscitech.org/articles/pt0804/pt0804108/pt0804108.pdf>. Acesso em: 31. jul. 2011.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.50, p.47-60, 2000. [Review].

LIU, R., ed. **Water-insoluble drug formulation**. Boca Raton: CRC Press; London: Taylor e Francis, 2000. p.507-509.

LIU, D.; FEI, X.; WANG, S. JIANG, T.; SU, D. Increasing solubility and dissolution rate of drugs via eutectic mixtures: Itraconazole - Poloxamer 188 system. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.1, n.3/4, p.213-221, 2006.

LOYOLA FILHO, A.I.; UCHOA, E.; LIMA COSTA, M.F. A population based study on use of medication by the elderly in greater metropolitan, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.2, n.21, p.545-553, 2005.

MACHADO, L.D.B.; MATOS, J.R. Análise térmica - termogravimetria. In: CANEVAROLO Jr., S.V., coord. **Técnicas de caracterização de polímeros**. São Paulo: Artliber, 2004. p.209-261.

MANIMARAN, V.; DAMADHARAN, N.; MOTHEHAL, M.; RAYKUMAR, K.; CHALAKAL, R.M. Enhancement of dissolution rate of glibenclamide by solid dispersion technology. **International Journal of Current Pharmaceutical Research**, v.2, n.3, p.14-17, 2010.

MARGARIT, M.V.; RODRIGUEZ, V.I.C.; CERESO, A. Physical characteristics and dissolution kinetics of solid dispersions of ketoprofen in polyethylene glycol 6000. **International Journal of Pharmaceutics**, v.108, n.2, p.101-107, 1994.

MARIN, M.J.S.; CECILIO, L.C.O.; PEREZ, A.E.W.U.F.; SANTELLA, F.; SILVA, C.B.A.; GONÇALVES FILHO, J.R.; ROCETI, L.C. Use of medicines by the elderly in a family Health Program Unit in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.24, n.7, p.545-555, 2008.

MATSUMOTO, T.; ZOGRAFI, G. Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with polyvinylpyrrolidone and polyvinylpyrrolidone-co-vinyl-acetate in relation to indomethacin crystallization. **Pharmaceutical Research**, v.16, p.1722-1728, 1999.

MERCK Index. 14.ed. Whitehouse Station: Merck, p. 1133, 2006.

MOFFA, P.M.; LIMA, A.L.Z.; COELHO, E.; PAULA, E.M.X.; FURINI, A.A.C. Estudo sobre a utilização de antiinflamatórios não esteroidais da região Noroeste Paulista. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.3, n.2, p.157-163, 2010.

MOTA, P.M.; LIMA, A.L.Z.; COELHO, E.; PAULA, E.M.X.; FURINI, A.A.C. Estudo sobre utilização de antiinflamatórios não esteroidais prescritos em receitas para idosos na região noroeste paulista. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.2, n.3, p.157-163, 2010.

NAKANO, M.; UEMURA, T.; MORIZANE, S.; OKUBA, K.; NAKATA, K. **Method of producing a solid dispersion**. U.S. pat. 5.340.591, 1994. 5p.

NAKAMICHI, K.S.; YASURA, H. **Methods of manufacturing solid dispersion**. U.S. pat. 5.456.923, 10 out. 1995. 17p.

NOBREGA O.T.; KARNIKOWSKY M.G.O. Pharmacotherapy in the elderly: precautions with medication. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.10, n.2, p.309-313, 2005.

OZKAN, Y.; DOGANAY, N.; ISIMER, A. Enhanced release of solid dispersions of etodolac in polyethylene glycol. **Farmaco**, v.55, p.433-438, 2000.

PAVARINI, S.C.I.; MEDIONDO, M.S.Z.; BARHAM, E.J.; VAROTO, V.A.G.; FILIZOLA, C.L.A. The art of caring for the elderly; gerontology as a profession? **Texto & Contexto Enfermagem**, v.14, n.3, p.398-402, 2005.

PIEL, G.; PIRROTE, I.; DELNEUVILLE, I.; NEVEN, P.; LIABRES, G.; DELARGE, J.; DELATTRE, L. Study of the influence of both cyclodextrin and L-lysine on the aqueous solubility of nimesulide isolation and characterization of nimesulide - L - lysine - cyclodextrin complexes. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.86, p.252-277, 1997.

PINAMANENI, S.; DAS, N.G.; DAS, S.K. Formulation approaches for orally administers poorly soluble drugs. **Pharmazie**, v.54, p.291-300, 2002.

RASENACK, N.; HARTENHAUER, H.; MULLER, B.W. Monocrystals for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs. **International Journal Pharmaceutics**, v.254, p.137-145, 2003.

RAW, A.S.; FURNESS, M.S.; GILL, D.S.; ADAMS, R.C.; HOLCOMBE Jr., F.O.; YU, L.X. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications (ANDA's). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.56, n.3, p.397-414, 2004.

RIBEIRO, A.Q.; ARAÚJO, C.M.; ACURCIO, F.A.; MAGALHÃES, M.S.; CHAIMOWICZ, F. Quality assessment of drug use in the elderly: a review of available evaluation methods. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.10, n.4, p.1037-1045, 2005.

RODRIGUES, M.A.P.; FACCHINI, L.A.; PICCINI, R.X.; TOMASI E.; THUMÉ, E.; SILVEIRA, D.S.; SIQUEIRA, F.V.; PANIZ, V.M.V. Uso de serviços básicos de saúde por idosos portadores de condições crônicas, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v.43, n.4, p.604-612, 2009.

ROUCHOTAS, C.; CASSIDY, O.E.; ROWLEY, G. Comparision of surface modification and solid dispersion techniques for drug dissolution. **International Journal of Pharmaceutics**, v.195, p.1-6, 2000.

SAKATA, R.K.; ISSY, A.M., coords. **Fármacos para o tratamento da dor**. Barueri: Manole, 2008. 325p.

SANPHUI, P.; SARMA, B.; NANGIA, A. Phase transformation in conformational polymorphs of nimesulide. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.100, p.2287-2299, 2011.

SCHÄRLI, A.F.; BRÜLHART, K.; MONTI, T.; Pharmakokinetics and therapeutic study with nimesulide suppositories in children with pos-operative pain and inflammation. **Journal of International Medical Research**, v.18, n.4, p.315-321, 1990.

SHAH, T.J.; AMIN, A.F.; PARIKH, J.R.; PARIKH, R.H. Process optimization and characterization of poloxamer solid dispersion of a poorly water-soluble drug. **AAPS PharmSciTech**, v.8, n.2, art.29, p.E1-E7, 2007.

SHIN, S.C.; CHO, C.W. Psysicochemical characterization of piroxican-poloxamer solid dispersion. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.2, n.4, p.403-407, 1997.

SHEEN, P.C.; KHETARPAL, V.K.; CARIOLA, C.M.; ROWLINGS, C.E. Formulation studies of a poorly soluble drug in solid dispersion to improve bioavaiability. **International Journal of Pharmaceutics**, n.118, p.221-227, 1995.

SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparision of the behavior of eutectic mixture of sulphatiazole and that of ordinary sulphatiazole. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v.9, p.866-872, 1961.

SEKIGUCHI, K.; OBI, N.; UEDA, Y. Studies on absorption of eutetic mixture. II. Absorption of fused conglomerates of chloramphenicol and ureia in rabbits. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v.12, p.134-144, 1964.

SERAJUDDIN, A.T. Solid dispersion of poorly water soluble drugs: early promises, subsequent problems and recent breakthroughs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.88, n.10, p.1058-1066, 1999.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersion: revival with greater possibilities and application in oral drug delivery. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v.20, n.2/3, p.215-247, 2003.

SHAH, T.J.; AMIN, A.F.; PARIKH, J.R.; PAIKH, R.H. Process optimization and characterization of poloxamer solid dispersion of a poorly water-soluble drug. **AAPS PharmSciTech**, v.8, n.2, art.29, p.E1-E7, 2007. Disponível em: <http://www.aapspharmscitech.org/articles/pt0802/pt0802029/pt0802029.pdf>. Acesso em: 31. jul. 2011.

SHARGEL, L.; WU PONG, S.; YU, A.B.C. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. 5.ed. New York: Mac Graw-Hill, 2005. 892p.

SILVA, R.L.; VOLPATO, N.M. Meios para dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.38, n.2, p.163-172, 2002.

SINGH, S.; SHARDA, N.; MAHAJAN, L. Spectrophotometric determination of pKa of nimesulide. **International Journal of Pharmaceutics**, v.176, n.2, p.261-264, 1999.

SNIDER, D.A.; ADDICKS, W.A.; OWENS, W. Polymorphism in generic drug product development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.56, n.3, p.391-395, 2004.

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos, aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudo. **Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v.31, p.63-70, 1995.

TISCHMACK, P.A.; BUGAY, D.E.; BYRN S.R. Solid state nuclear spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.92, n.3, p.441-474, 2003.

TRAPANI, G.; CUTRIGNELLI, A.; FRANCO, M.; SERRA, M.; PSIU, M.G.; BIGGIO, G.; LISO, G. Valproic acid-hydrophilic cyclodextrin complexes and valproic acid-solid dispersions: evaluation of their potential pharmaceutical use. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.30, n.1, p.53-64, 2004.

URBANETZ, N.A. Stabilization of solid dispersion of nimodipine and polyethyleneglycol 2000. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.28, p.67-76, 2006.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersion as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v.12, p.1068-1075, 2007.

VANE, J.R.; BOTTING, R.M. New insights into the mode of action of antiinflammatory drugs. **Inflammation Research**, v.44, p.1-10, 1995.

VERMA, M.M.; KUMAR, M.T.; BALASUBRAMANIAN, J.; PANDIT, J.K. Dissolution, bioavailability and ulcerogenic studies on piroxicam-nicotinamide solid dispersion formulation. **Bolletino Chimico Farmaceutico**, v.142, n.3, p.119-124, 2003.

WAGHMARE, A.; PORE, Y.; KUCHEKAR, B. Development and characterization of Zaleplon solid dispersion systems: a technical note. **AAPS PharmSciTech**, v.9, n.2, p.536-543, 2008.

WANNMACHER, L.; BREDEMEIER, M. Antiinflamatórios não esteróides: uso indiscriminado de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2. **Uso Racional de Medicamentos, Temas Selecionados**, v.1, n.2, p.1-6, 2004. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_ANF_0104.pdf. Acesso em: 31. jul. 2011.

WENDLANDT, W.W. **Thermal analysis**. 3.ed. New York: Wiley, 1986. 814p. (Chemical analysis, v.19).

YAKABE, C. **Determinação espectrofotométrica da nimesulida em formulações farmacêuticas**. São Paulo, 1998. 81p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

WOOD, E.A. **Crystal and light**: an introduction to optical crystallography. 2.ed. New York: Dover, 1977. 156p.

YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.; HUSSAIN, A.S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, p.921-925, 2002.

YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.; HUSSAIN, A.S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, p.921-925, 2002.

YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.; HUSSAIN, A.S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, p.921-925, 2002.

YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.; HUSSAIN, A.S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, p.921-925, 2002.

YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.; HUSSAIN, A.S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, p.921-925, 2002.

YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.; HUSSAIN, A.S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, p.921-925, 2002.

YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.; HUSSAIN, A.S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, p.921-925, 2002.

YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.; HUSSAIN, A.S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, p.921-925, 2002.

YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.; HUSSAIN, A.S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, p.921-925, 2002.

YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.; HUSSAIN, A.S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, p.921-925, 2002.

YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.; HUSSAIN, A.S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, p.921-925, 2002.

8 ANEXOS