

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

**DETERMINAÇÃO ESPECTROFOTOMÉTRICA DA**  
**NIMESULIDA EM FORMULAÇÕES**  
**FARMACÊUTICAS**

**CLARICE YAKABE**

**Dissertação para obtenção do grau de**  
**MESTRE**

**Orientador:**  
**Prof. Dr. JORGE LUIZ S. MARTINS**

**SÃO PAULO**  
**1998**

**Ficha Catalográfica**  
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e  
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Y15d Yakabe, Clarice  
Determinação espectrofotométrica da nimesulida em formulações  
farmacêuticas / Clarice Yakabe. -- São Paulo, 1998.  
81p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.  
Orientador: Martins, Jorge Luiz Seferin

1. Medicamento : Controle de qualidade 2. Espectrofotometria no  
visível : Análise de drogas I. T. II. Martins, Jorge Luiz Seferin,  
orientador.

615.19015 CDD

**CLARICE YAKABE**

**DETERMINAÇÃO ESPECTROFOTOMÉTRICA DA  
NIMESULIDA EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS**

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE  
MESTRE**

**COMISSÃO JULGADORA**

---

**Prof. Dr. Jorge Luiz Seferin Martins**  
**Presidente/Orientador.**

---

**Prof. Dr. Graciliano de Oliveira Neto**  
**1º Examinador**

---

**Prof. Dr. João Fernandes Magalhães**  
**2º Examinador**

**São Paulo, 26 de agosto de 1998**

*Ao prof. Dr. Jorge Luiz Seferin Martins, pela orientação  
e apoio na realização deste trabalho.*

## *Agradecimentos especiais*

À minha família pelo carinho, apoio e compreensão.

Ao prof. Dr. João Fernandes Magalhães, que com sua sabedoria e generosidade me orientou nos momentos mais difíceis, dando-me apoio e estímulo.

Às profas. Dras. Erika Rosa Maria Kedor e Maria Inês R.M. Santoro, pelas sugestões.

À amiga Akimi M. Honda pelas sugestões, estímulo e constante ajuda.

Aos bibliotecários Moema, pela revisão e Adriana e Ângelo, pelo levantamento bibliográfico.

Ao laboratório FARMASA, pelo fornecimento de amostras de nimesulida.

Às funcionárias do laboratório de Controle Físico-Químico Regina, Iria e Luzanira, pela amizade e colaboração.

Aos colegas pós-graduandos, María Aurora, Moacir, Elton, Fátima, Adriana, Hyun, José, Nelson, Martin, Salete e Virginia, pela amizade, colaboração e estímulo.

A todos os professores e funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo pela oportunidade de realizar este trabalho.

# ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO.....  | 1  |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA.....   | 5  |
| 2.1. GENERALIDADES SOBRE INFLAMAÇÃO.....  | 5  |
| 2.2. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA NIMESULIDA.....                                  | 8  |
| 2.3. PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS DA NIMESULIDA....                                  | 9  |
| 2.4. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DA NIMESULIDA..                                    | 13 |
| 2.4.1. Absorção e distribuição da nimesulida.....                                     | 13 |
| 2.4.2. Metabolismo e eliminação da nimesulida.....                                    | 13 |
| 2.4.3. Efeitos da idade e doença sobre o perfil farmacocinético da<br>nimesulida..... | 14 |
| 2.5. EFICÁCIA TERAPÊUTICA E TOLERABILIDADE DA<br>NIMESULIDA .....                     | 15 |
| 2.6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM A NIMESULIDA....                                   | 19 |
| 2.7. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO DA NIMESULIDA.....                                     | 20 |
| 2.8. DOSEAMENTO DA NIMESULIDA.....  | 21 |
| 3. OBJETIVOS.....   | 24 |
| 4. PARTE EXPERIMENTAL.....  | 26 |

|  |    |
|--|----|
| 4.1. MATERIAL.....   | 26 |
| 4.1.1. Reagentes e soluções.....   | 26 |
| 4.1.2. Fármaco utilizado como substância de referência.....  | 26 |
| 4.1.3. Amostras.....   | 27 |
| 4.1.4. Equipamentos.....   | 29 |
| 4.2. MÉTODO.....   | 30 |
| 4.2.1. Estudo do doseamento da nimesulida pelo método<br>espectrofotométrico na região do visível..... | 30 |
| 4.2.1.1. Padronização do método.....   | 30 |
| 4.2.1.1.1. Determinação do espectro de absorção.....   | 30 |
| 4.2.1.2. Construção da curva de Ringbom.....   | 31 |
| 4.2.1.3. Construção da reta de calibração.....   | 33 |
| 4.3. APLICAÇÃO DO MÉTODO PADRONIZADO NA ANÁLISE<br>DE AMOSTRAS COMERCIAIS E SIMULADAS.....             | 33 |
| 4.3.1. Preparação da solução padrão.....   | 33 |
| 4.3.2. Preparação das soluções de amostras comerciais,<br>simuladas e placebos.....                    | 34 |
| 4.3.3. Ensaio.....   | 35 |
| 4.3.4. Cálculo.....  | 35 |
| 4.4. TESTE DE RECUPERAÇÃO.....   | 35 |
| 4.4.1. Preparação das amostras para o teste de recuperação.....  | 36 |
| 4.4.2. Ensaio.....   | 36 |
| 4.4.3. Cálculo.....  | 37 |
| 4.5. TESTE DE LINEARIDADE.....   | 37 |
| 4.5.1. Preparação da solução padrão.....   | 38 |



|  |    |
|--|----|
| 4.5.2. Preparação da solução do placebo da amostra simulada de comprimido e suspensão acrescido do padrão de nimesulida..... | 38 |
| 4.5.3. Preparação da solução de nimesulida para teste de linearidade.....  | 39 |
| 4.5.4. Ensaio.....   | 39 |
| 5.- RESULTADOS.....  | 40 |
| 5.1. ESTUDO DO DOSEAMENTO DA NIMESULIDA PELO MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO NA REGIÃO DO VISÍVEL.....                            | 40 |
| 5.1.1. Determinação do espectro de absorção.....   | 40 |
| 5.1.2. Curva de Ringbom.....   | 41 |
| 5.1.3. Reta de calibração.....   | 43 |
| 5.1.4. Resultados das análises das amostras comerciais, simuladas e placebos da nimesulida.....                              | 45 |
| 5.1.5. Teste de recuperação.....   | 49 |
| 5.1.6. Teste de linearidade.....   | 50 |
| 6.. DISCUSSÃO.....   | 55 |
| 6.1. SELEÇÃO DOS TRABALHOS PUBLICADOS SOBRE NIMESULIDA.....  | 56 |
| 6.2. ESTUDO PRELIMINAR DO MÉTODO PROPOSTO.....   | 58 |
| 6.3. PADRONIZAÇÃO DO MÉTODO.....   | 62 |
| 6.4. APLICAÇÃO DO MÉTODO EM AMOSTRAS DE  |    |

|  |    |
|--|----|
| COMPRIMIDO, SUSPENSÃO, GRANULADO E<br>SUPOSITÓRIO..... | 63 |
| 7. CONCLUSÃO.....                                      | 66 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                     | 67 |
| 9. RESUMO.....   | 80 |
| 10. ABSTRACT.....                                      | 81 |

# **1. INTRODUÇÃO**

# 1. INTRODUÇÃO

A dor é uma das maiores preocupações do ser humano devido a maioria das lesões ou disfunções orgânicas se manifestarem através dela. Trata-se, sem dúvida, de um dos maiores problemas de saúde pública da sociedade moderna e a maior justificativa para a procura de assistência médica.

A idéia de controlar a dor pode ser tão antiga quanto a humanidade e foi, na natureza, que o homem encontrou os primeiros protótipos de fármacos com efeitos analgésicos central e periférico: ópio e salicilatos.

A dor deve ser tratada logo e prontamente, pois a sua persistência resulta em morbidade psicológica significativa, freqüentemente ansiedade e depressão, com uma sensação de perda do controle e desesperança [37].

O clínico moderno dispõe de um grande arsenal de fármacos para o manejo da dor e para avaliar a eficácia é preciso levar em consideração o tipo e a intensidade da dor.

Há poucos estudos epidemiológicos sobre a prevalência da dor. Em pesquisa realizada pelo projeto educacional sobre a dor no Brasil, intitulado Master de Dor, as afecções músculo-esqueléticas foram a primeira causa citada como razão das consultas por 26,6% dos médicos entrevistados. Foram também citadas em 69,3% das vezes dentre todas as causas das consultas [80].

Dentre os fármacos utilizados na terapia da dor, são de uso freqüente os medicamentos antiinflamatórios não esteróides (MAINE) por possuírem efeitos antiinflamatório, analgésico e antipirético. Estes medicamentos constituem um grupo heterogêneo de compostos químicos, que compartilham de algumas ações terapêuticas e efeitos colaterais.

A maioria dos “MAINEs” disponíveis hoje, atua inibindo a atividade das ciclooxigenases ( COX ), tanto a COX-1, constitucional, como a COX-2 induzida em presença de inflamação, e conseqüentemente, as sínteses das prostaglandinas e do tromboxano. A inibição da COX-2 parece mediar, pelo menos em parte, as ações antipirética, analgésica e antiinflamatória dos “MAINEs”, mas a inibição simultânea de ambas as ciclooxigenases, provoca efeitos colaterais indesejáveis como úlcera gástrica. Portanto, inibidores seletivos da COX-2, que estão sendo desenvolvidos, têm vantagem terapêutica potencial [44], podendo produzir um significativo progresso no tratamento de doenças inflamatórias. Dentre estes produtos, destaca-se a nimesulida, que é um medicamento antiinflamatório não esteróide, derivado da sulfonanilida, que inibe seletivamente a ciclooxigenase-2, sendo eficaz tanto quanto os outros “MAINEs” [43,52] com o benefício de ter boa tolerabilidade gástrica. É geralmente utilizada para tratamento de curto prazo de doença inflamatória [44,52,69,89].

Patenteada em 1974 pelo RIKER Laboratórios [53], medicamentos contendo nimesulida foram lançados no mercado pela primeira vez em 1985, sendo comercializados em 17 países [70], encontram-se no mercado brasileiro desde 1990 [66]. A nimesulida é comercializada como princípio ativo único sob as formas farmacêuticas: comprimido, suspensão oral, granulado e supositório [25]. Os medicamentos comercializados no Brasil, contendo nimesulida, estão relacionados no Quadro 1.

Apesar da importância terapêutica da nimesulida e do grande número de trabalhos referentes à farmacologia e aplicações terapêuticas, há deficiências nítidas quanto ao interesse pelo controle de qualidade deste fármaco. Tanto que , não há inscrição em nenhuma farmacopéia e as pesquisas sobre metodologia analítica estão restritas aos trabalhos de poucos pesquisadores.

O objetivo do presente trabalho foi estudar os trabalhos publicados sobre metodologia analítica da nimesulida e selecionar aqueles que serviriam para aplicação nos laboratórios de controle de qualidade de medicamentos. Ainda fazia parte das nossas metas, conforme o levantamento efetuado, propor nova metodologia que apresentasse alguma vantagem sobre aquelas existentes.

**QUADRO 1- Relação de Medicamentos contendo Nimesulida comercializados no Brasil**

| Forma Farmacêutica   | Apresentação  | Composição (Nimesulida)                                 |
|--|---|---|
| Comprimido<br>Suspensão Oral (Gotas)<br>Granulado            | Caixa com 12 comprimidos<br>Frasco plástico de 15 mL<br>Caixa com 12 envelopes de 2,0 g | 100 mg/comprimido<br>50 mg/mL<br>100 mg/2,0 g           |
| Suspensão Oral<br>Supositório Infantil<br>Supositório Adulto | Frasco de vidro com 60 mL<br>Caixa com 12 supositórios<br>Caixa com 12 supositórios     | 50 mg/5,0mL<br>50 mg/supositório<br>100 mg/supositório  |
| Comprimido<br>Suspensão Oral (Gotas)<br>Granulado            | Caixa com 12 comprimidos<br>Frasco plástico de 15 mL<br>Caixa com 12 envelopes de 2,0 g | 100 mg/comprimido<br>50 mg/mL<br>100 mg/2,0 g           |
| Suspensão Oral<br>Supositório Infantil<br>Supositório Adulto | Frasco de vidro com 60 mL<br>Caixa com 8 supositórios<br>Caixa com 8 supositórios       | 50 mg/5,0 mL<br>50 mg/supositório<br>100 mg/supositório |
| Comprimido<br>Suspensão Oral (Gotas)                         | Caixa com 12 comprimidos<br>Frasco plástico de 15 mL                                    | 100 mg/comprimido<br>50 mg/mL                           |
| Comprimido<br>Suspensão Oral (Gotas)                         | Caixa com 12 comprimidos<br>Frasco plástico de 15 mL                                    | 100 mg/comprimido<br>50 mg/mL                           |
| Comprimido<br>Suspensão Oral                                 | Caixa com 8 e 15 comprimidos<br>Frasco de 60 mL   | 100 mg/comprimido<br>50 mg/5,0mL                        |
| Comprimido<br>Suspensão Oral (Gotas)<br>Suspensão Oral       | Caixa com 12 comprimidos<br>Frasco de 15 mL<br>Frasco de 60 mL                          | 100 mg/comprimido<br>50 mg/mL<br>50 mg/5,0mL            |
| Comprimido   | Caixa com 12 comprimidos  | 100 mg/comprimido                                       |
| Comprimido   | Caixa com 12 comprimidos  | 100 mg/comprimido                                       |
| Comprimido<br>Suspensão Oral                                 | Caixa com 12 comprimidos<br>Frasco de 60 mL   | 100 mg/comprimido<br>50 mg/5,0mL                        |
| Comprimido<br>Suspensão Oral (Gotas)<br>Granulado            | Caixa com 12 comprimidos<br>Frasco de 15 mL<br>Caixa com 12 envelopes de 2,0 g          | 100 mg/comprimido<br>50 mg/mL<br>100 mg/2,0 g           |
| Suspensão Oral<br>Supositório Infantil<br>Supositório Adulto | Frasco de 60 mL<br>Caixa com 8 supositórios<br>Caixa com 8 supositórios                 | 50 mg/5,0 mL<br>50 mg/supositório<br>100 mg/supositório |

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. GENERALIDADES SOBRE INFLAMAÇÃO

Antiinflamatório é o agente que reduz ou previne um ou mais componentes da reação inflamatória. O seu uso não se restringe apenas ao tratamento de moléstias reumáticas, sendo também utilizados em dermatologia, oftalmologia, moléstias vasculares e em transplante de órgãos. Porém esses agentes não eliminam a doença, apenas moderando a intensidade dos sinais e sintomas da inflamação [89].

A inflamação é uma reação complexa do tecido conectivo vascularizado à injúria local, cuja característica é o acúmulo de fluidos e leucócitos no tecido extravascular. É fundamentalmente uma resposta de defesa, cujo objetivo é livrar o organismo tanto da causa inicial da injúria, como das conseqüências, isto é, células e tecidos necrosados [21].

A inflamação é um processo muito complexo, no qual a atividade de vários tipos de células e mediadores estão envolvidos, sendo desencadeado por diversos estímulos como agentes infecciosos, isquemia, interação antígeno-anticorpo, lesão térmica ou provocada por outros agentes físicos, substâncias irritantes, álcalis, etc., sendo que cada estímulo provoca um padrão característico de resposta. A resposta inflamatória resulta em sinais clínicos bem conhecidos como eritema, edema, calor, dor e perda de função, e o seu aparecimento depende do sítio de inflamação [8,21,44].

Diversas classes de compostos tem sido associadas com a resposta inflamatória, sendo estes mediadores originários tanto do plasma como das células, e a maioria deles pode ter efeitos nocivos.

Os primeiros investigadores enfatizaram as aminas vasoativas, tais como a histamina e a serotonina que aumentam a permeabilidade vascular.

Nas décadas de 60 e 70, muita pesquisa sobre a inflamação destacou a importância das proteínas plasmáticas e dos peptídeos. Entre estes produtos temos aqueles do sistema do complemento que atuam aumentando a permeabilidade vascular (C-3a e C-5a), promovendo ativação, quimiotaxia e adesão dos leucócitos (C-5a) e favorecendo fagocitose de bactérias pelos neutrófilos e macrófagos (C-3b e C-3bi). Do sistema das cininas temos a bradicinina, que é um potente agente que aumenta a permeabilidade vascular. Também temos produtos do sistema de coagulação, a trombina, que aumenta a adesão de leucócitos e proliferação de fibroblastos. As citocinas são polipeptídeos, produzidos por muitos tipos de células, cujos principais mediadores sobre a inflamação são interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral ( $\alpha$  e  $\beta$ ) e interleucina-8 (IL-8). Atuam sobre o endotélio, leucócitos e indução das reações da fase aguda sistêmica.

Também durante aquele período, foi descoberto nos fagócitos pró-inflamatórios, tais como os leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e eosinófilos, a presença de enzimas capazes de digerir tecidos. Dentre estas enzimas temos as proteases, hialuronidase, colagenase e elastase. Como estes constituintes lisossomais de leucócitos tem inúmeros efeitos, a infiltração leucocítica inicial se não detida, pode potencializar mais adiante, aumentos na permeabilidade vascular, quimiotaxia e dano tecidual.

Simultaneamente, tornou-se aparente que os eicosanóides estavam envolvidos no processo inflamatório. Os eicosanóides (prostaglandinas e leucotrienos), são produtos derivados do metabolismo do ácido aracdônico, que se processa por duas vias: a via da ciclooxigenase que conduz à geração das prostaglandinas, como exemplo, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α, que causam vasodilatação e potenciam edema, PGI<sub>2</sub> (prostaciclina), vasodilatação e inibe agregação plaquetária e tromboxano (TXA<sub>2</sub>) que atua causando vasoconstrição, e promovendo agregação plaquetária. Pela via da lipoxigenase ocorre formação de leucotrienos, sendo que, o leucotrieno B<sub>4</sub> causa agregação dos neutrófilos e os leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> e E<sub>4</sub>, vasoconstrição, broncoespasmo e aumento da permeabilidade vascular. Um outro mediador, derivado de fosfolípidos, é o fator ativador plaquetário, que além de ativar as plaquetas, causa aumento da permeabilidade vascular, adesão leucocitária, quimiotaxia, etc.

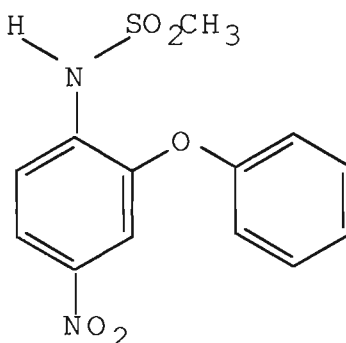
Os oxidantes biologicamente derivados são o maior fator contribuinte na lesão tecidual que resulta da resposta inflamatória. Esses oxidantes incluem: ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), óxido nítrico (NO), peroxinitrato, ácido hipocloroso (HOCl), oxidantes de caráter indefinido gerados pela peroxidase, provavelmente o radical hidroxila (\*OH) e possivelmente o oxigênio singlete (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>). Estes metabólitos podem ser liberados extracelularmente de leucócitos após exposição a agentes quimiotáxicos, imuno-complexos, ou a desafio fagocítico e são capazes de induzir lesão tecidual.

Portanto, é provável que todos esses mediadores participem no processo inflamatório, ficando difícil definir qual desses sistemas é o mais importante [8,21].

Os medicamentos antiinflamatórios podem ser reunidos em dois grandes grupos: os esteróides e os não-esteróides [89].

## 2.2. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA NIMESULIDA

A nimesulida é um derivado da sulfonamida cuja fórmula estrutural é a seguinte: [28,53].



P.M. = 308,31

Fórmula molecular:  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$

**Nomenclatura genérica:** N-(4-nitro-2-fenoxifenil) metanossulfonamida  
4-nitro-2-fenoximetanossulfonamida

- A conformação molecular é estabilizada por uma ligação hidrogênica N—H...O intramolecular. O ângulo entre os dois anéis fenila é  $74,7^\circ$ . A coesão do cristal é resultado de ligações hidrogênicas intermoleculares NH...O e interações de Van der Waals [28].

pka=6,5 [49,75] ou 6,46 [34].

A nimesulida é insolúvel em água, porém é solúvel em solventes orgânicos como metanol, etanol, acetona e dimetilformamida [34].

## 2.3. PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS DA NIMESULIDA

As atividades antiinflamatória, analgésica e antipirética da nimesulida tem sido demonstradas em diversos modelos experimentais e em numerosos ensaios clínicos.

A maioria dos medicamentos antiinflamatórios não-esteróides exercem seus efeitos terapêuticos inibindo a síntese das prostaglandinas, porém, *in-vitro*, a nimesulida é relativamente um fraco inibidor desta síntese, parecendo exercer seus efeitos através de uma variedade de mecanismos. [50].

São sugeridos diversos mecanismos de ação para a nimesulida [24,36,81,89]:

- inibição seletiva da síntese da prostaglandina.
- geração reduzida do ânion superóxido pelos polimorfonucleares estimulados através da inibição da translocação da proteína C quinase e fosfodiesterase tipo IV.
- inibição da síntese do fator ativador plaquetário (FAP)
- prevenção da hiperalgesia induzida por bradicinina e citocina pela inibição de liberação do fator  $\alpha$  de necrose tumoral (FNT- $\alpha$ ).
- “varredura” (scavenging) do ácido hipocloroso.
- inibição da seqüência de transdução de sinais conduzindo à ativação da integrina CD11b/CD18.
- prevenção da inativação do inibidor de  $\alpha_1$ -proteinase.
- inibição das proteases (ex.: elastase, collagenase).

- inibição da liberação de histamina dos basófilos e mastócitos humanos.
- degradação reduzida da matriz da cartilagem através da inibição da síntese das metaloproteases.

Tem sido demonstrado que a nimesulida exerce seus efeitos terapêuticos atuando em diferentes estágios do processo inflamatório. RUFER e cols [75] testaram a influência de vários compostos metanossulfonilidas, entre eles a nimesulida, de  $pka$  6,5, sobre a síntese das prostaglandinas em homogeneizado de vesícula seminal de carneiro. Sugeriram que os compostos metanossulfonilidas, fracamente ácidas ( $pka \geq 7,0$ ), aceleram a transformação de  $PGG_2$  a  $PGH_2$  pela “varredura” de radicais livres de oxigênio, liberados durante este processo.

FACINO e cols [31] utilizando dois modelos *in-vitro*, isto é, despolimerização do ácido hialurônico induzido por  $OH^\bullet$  e peroxidação lipídica, avaliaram a atividade antioxidante da nimesulida e de seus principais metabólitos (4-hidroxi-nimesulida e 2-(4'-hidroxifenoxi)-4-N-acetilamino metanossulfonilida). Concluíram que possuem atividade antioxidante direta contra vários radicais livres ( $OH^\bullet$ ) e radicais lipídicos ( $RO^\bullet$ ,  $ROO^\bullet$ ,  $R^\bullet$ ). Num trabalho posterior, Facino e cols [32] utilizando espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica, estudaram a atividade “varredura” contra radicais livres de oxigênio e demonstraram que a nimesulida é mais potente que a hidroxi-nimesulida contra radicais hidroxila ( $HO^\bullet$ ), mas mostrou-se inativa contra radicais superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ).

As atividades antianafilática e anti-histamínica da nimesulida tem sido demonstradas em vários trabalhos, como de BERTI e cols [6] que obtiveram redução da liberação imunológica de histamina de pulmões de porquinhos da Índia perfusado e sensibilizado com ovoalbumina. CASOLARO e cols [12] demonstraram também em seu estudo que, em

contraste com outros “MAINEs”, a nimesulida e 4-hidroxi-nimesulida inibem a liberação da histamina e mediadores como leucotrieno C4 e prostaglandina D2 de basófilos e mastócitos humanos, isolados de parênquima pulmonar e pele. ROSSONI e *cols* [74] testaram nimesulida e indometacina em tecido bronquial humano isolado em porquinhos da Índia sensibilizado com ovoalbumina. Mas, somente a nimesulida demonstrou inibir a liberação de histamina, pela diminuição da resposta contrátil do músculo bronquial e diminuição da concentração de histamina e tromboxano B-2 no sangue do porquinho da Índia.

PELLETIER e *cols* [63] adicionaram nimesulida em explante de cartilagem articular humano, em concentração terapêutica (3,0 mg/L), e obtiveram redução da degradação da matriz, pela inibição da síntese de metaloproteinases (colágeno e estromelisina).

Os efeitos da nimesulida sobre a agregação plaquetária foram estudados inicialmente por VIGDAHL e TUKEY [88], que verificaram ser a inibição da agregação de plaquetas humanas *in vitro*, induzida por ácido aracdônico, dependente da concentração do fármaco. O estudo *ex vivo* de inibição da agregação plaquetária, induzida por adenosina difosfato (ADP), ácido aracdônico (AA) e colágeno, em porquinhos da Índia, conduzida por CESERANI e *cols* [14], demonstraram que a nimesulida é dotada de atividade antiagregante, sendo maior do que aquela exibida pela ticlopidina e ácido acetilsalicílico.

VERHOEVEN e *cols* [87], em suas experiências com neutrófilos humanos, observaram que a nimesulida reduziu a agregação dos neutrófilos, inibiu a aderência de neutrófilos ativados às células endoteliais, dependendo da concentração, pela inibição da seqüência da transdução de sinais, conduzindo à ativação da integrina CD11b/CD18. Além disso, inibiu a produção do fator ativador plaquetário (FAP), pelos neutrófilos ativados.

As pesquisas de TOOL e VERHOEVEN [82] indicam que a nimesulida, inibe o fator ativador plaquetário e a produção de leucotrieno B4 em neutrófilos humanos ativados, e sugerem que esta inibição é mediada pelo efeito inibitório da adenosina monofosfato cíclico (c-AMP) sobre a ativação da fosfolipase A<sub>2</sub>.

Nos ensaios *in vitro* com as ciclooxigenases, a nimesulida não inibiu a produção da prostaglandina E pela COX-1 mas inibiu pela COX-2, enquanto que a indometacina inibiu por ambas, constatando ser a nimesulida específica para COX-2 [79]. VAGO e cols [86], demonstraram que o efeito inibitório seletivo da nimesulida sobre a COX-2, dependeu da concentração do fármaco e do tempo, pois foram necessários 15 minutos de pré-incubação para obter inibição máxima da enzima.

DALLEGRI e cols [23] demonstraram que a nimesulida protege a  $\alpha$ -1-proteinase (A1PI) da inativação induzida por neutrófilos através dos ensaios da habilidade da A1PI em inibir a atividade da elastase pancreática porcina (PPE) e da capacidade em formar complexos solúveis de dodecil sulfato de sódio com PPE.



## **2.4. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DA NIMESULIDA**

### **2.4.1. ABSORÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DA NIMESULIDA**

Após administração oral, de 50 a 200 mg de nimesulida, em voluntários adultos e saudáveis, o pico das concentrações séricas de 1,98 a 9,85 mg/mL são alcançados dentro de 1,22 a 3,17 horas. Após ser administrado retalmente, doses de 100 e 200 mg, o pico das concentrações séricas além de levemente mais baixo (2,14 a 2,32 mg/mL), são alcançados mais lentamente (3,00 a 4,58 horas). A absorção do fármaco, por via oral, é quase que completa e a administração concomitante de alimentos pode diminuir a velocidade, mas não o volume da absorção. O fármaco é amplamente ligado (99%) às proteínas plasmáticas e tem volume de distribuição aparente estimado de 0,19 a 1,35 L/Kg após administração oral [24].

### **2.4.2. METABOLISMO E ELIMINAÇÃO DA NIMESULIDA**

A nimesulida é extensivamente metabolizada (1 a 3% da dose é excretada inalterada na urina) a diversos metabólitos que são excretados

principalmente na urina ( $\cong$  70%) ou nas fezes ( $\cong$  20%). O fármaco é quase que completamente biotransformado a 4-hidroxi-nimesulida, tanto na forma conjugada ou livre, e este metabólito parece contribuir para a atividade antiinflamatória do composto. Picos de concentração de 4-hidroxi-nimesulida, variando de 0,84 a 3,03 mg/mL foram atingidos dentro de 2,61 a 5,33 horas, após administração oral de 50 a 200 mg de nimesulida em voluntários adultos saudáveis. A meia-vida de eliminação da 4-hidroxi-nimesulida varia de 2,89 a 4,78 horas, é geralmente semelhante ou levemente mais alta que do composto original (1,56 a 4,95 horas) [24].

### **2.4.3. EFEITOS DA IDADE E DOENÇAS SOBRE O PERFIL FARMACOCINÉTICO DA NIMESULIDA**

O perfil farmacocinético da nimesulida e de seu principal metabólito (4-hidroxi-nimesulida) foi semelhante em voluntários saudáveis tanto jovens como idosos, sendo desnecessário o ajuste de dosagem em pacientes com idade menor que 80 anos [58].

Em crianças entre 7 a 9 anos, a administração de 50,0 mg de nimesulida (granulado) mostrou uma tendência de maior absorção e eliminação que o registrado em adultos [58].

Não houve alteração significativa no perfil farmacocinético da nimesulida e de seus metabólitos em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina de 1,8 a 4,8 L/h). Entretanto foi notado um leve acúmulo de 4-hidroxi-nimesulida, devido a meia-vida de eliminação do fármaco estar aumentado [58].

## **2.5. EFICÁCIA TERAPÊUTICA E TOLERABILIDADE DA NIMESULIDA**

Estudos clínicos tem demonstrado a efetividade analgésica, antiinflamatória e antipirética da nimesulida administrada, oral ou retal, no tratamento de condições inflamatórias dolorosas, tais como aquelas associadas com osteoartrite, oncologia, trauma pós-operatório, ferimentos esportivos, enfermidades do ouvido, nariz e garganta, cirurgia dentária, bursite, tendinite, tromboflebite, inflamação das vias aéreas superiores e doenças ginecológicas. Nesses estudos, a nimesulida tem-se mostrado mais ou igualmente eficaz que os outros “MAINEs”, podendo ser indicado para crianças e idosos.

Num estudo multicêntrico, realizado por OTTAVIANI e *cols* [59], 940 pacientes, afetados por otite média e outras doenças inflamatórias das vias aéreas superiores, foram avaliados com o uso de nimesulida granulada com 100 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias, obtendo bons resultados, sendo o tratamento considerado bom para a maioria dos pacientes (78,3%) e com boa tolerabilidade (86%).

BANCHINI e *cols* [3] em um estudo duplo-cego, compararam a eficácia e tolerabilidade de dois antiinflamatórios: nimesulida e seaprose S, em 200 mergulhadores com doenças inflamatórias do ouvido, nariz e garganta, por 7 dias, concluindo que a nimesulida (100 mg, 2 vezes ao dia) é mais eficaz, com redução significativa dos sintomas após 3 dias de tratamento.

Inúmeros trabalhos tem evidenciado a eficácia da nimesulida no tratamento de doenças do trato respiratório de pacientes pediátricos. A maioria destes visa principalmente os seus efeitos antipiréticos e antiinflamatórios e também a boa tolerabilidade, quando comparada com paracetamol [41,67,84] ácido mefenâmico [76], lisina-acetilsalicilato [4,11] e naproxeno [73].

Num estudo multicêntrico, foram avaliados 6.055 pacientes de 1 a 12 anos, de ambos os sexos, com o uso de nimesulida gotas (1 gota/Kg peso, 2 vezes ao dia), por 6 dias, em afecções como amigdalite, faringite, otite e sinusite. A nimesulida mostrou-se eficaz (excelente + bom em 98,49%), com acentuada regressão dos sinais e sintomas avaliados, boa tolerância (99,62%), boa palatabilidade (91,77%), e somente com 5,05% de reações adversas [29].

Estudos comparativos quanto à eficácia da nimesulida em doenças inflamatórias das vias aéreas superiores, em tratamento de curto prazo, realizados por NOURI e MONTI [57] demonstraram que a nimesulida além de ser bem tolerada, foi efetiva em 92,5% dos pacientes, enquanto que naproxeno só em 61,6% dos casos. No trabalho de BELLUSI e PASSALI [5] a nimesulida mostrou eficácia semelhante à feprazona.

CUNIETTI e *co/s* [22] obtiveram controle adequado da pirexia associada a afecções respiratórias em pacientes idosos, administrando supositório de nimesulida (200 mg) e paracetamol (500 mg), 3 vezes ao dia, tendo os dois fármacos boa tolerabilidade e eficácia similares.

Em ginecologia, a nimesulida tem-se mostrado eficaz em doenças inflamatórias do trato genital (anexite, cervicite, endometrite, miometrite) como visto no estudo multicêntrico e não comparativo conduzido por CHIANTERA e *co/s* [17], que avaliaram 400 pacientes, obtendo redução

significante dos sinais e sintomas, com boa tolerabilidade. O alívio da dor com uso da nimesulida foi mostrado no tratamento da dismenorréia [65,68], mastalgia [38] e enxaqueca menstrual [40].

LOTI e *cols* [48] utilizaram a nimesulida no tratamento de pacientes com infecção aguda e inflamação do trato urogenital. Com uso concomitante de antibióticos, a nimesulida mostrou-se mais eficaz que bromelina ou placebo, além de ser bem tolerada.

Em seus estudos para tratamento de prostatite abacteriana, CANALE e *cols* [10] obtiveram com nimesulida bons resultados e redução de sinais inflamatórios da próstata e vesículas seminais, confirmados por ultrassonografia transretal.

Os doentes com câncer em todos os estágios da doença necessitam ter a sua dor controlada. Esta aparece em cerca de 1/3 dos doentes recebendo uma terapêutica anticancerosa e, em mais de 2/3 dos doentes com doença avançada. A terapêutica medicamentosa é a base do manejo da dor, e os “MAGNs” são recomendados na primeira etapa do controle da dor e também em combinação com opióides para dores mais severas [54].

Os estudos de CORLI e *cols* [19], com pacientes com câncer avançado, demonstraram que tanto nimesulida como diclofenaco sódico, administrados oral ou retalmente, proporcionaram analgesia satisfatória. A nimesulida foi melhor tolerada pelo trato gastrointestinal.

TOSCANI e *cols* [83], em estudo duplo cego, compararam a eficácia analgésica e tolerabilidade da nimesulida e naproxeno, em pacientes com câncer avançado, e obtiveram resultados similares.

Diversos trabalhos foram realizados para avaliar a eficácia da nimesulida no controle da dor e inflamação no pós-operatório.

RAMELA e *cols* [72] compararam a eficácia da nimesulida em relação ao diclofenaco após cirurgia geral (safenectomia e hernioplastia) obtendo resultados semelhantes.

Em cirurgia oral, RAGOT e *cols* [71] concluíram que a nimesulida tem atividade analgésica superior ao placebo. PIERLEONI e *cols* [64] demonstraram maior eficácia da nimesulida sobre o cetoprofeno e PARABITA e *cols* [61], sobre o naproxeno.

Em cirurgia do ouvido, nariz e garganta, a nimesulida mostrou ter atividade semelhante ao cetoprofeno, quando administrado retalmente [20].

No tratamento da dor e inflamação pós-operatória associado com hemorroidectomia, a nimesulida foi tão efetiva quanto ao naproxeno, sendo bem tolerada [90].

O uso da nimesulida, após tratamento a laser de diversas doenças oculares, reduziu o edema retiniano e outros sintomas inflamatórios [51].

Pacientes que sofreram lesões traumáticas menores do tecido mole, durante a prática de esportes (total de 660), foram tratados com os “MAINEs”, nimesulida e naproxeno, que mostraram efetividade semelhante, além de bem tolerados [9]. DREISER e RIEBENFELD [26] obtiveram 86,6% de eficácia da nimesulida em relação ao placebo (36,6%), no tratamento de torcedura do tornozelo.

Lesões traumáticas menores, como contusões, luxação e torceduras, que ocorrem com freqüência em crianças, podem ser tratadas sistemicamente, e a nimesulida mostrou-se uma alternativa válida para tais casos [42].

No tratamento de osteoartrite, a eficácia da nimesulida foi superior a do placebo e comparável a do piroxicam e cetoprofeno, com boa tolerabilidade, nos trabalhos conduzidos por DREISER e RIEBENFELD [27].

No tratamento de tromboflebite superficial aguda dos membros inferiores, a nimesulida mostrou eficácia equivalente ao diclofenaco sódico [1,35].

## **2.6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM A NIMESULIDA**

Os “MAINES” são prescritos usualmente para uma variedade de condições patológicas e por isso são freqüentemente administrados em combinação com outros medicamentos, surgindo daí a possibilidade de ocorrer interações tanto farmacocinéticas como farmacodinâmicas.

STEINHÄUSLEN e *cols* [78] em sua investigação, administraram a 8 voluntários sadios, furosemida 40 mg, 2 vezes ao dia, e verificaram que o uso concomitante de nimesulida 200 mg, 2 vezes ao dia, afetou a eficiência natriurética do diurético, isto é, o pico de excreção sódica foi menor e a excreção cumulativa diminuiu.

Em um estudo, conduzido por BREE e *cols* [7], para estabelecer o perfil de ligação às proteínas plasmáticas, verificaram que, às concentrações terapêuticas, a ligação da nimesulida não foi afetada pela warfarina, cefoperazona, furosemida, glibenclamida, tamoxifeno e digitoxina. Porém, o ácido valpróico e fenofibrato, em concentrações acima de 80  $\mu\text{mol/L}$ , podem deslocar a nimesulida, e seu principal metabólito, 4-hidroxi-nimesulida, aumentando significativamente a fração livre de nimesulida. Embora o metotrexato não tenha alterado a fração livre da nimesulida, a fração livre do metotrexato sofreu significativo aumento em presença da nimesulida.

Em uma investigação clínica, BAGGIO e *cols* [2] submeteram 9 pacientes com insuficiência cardíaca (NYHA - classe II), a um tratamento oral recebendo dose de manutenção de digoxina (0,25 mg/dia) com nimesulida, (100 mg, 2 vezes ao dia), por 7 dias. Os resultados obtidos demonstraram que, o tratamento de curto prazo não afetou a concentração sérica da digoxina, e portanto o seu perfil farmacocinético.

## **2.7. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO DA NIMESULIDA**

Para o tratamento de uma grande variedade de estados dolorosos e inflamatórios, as dosagens oral e retal usuais para adultos são 100 e 200 mg, duas vezes ao dia. Para uso pediátrico, é comum a administração de 5 mg/Kg/dia, divididos em 2 ou 3 doses, nas formas farmacêuticas de suspensão, granulado ou supositório [24,25].



O medicamento é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade individual ao produto ou aos outros “MAINEs”, úlcera péptica ativa e insuficiências hepáticas e renais graves [24,25].

Deve ser administrado com precaução em pacientes com histórico de doenças hemorrágicas, portadores de afecções do trato gastrointestinal superior e em pacientes sob tratamento com anticoagulantes e outros fármacos inibidores da agregação plaquetária. Aos pacientes com insuficiência renal, a posologia deve ser adaptada, por ser um fármaco de eliminação predominantemente renal. Em pacientes idosos é necessário particular atenção na administração deste medicamento [24,25].

## **2.8. DOSEAMENTO DA NIMESULIDA**

São requeridos para estudos farmacocinéticos métodos que sejam sensíveis e específicos e a cromatografia líquida de alta eficiência é adequada para esta finalidade, sendo utilizada pelos pesquisadores como CHANG e *cols* [16] que usaram coluna de fase reversa para quantificar níveis plasmáticos de nimesulida, de ratos e humanos, utilizando 2-(4'-clorofenoxi)-4-nitro-metanossulfonilida como padrão interno, obtendo um método adequado para experimentos biológicos, quanto à precisão e exatidão.

CASTOLDI e *cols* [13] determinaram simultaneamente nimesulida e hidroxí-nimesulida por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) em plasma e urina de humanos, utilizando coluna de fase reversa,

tolbutamida como padrão interno, obtendo excelente separação de ambos, com precisão e exatidão satisfatórias.

NONZIOLI e *co/s* [56] descreveram um método cromatográfico (CLAE) para quantificar e avaliar a pureza da matéria prima de nimesulida. Mudando o pH da fase móvel para 7,0, obtiveram completa separação da nimesulida e de suas impurezas, sendo o método específico e preciso .

As sulfonamidas ao serem dissolvidas em solventes orgânicos básicos, como butilamida ou dimetilformamida, podem ser tituladas diretamente com uma base forte, o metóxido de sódio 0,1 M, usando azo-violeta ou azul de timol como indicador. Como este método envolve a titulação do grupo  $-SO_2NH-$ , que está presente na estrutura da nimesulida, há possibilidade de aplicá-lo no seu doseamento [77] KUMAGAI e HARAGUCHI [46] desenvolveram um método volumétrico para doseamento de nimesulida em meio não aquoso, com metóxido de sódio 0,01 M, utilizando dimetilformamida como solvente e o indicador azul de timol.

PANDYA e *co/s* [60] desenvolveram um método analítico para doseamento de nimesulida em plasma humano, utilizando cromatografia em camada delgada de alta eficiência. Segundo os autores, o método é sensível, econômico, rápido e específico, sendo adequado para estudos farmacocinéticos.

LUEJE e *co/s* [49] propuseram um método polarográfico para determinação de nimesulida em matéria prima e comprimidos, onde as soluções etanólicas em estudo foram tamponadas a pH 7,0 com tampão Britton-Robinson 0,04 M. Obtiveram um método preciso e exato, sem a interferência dos excipientes. Este método foi comparado ao espectrofotométrico, onde as soluções etanólicas das amostras de

comprimidos foram centrifugadas, o pH ajustado a 7,0 e a leitura feita a 402 nm.

KUMAGAI e HARAGUCHI [46] desenvolveram um método espectrofotométrico para doseamento de nimesulida em matéria prima, onde o fármaco foi dissolvido em dimetilformamida e a leitura feita a 434,5 nm, no espectrofotômetro DU-70. O método obedeceu a lei de Lambert-Beer na faixa de 1 a 10  $\mu\text{g/mL}$ .

FALLAVENA e SCHAPOVAL [33] desenvolveram um método para determinação de nimesulida em comprimido, utilizando espectrofotometria ultravioleta. As amostras do pó de comprimido foram agitadas em metanol e filtradas, e as absorbâncias das soluções obtidas determinadas em 295 nm. Verificou-se a não existência da interferência do excipiente, fazendo-se uma varredura, com uso da 2ª derivada. Segundo os autores, o método apresentou-se sensível e reprodutível.

### **3. OBJETIVOS**

### 3. OBJETIVOS

A nimesulida é um antiinflamatório que oferece vantagens no que se refere a gastrotoxicidade da grande maioria dos “MAINEs”, por isso é um fármaco de crescente uso, principalmente no Brasil e Europa [33]. Portanto, torna-se necessário dispor de métodos analíticos validados para aplicação no controle de qualidade destes medicamentos.

Este trabalho foi planejado e desenvolvido no sentido de estudar a metodologia analítica , envolvendo as seguintes etapas:

1. Revisão bibliográfica da nimesulida para levantamento das propriedades físico-químicas, farmacológicas e métodos analíticos para determinação do fármaco em medicamentos.
2. Levantamento das preparações contendo nimesulida, comercializadas no Brasil.
3. Seleção dos métodos descritos na literatura.
4. Estudo e padronização de um novo método.
5. Teste de recuperação em amostras comerciais e simuladas.
6. Teste de linearidade.
7. Estudo estatístico dos resultados obtidos.

A nimesulida, quando em solução de hidróxido de sódio, desenvolve coloração amarela. Com base nesta propriedade, foi realizado estudo para verificar a possibilidade de aproveitá-la no doseamento espectrofotométrico. Desta maneira foi planejado e desenvolvido um novo método, que poderia atender a demanda dos laboratórios com poucos recursos.

## **4. PARTE EXPERIMENTAL**

## **4. PARTE EXPERIMENTAL**

### **4.1- MATERIAL**

#### **4.1.1- REAGENTES E SOLUÇÕES :**

Soluções de hidróxido de sódio nas concentrações de: 0,1 ; 0,5; 1,0; 2,0; e 5,0 M.

Foi empregado reagente de grau analítico, marca Merck.

#### **4.1.2 FÁRMACO UTILIZADO COMO SUBSTÂNCIA DE REFERÊNCIA:**

Nimesulida, cedido pelo Laboratório Americano de Farmacoterapia S.A.(FARMASA), com teor de 99,29%.



### 4.1.3. AMOSTRAS

**Amostra 1:** amostra comercial (laboratório A) comprimidos com teor declarado de 100,0 mg de nimesulida.

**Amostra 2:** amostra comercial (laboratório B) comprimidos com teor declarado de 100,0 mg de nimesulida

**Amostra 3:** amostra comercial (laboratório C) comprimidos com teor declarado de 100,0 mg de nimesulida

**Amostra 4:** amostra comercial (laboratório A) suspensão oral (gotas) com teor declarado de 50,0 mg/mL de nimesulida

**Amostra 5:** amostra comercial (laboratório B) suspensão oral (gotas) com teor declarado de 50,0 mg/mL de nimesulida

**Amostra 6:** amostra comercial (laboratório C) suspensão oral (gotas) com teor declarado de 50,0 mg/mL de nimesulida

**Amostra 7:** amostra comercial (laboratório C) granulado com teor declarado de 100,0 mg de nimesulida

**Amostra 8:** amostra comercial (laboratório A) suspensão oral com teor declarado de 1% de nimesulida (50,0 mg/5mL).

**Amostra 9:** amostra comercial (laboratório C) suspensão oral com teor declarado de 1% de nimesulida (50,0 mg/5mL)

**Amostra 10:** amostra comercial (laboratório A) supositório com teor declarado de 100,0 mg de nimesulida.

**Amostra 11:** amostra simulada de comprimidos contendo 100,0 mg de nimesulida.

**Formulação (por comprimido)**

|                               |          |
|-------------------------------|----------|
| Nimesulida.....               | 100,0 mg |
| Lactose malha 100.....        | 119,0 mg |
| Celulose microcristalina..... | 75,0 mg  |
| Estearato de magnésio.....    | 3,0 mg   |
| Talco.....                    | 3,0 mg   |

**Revestimento do comprimido:**

|                         |          |
|-------------------------|----------|
| Eudragit L.....         | 1,1 mg   |
| Bióxido de titânio..... | 0,9 mg   |
| Isopropanol.....        | 0,12 mL  |
| Água purificada.....    | 0,009 mL |

**Amostra 12:** amostra simulada de suspensão contendo 50,0 mg/mL de nimesulida.

**Formulação (por mL de suspensão)**

|                                 |                  |
|---------------------------------|------------------|
| Nimesulida (5% em excesso)..... | 50,00 mg         |
| Carboximetilcelulose.....       | 10,00 mg         |
| Goma xantana.....               | 2,80 mg          |
| Metabissulfito de sódio.....    | 0,40 mg          |
| Nipagin.....                    | 2,00 mg          |
| Nipasol.....                    | 0,20 mg          |
| Ciclamato de sódio.....         | 0,15 mg          |
| Sacarina sodica.....            | 0,15 mg          |
| Essência de tuti-fruti.....     | 0,01 mL          |
| Água purificada.....            | qsp..... 1,00 mL |

**Amostra 13:** placebo da amostra simulada 11

**Amostra 14:** placebo da amostra simulada 12

As amostras 13 e 14 têm a mesma composição das amostras simuladas correspondentes, das quais foi suprimida a nimesulida.

As matérias primas utilizadas nas formulações foram de grau farmacêutico.

#### **4.1.4. EQUIPAMENTOS**

- Espectrofotômetro UV/VIS SHIMADZU, modelo UV-1601, impressora Epson, modelo LQ - 570<sup>+</sup> e cubetas de quartzo de 1,0 cm de comprimento.
- Balança analítica eletrônica OHAUS, modelo AS 200
- Banho de ultra-som THORNTON, modelo T14
- Banho maria FABBE, modelo 110

## **4.2. MÉTODO**

### **4.2.1. ESTUDO DO DOSEAMENTO DA NIMESULIDA PELO MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO NA REGIÃO DO VÍSEL.**

#### **4.2.1.1. PADRONIZAÇÃO DO MÉTODO :**

##### **4.2.1.1.1. DETERMINAÇÃO DO ESPECTRO DE ABSORÇÃO**

A solução padrão de nimesulida foi preparada transferindo-se 100,0 mg de nimesulida, pesados exatamente, para um balão volumétrico de 100,0 mL. Adicionaram-se cerca de 80,0 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, colocou-se no banho de ultra-som por 5 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Foram transferidos 10,0 mL desta solução para um balão volumétrico de 100,0 mL, obtendo-se uma solução de concentração de 100,0 µg/mL de nimesulida. A partir da solução contendo 100,0 µg/mL de nimesulida foram preparadas soluções contendo 10,0 e 20,0 µg/mL, usando-se balões volumétricos de 50,0 mL, através de diluições adequadas.

Estas soluções foram submetidas a varredura espectrofotométrica de 300 a 500 nm para verificação do perfil de absorção, usando-se hidróxido de sódio 0,1 M como branco, em cubetas de quartzo.

#### **4.2.1.2. CONSTRUÇÃO DA CURVA DE RINGBOM**

Para um balão de 100,0 mL foram transferidos 100,0 mg de nimesulida, pesados exatamente e adicionaram-se cerca de 80,0 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Colocou-se no banho de ultra-som por 5 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente.

Efetou-se uma tomada de ensaio de 25,0 mL desta solução, transferindo-se para um balão volumétrico de 250,0 mL e completando o volume com hidróxido de sódio 0,1 M. Esta solução contém 100,0 µg/mL de nimesulida.

Foram transferidas 25 alíquotas desta solução, cujos volumes variaram de 0,5 a 12,5 mL, para balões volumétricos de 50,0 mL, completando-se o volume com solução de hidróxido de sódio 0,1 M. Deste modo, foram obtidas soluções com concentrações variando entre 1,0 a 25,0 µg/mL de nimesulida, conforme o ESQUEMA 1.

As leituras de transmitância destas soluções foram efetuadas contra um branco da solução de hidróxido de sódio 0,1 M, no comprimento de onda de 393 nm, utilizando cubetas de quartzo.

**ESQUEMA 1: Preparação das soluções de nimesulida em hidróxido de sódio 0,1 M para a construção da Curva de Ringbom.**

| Volume da solução padrão(100 µg/mL)<br>(mL) | Volume de NaOH 0,1M<br>(mL) | Concentração final<br>µg/mL |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| 0,5   | 49,5                        | 1,0                         |
| 1,0   | 49,0                        | 2,0                         |
| 1,5   | 48,5                        | 3,0                         |
| 2,0   | 48,0                        | 4,0                         |
| 2,5   | 47,5                        | 5,0                         |
| 3,0   | 47,0                        | 6,0                         |
| 3,5   | 46,5                        | 7,0                         |
| 4,0   | 46,0                        | 8,0                         |
| 4,5   | 45,5                        | 9,0                         |
| 5,0   | 45,0                        | 10,0                        |
| 5,5   | 44,5                        | 11,0                        |
| 6,0   | 44,0                        | 12,0                        |
| 6,5   | 43,5                        | 13,0                        |
| 7,0   | 43,0                        | 14,0                        |
| 7,5   | 42,5                        | 15,0                        |
| 8,0   | 42,0                        | 16,0                        |
| 8,5   | 41,5                        | 17,0                        |
| 9,0   | 41,0                        | 18,0                        |
| 9,5   | 40,5                        | 19,0                        |
| 10,0  | 40,0                        | 20,0                        |
| 10,5  | 39,5                        | 21,0                        |
| 11,0  | 39,0                        | 22,0                        |
| 11,5  | 38,5                        | 23,0                        |
| 12,0  | 38,0                        | 24,0                        |
| 12,5  | 37,5                        | 25,0                        |

#### **4.2.1.3. CONSTRUÇÃO DA RETA DE CALIBRAÇÃO**

Da curva de Ringbom, obteve-se a faixa de concentração mais adequada para o cálculo da equação da reta de calibração. Foram preparadas 10 soluções de nimesulida cujas concentrações variaram de 7,0 a 16,0  $\mu\text{g/mL}$ , utilizando-se o mesmo procedimento de 4.2.1.2. As leituras da absorbância foram efetuadas no comprimento de onda de 393 nm. A equação da reta e coeficiente de correlação foram calculados empregando-se Software Excel 5,0.

### **4.3. APLICAÇÃO DO MÉTODO PADRONIZADO NA ANÁLISE DE AMOSTRAS COMERCIAIS E SIMULADAS**

#### **4.3.1. PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO PADRÃO**

A solução de nimesulida foi preparada transferindo-se 100,0 mg de nimesulida, exatamente pesados, para um balão volumétrico de 100,0 mL, adicionando-se cerca de 80,0 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Após 5 minutos no banho de ultra-som, completou-se o volume com o mesmo solvente. Foram transferidos 10,0 mL desta solução para um balão volumétrico de 50,0 mL e completados com hidróxido de sódio 0,1 M,

obtendo-se uma solução com 200,0  $\mu\text{g/mL}$  de nimesulida. A solução de leitura, contendo 12,0  $\mu\text{g/mL}$ , foi obtida transferindo-se 3,0 mL da solução (200,0  $\mu\text{g/mL}$ ) para um balão volumétrico de 50,0 mL e completado com hidróxido de sódio 0,1 M.

#### **4.3.2. PREPARAÇÃO DAS SOLUÇÕES DE AMOSTRAS COMERCIAIS, SIMULADAS E PLACEBOS.**

Alíquotas correspondentes a 100,0 mg de nimesulida das amostras de comprimido, suspensão oral e granulado foram transferidas para balões volumétricos de 100,0 mL. Adicionaram-se cerca de 80,0 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e após 5 minutos no banho de ultra-som, os volumes foram completados com o mesmo solvente. As soluções foram filtradas através do papel de filtro Whatman nº 40, desprezando-se as primeiras porções. A partir deste filtrado, foram feitas diluições adequadas para obtenção de soluções contendo 12,0  $\mu\text{g/mL}$  de nimesulida.

As amostras de supositório foram inicialmente fundidas em banho maria, homogeneizada e esfriada, para em seguida proceder como descrito para comprimido, suspensão oral e granulado.

#### **4.3.3. ENSAIO**

As leituras das absorbâncias foram efetuadas no comprimento de onda de 393 nm, em cubetas de quartzo, utilizando a solução de hidróxido de sódio 0,1 M como branco.



#### 4.3.4. CÁLCULO

O cálculo dos resultados das análises realizou-se conforme a expressão:

Eq.(1)

$$\frac{A_a \times C \times D \times DT}{A_p \times TE \times 1000} = \text{mg/dose} \quad (1)$$

A<sub>a</sub> = Absorbância da amostra

A<sub>p</sub> = Absorbância do padrão

C = Concentração de leitura do padrão (em µg/mL)

D = Diluição

DT = Peso ou volume da dose terapêutica do medicamento

TE = Tomada de ensaio do medicamento (mg)

#### 4.4. TESTE DE RECUPERAÇÃO

Para validar o método submeteu-se ao teste de recuperação, que consistiu em adicionar a uma porção equivalente à metade da concentração do princípio ativo da amostra previamente analisada, uma porção igual da substância padrão [39].

#### **4.4.1. PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS PARA O TESTE DE RECUPERAÇÃO**

Para balões volumétricos de 100,0 mL foram transferidas alíquotas correspondentes a 50,0 mg de nimesulida das amostras de comprimidos, suspensão oral, granulado e supositório e foram acrescidas de 50,0 mg de padrão. Adicionaram-se cerca de 80,0 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, colocados no banho de ultra-som por 5 minutos e completados com o mesmo solvente. Estas soluções foram filtradas em papel de filtro Whatman nº40, desprezando-se as primeiras porções. Foram transferidos, para balões volumétricos de 50,0 mL, 10,0 mL do filtrado e completados com hidróxido de sódio 0,1 M, obtendo-se solução com concentração de 200,0 µg/mL. Da solução contendo 200 µg/mL, foi preparada outra solução com 12,0 µg/mL de nimesulida, diluindo-se 3,0 mL para 50,0 mL, com hidróxido de sódio 0,1 M.

#### **4.4.2. ENSAIO**

As leituras das soluções das amostras e do padrão foram realizadas no comprimento de onda de 393 nm, em cubetas de quartzo , usando hidróxido de sódio 0,1 M como branco.

### 4.4.3. CÁLCULO

O cálculo da concentração das amostras e padrão foi feito segundo o item 4.3.4.

O cálculo do teste de recuperação foi feito de acordo com a expressão:

Eq. (2)

$$\% \text{ Recuperação} = \frac{F - \frac{1}{2} O}{S} \times 100 \quad (2)$$

sendo:

**F** = Quantidade de nimesulida encontrada na análise da amostra adicionada de padrão, em mg.

**O** = Quantidade de nimesulida encontrada na análise original, em mg.

**S** = Quantidade do padrão de nimesulida adicionada à amostra.

### 4.5. TESTE DE LINEARIDADE

Um outro parâmetro para validar o método analítico consiste em verificar a sua linearidade, que é a capacidade de obter resultado diretamente proporcional à concentração do princípio ativo nas amostras dentro de um dado intervalo [85].

Preliminarmente, ao placebo foram acrescentadas 3 concentrações conhecidas da substância padrão e o teste foi realizado em 3 dias diferentes, em intervalos de uma semana, para verificação de possíveis interferências com o princípio ativo. Em seguida, foram preparadas soluções com concentração que variaram de 25 a 125% do valor usual, para avaliação da linearidade [62].

#### **4.5.1. PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO PADRÃO**

Feita de acordo com o item 4.3.1

#### **4.5.2. PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO DO PLACEBO DA AMOSTRA SIMULADA DE COMPRIMIDO E SUSPENSÃO ACRESCIDO DO PADRÃO DE NIMESULIDA**

Foram transferidos para balões volumétricos de 100,0 mL, alíquotas do pó de placebo correspondente a 1 comprimido (302,0 mg) ou 2,0 mL de suspensão, e foram acrescidos sucessivamente quantidade iguais a 90,0; 100,0 e 110,0 mg de nimesulida, e completados com solução de hidróxido de sódio 0,1 M. A partir desta etapa, foi feita de acordo com o item 4.3.2.

### **4.5.3. PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO DE NIMESULIDA PARA TESTE DE LINEARIDADE**

Foram transferidas para cinco balões volumétricos de 100,0 mL, alíquotas de 25,0; 50,0; 75,0; 100,0 e 125,0 mg de nimesulida. A partir desta etapa, foi feita de acordo com o item 4.3.2.

### **4.5.4. ENSAIO**

Feito de acordo com o item 4.3.3

## **5. RESULTADOS**

## **5. RESULTADOS:**

### **5.1. ESTUDO DO DOSEAMENTO DA NIMESULIDA PELO MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO NA REGIÃO DO VISÍVEL**

#### **5.1.1 DETERMINAÇÃO DO ESPECTRO DE ABSORÇÃO**

Espectro de absorção da nimesulida em solução de hidróxido de sódio 0,1 M, nas concentrações de 10,0 e 20,0  $\mu\text{g/mL}$ .

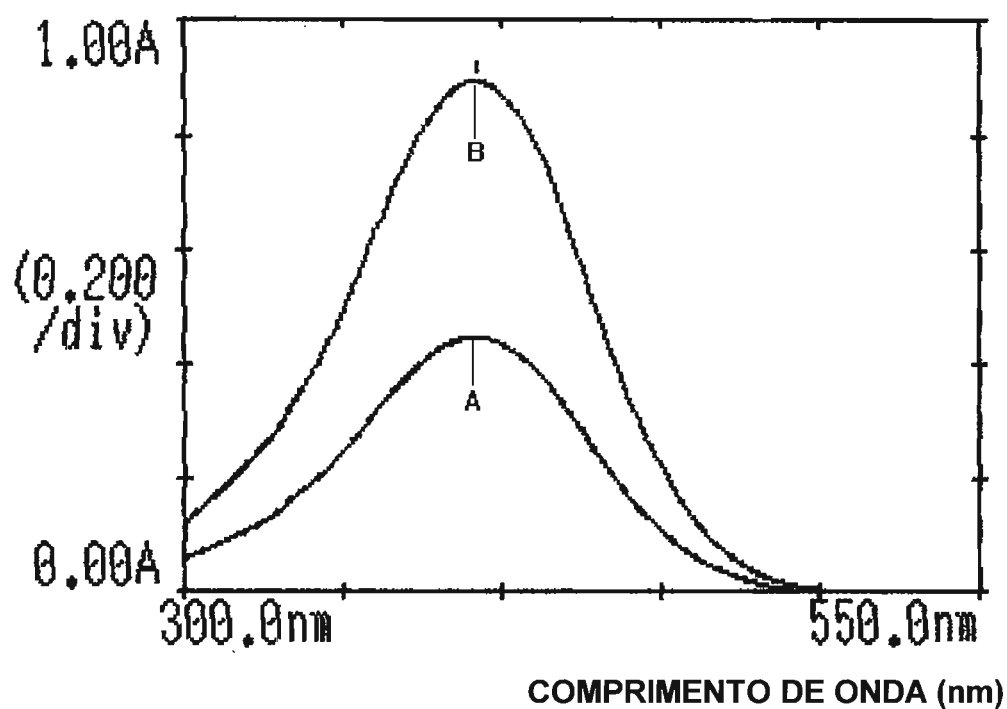


FIGURA 1- Espectro de absorção da nimesulida 10,0 µg/mL (A) e 20,0 µg/mL (B), em NaOH 0,1 M .

### 5.1.2. CURVA DE RINGBOM

Na TABELA 1 estão relacionados os valores de  $100-T$  e  $\log$  da concentração utilizados na construção da curva de Ringbom.



TABELA 1- Valores usados na construção da Curva de Ringbom da nimesulida, em NaOH 0,1 M, em 393 nm.

| Concentração ( $\mu\text{g/mL}$ ) | 100 - T | log C |
|-----------------------------------|---------|-------|
| 1,0                               | 9,94    | 0,00  |
| 2,0                               | 18,58   | 0,30  |
| 3,0                               | 26,81   | 0,48  |
| 4,0                               | 33,70   | 0,60  |
| 5,0                               | 40,05   | 0,70  |
| 6,0                               | 46,43   | 0,78  |
| 7,0                               | 51,36   | 0,85  |
| 8,0                               | 56,50   | 0,90  |
| 9,0                               | 60,39   | 0,95  |
| 10,0                              | 64,50   | 1,00  |
| 11,0                              | 68,01   | 1,04  |
| 12,0                              | 71,09   | 1,08  |
| 13,0                              | 73,94   | 1,11  |
| 14,0                              | 76,45   | 1,15  |
| 15,0                              | 78,73   | 1,18  |
| 16,0                              | 80,79   | 1,20  |
| 17,0                              | 82,72   | 1,23  |
| 18,0                              | 84,25   | 1,26  |
| 19,0                              | 85,79   | 1,28  |
| 20,0                              | 87,18   | 1,30  |
| 21,0                              | 88,49   | 1,32  |
| 22,0                              | 89,65   | 1,34  |
| 23,0                              | 90,45   | 1,36  |
| 24,0                              | 91,44   | 1,38  |
| 25,0                              | 92,35   | 1,40  |

A curva de Ringbom (FIGURA 2) foi construída com os valores obtidos da TABELA 1.

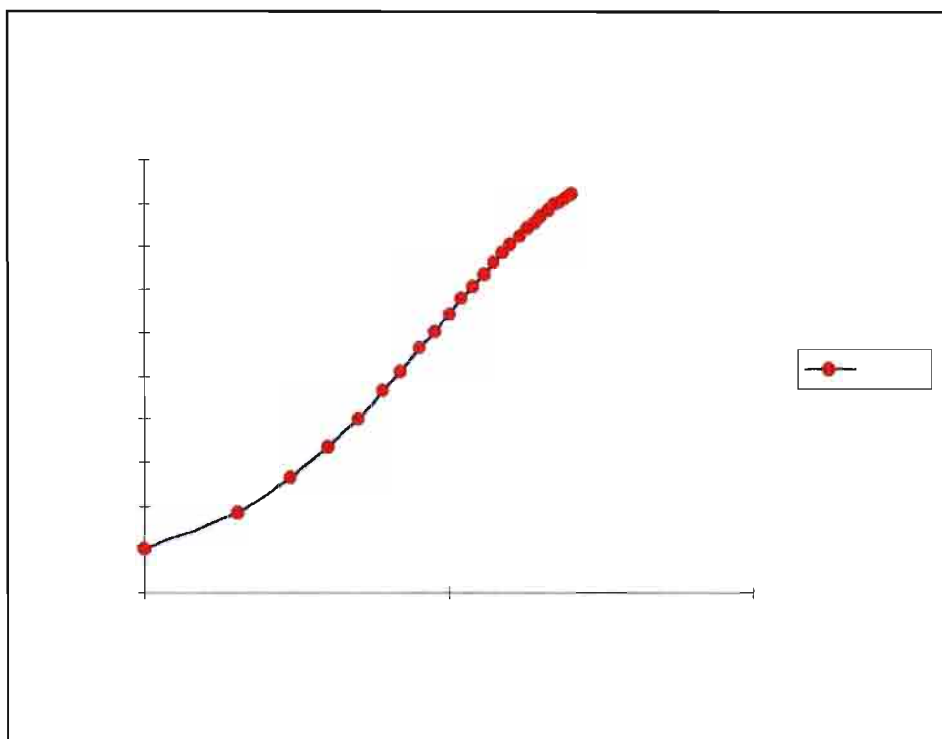


FIGURA 2 - Curva de Ringbom da nimesulida em NaOH 0,1 M, em 393 nm.

### 5.1.3. RETA DE CALIBRAÇÃO

Na TABELA 2, encontram-se os valores experimentais das concentrações e absorvâncias usadas na construção da reta de calibração.

TABELA 2- Valores usados na construção da reta de calibração da nimesulida em NaOH 0,1 M.

| Concentração ( $\mu\text{g/mL}$ ) | Absorbância |
|-----------------------------------|-------------|
| 7,0                               | 0,314       |
| 8,0                               | 0,362       |
| 9,0                               | 0,403       |
| 10,0                              | 0,452       |
| 11,0                              | 0,496       |
| 12,0                              | 0,541       |
| 13,0                              | 0,586       |
| 14,0                              | 0,630       |
| 15,0                              | 0,676       |
| 16,0                              | 0,721       |

A reta de calibração foi traçada a partir dos dados relacionados na TABELA 2.

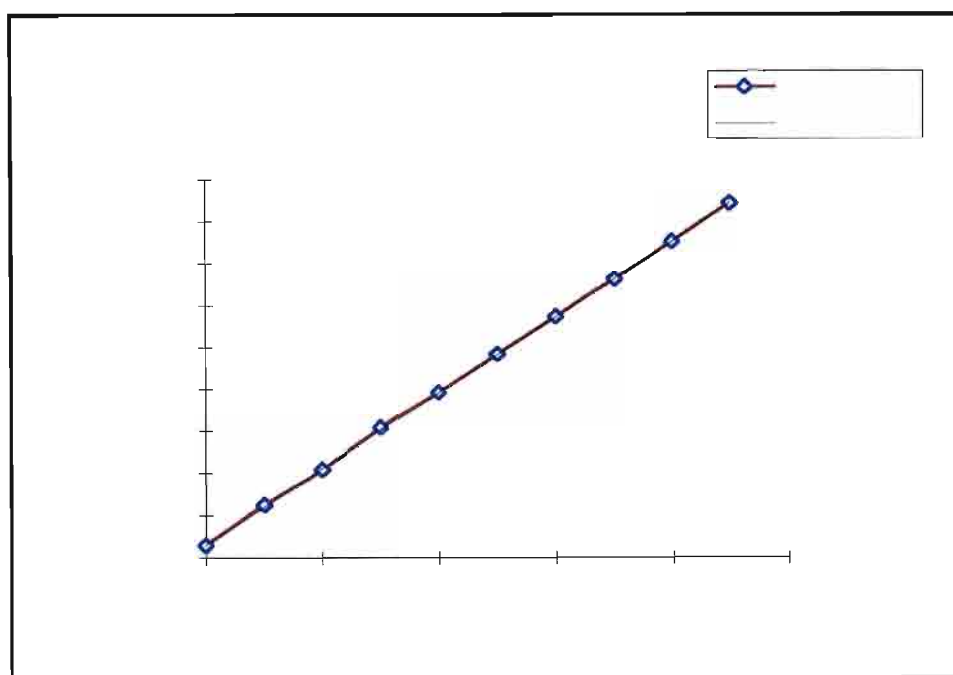


FIGURA 3- Reta de calibração da nimesulida em NaOH 0,1 M, em 393 nm.

#### 5.1.4. RESULTADOS DAS ANÁLISES DAS AMOSTRAS COMERCIAIS, SIMULADAS E PLACEBOS DA NIMESULIDA

Na TABELA 3, encontram-se os valores obtidos nas análises de medicamentos contendo nimesulida, pelo método espectrofotométrico no visível ( média de 10 determinações ).

TABELA 3- Resultados das análises das amostras de medicamentos contendo nimesulida.

| Amostra | Concentração teórica * | Concentração obtida * | (%)   |
|---------|------------------------|-----------------------|-------|
| 1       | 100,0                  | 100,0                 | 100,0 |
| 2       | 100,0                  | 96,5                  | 96,5  |
| 3       | 100,0                  | 97,5                  | 97,5  |
| 4       | 50,0                   | 51,0                  | 102,0 |
| 5       | 50,0                   | 52,3                  | 104,5 |
| 6       | 50,0                   | 50,3                  | 100,7 |
| 7       | 100,0                  | 98,0                  | 98,0  |
| 8       | 50,0                   | 48,4                  | 96,8  |
| 9       | 50,0                   | 48,0                  | 95,9  |
| 10      | 100,0                  | 104,3                 | 104,3 |
| 11      | 100,0                  | 99,6                  | 99,6  |
| 12      | 52,5                   | 55,1                  | 104,9 |
| 13      | 0,0                    | 0,6                   | 0,6   |
| 14      | 0,0                    | 0,4                   | 0,7   |

\*Amostras 1 a 3, 11 e 13 expressos em mg por comprimido; 4 a 6, 12 e 14 expressos em mg/mL; 8 e 9 expressos em mg/5mL; 7 expresso em mg/envelope e 10 expresso em mg/supositório.

Nas FIGURAS 4 a 8 estão ilustrados os espectros de absorção de algumas amostras da TABELA 3, onde os espectros foram comparados com o da solução padrão de nimesulida.

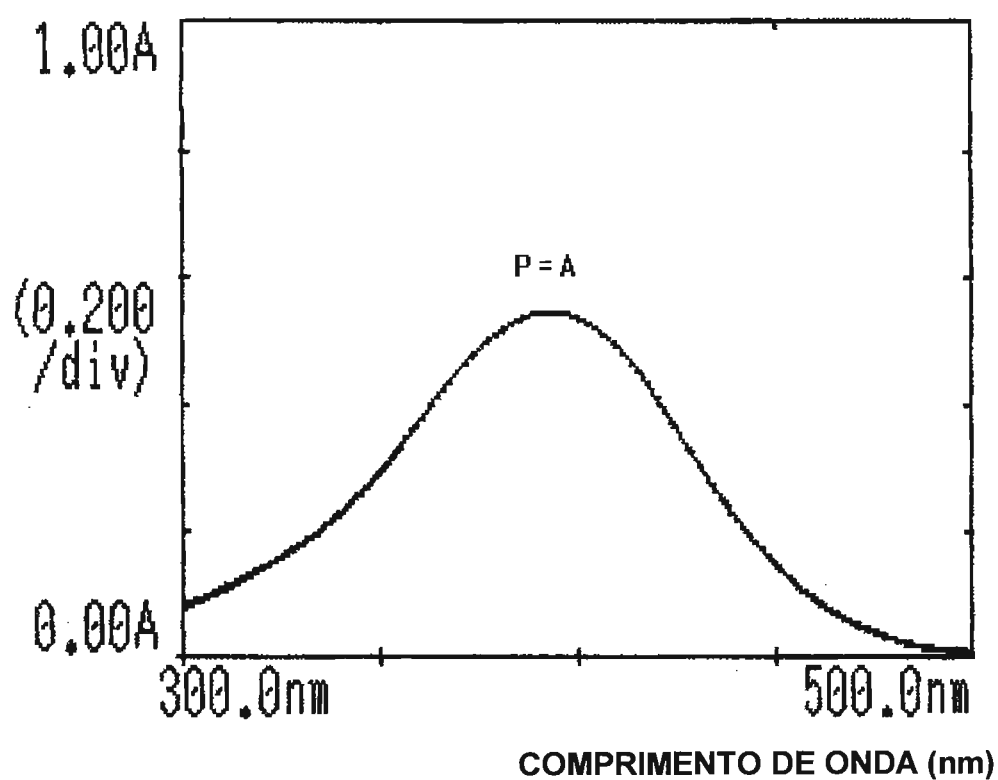


FIGURA 4- Espectro de absorção da amostra 1 (A) comercial de comprimido de 100,0 mg e padrão (P) de nimesulida em NaOH 0,1 M.

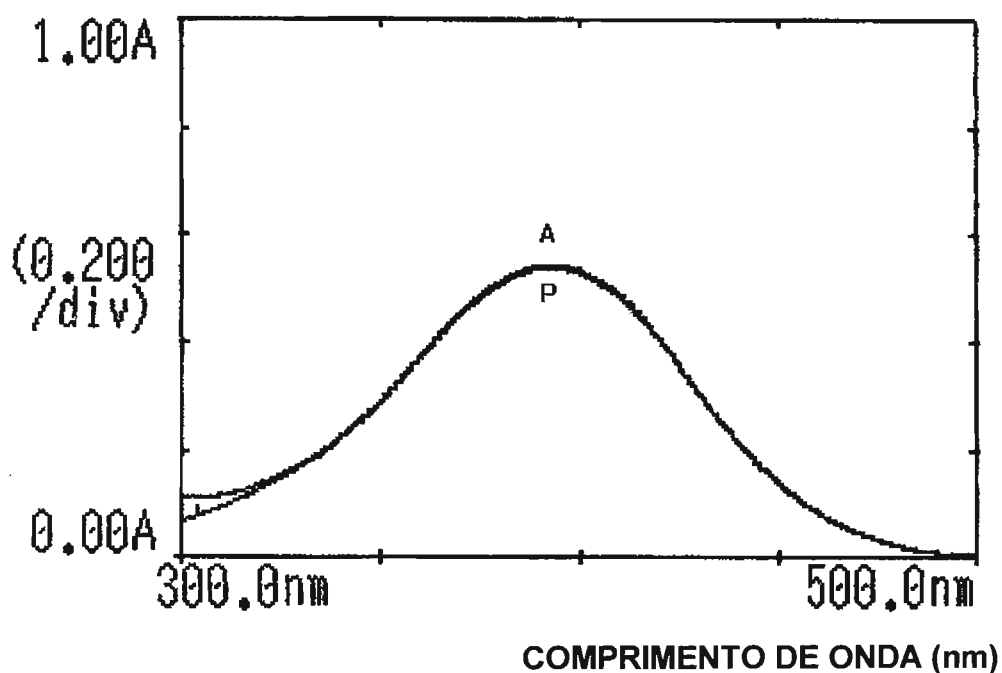


FIGURA 5- Espectro de absorção da amostra 5 (A) comercial de suspensão oral (gotas) de 50,0 mg/mL e padrão (P) de nimesulida em NaOH 0,1 M.

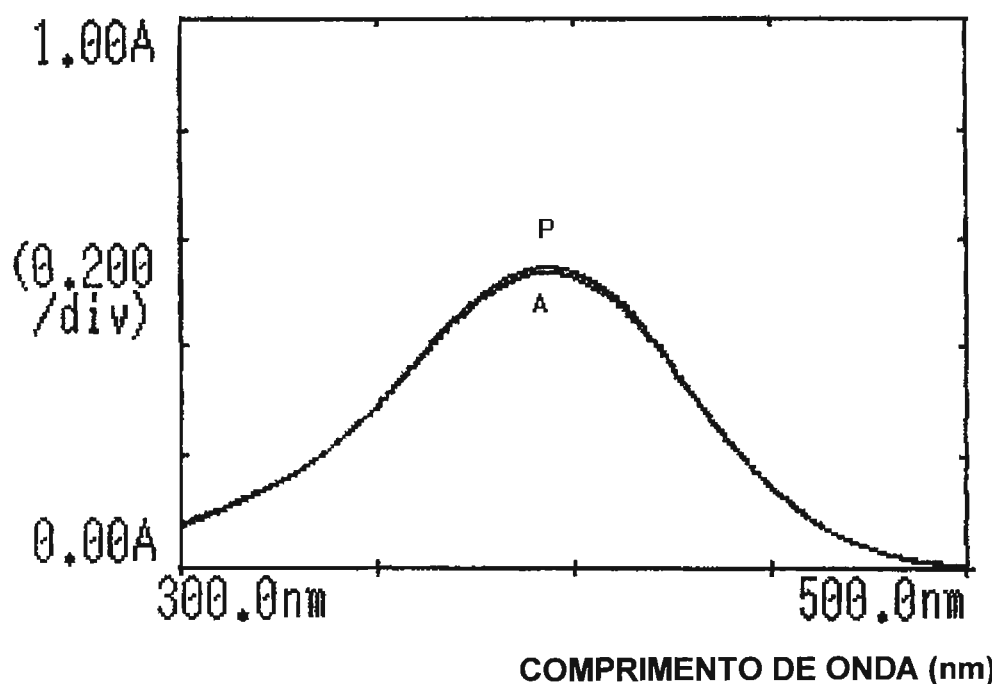


FIGURA 6- Espectro de absorção da amostra 7 (A) comercial de granulado de 100,0 mg e padrão (P) de nimesulida em NaOH 0,1 M.

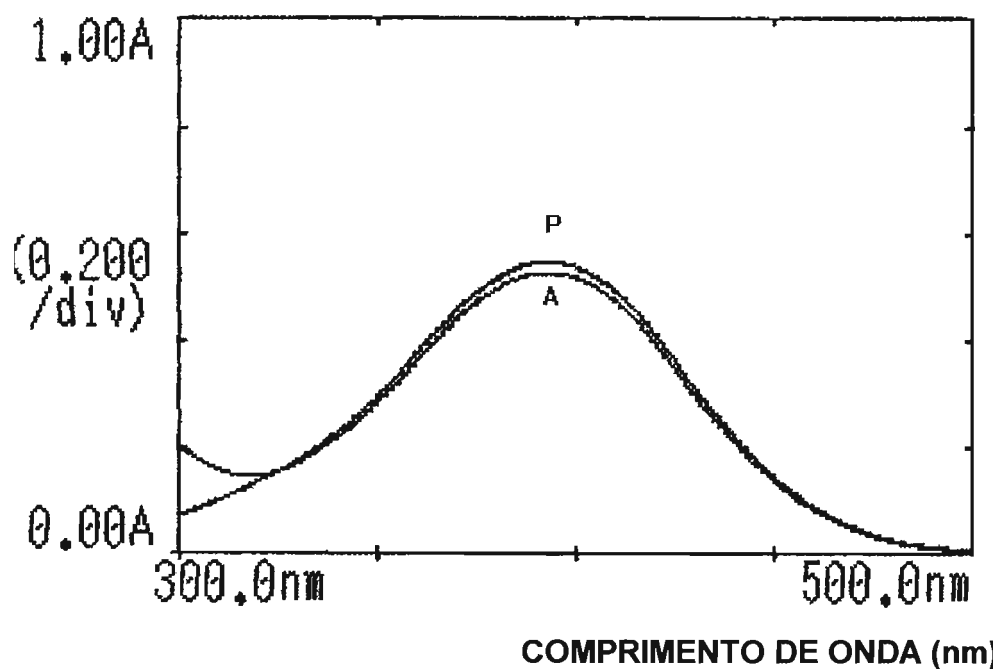


FIGURA 7- Espectro de absorção da amostra 9 (A) comercial de suspensão oral de 50,0 mg/5mL e padrão (P) de nimesulida em NaOH 0,1 M.

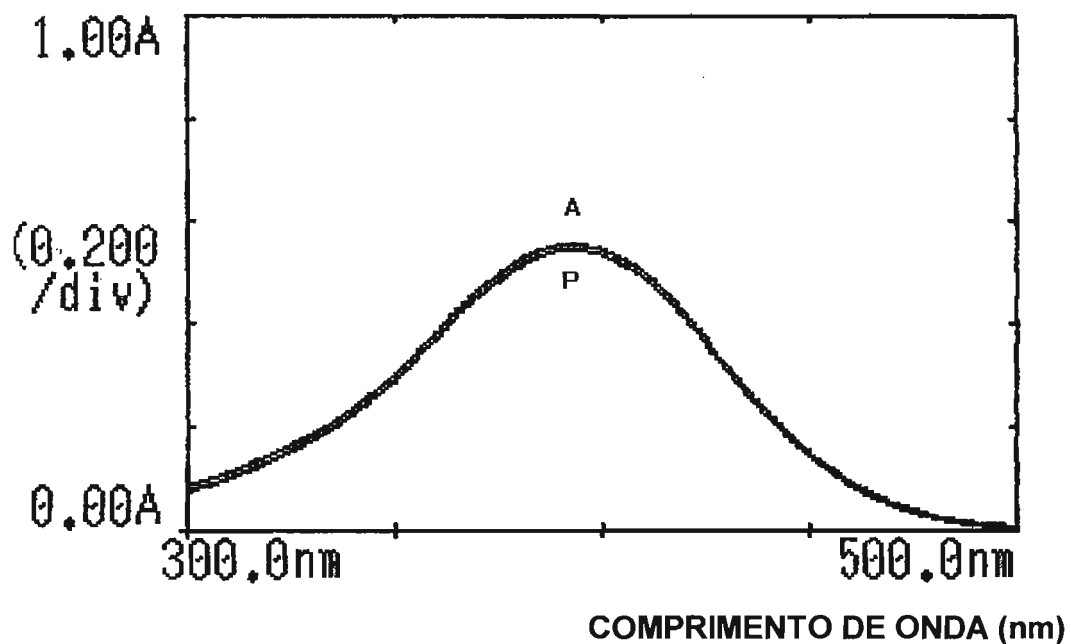


FIGURA 8- Espectro de absorção da amostra 10 (A) comercial de supositório de 100,0 mg e padrão (P) de nimesulida em NaOH 0,1 M.

### 5.1.5. TESTE DE RECUPERAÇÃO

Na TABELA 4 estão relacionados os resultados obtidos das análises do teste de recuperação do padrão, pelo método espectrofotométrico no visível.

TABELA 4- Resultado do teste de recuperação aplicado às amostras de nº 1 a 12 sendo: 1 a 3 e 11, amostras de comprimido (100 mg/comp.); 4 a 6 e 12, de suspensão oral gotas (50 mg/mL); 7 de granulado (100 mg/2g); 8 e 9, suspensão oral (50 mg/5mL) e 10, supositório (100 mg/sup.)

| Amostra nº | % de recuperação |
|------------|------------------|
| 1          | 101,8            |
| 2          | 102,4            |
| 3          | 99,6             |
| 4          | 99,7             |
| 5          | 102,6            |
| 6          | 101,4            |
| 7          | 101,0            |
| 8          | 99,4             |
| 9          | 101,1            |
| 10         | 102,0            |
| 11         | 99,9             |
| 12         | 101,6            |



### 5.1.6. TESTE DE LINEARIDADE

Os valores obtidos no teste para validação prévia da forma farmacêutica comprimido encontram-se na TABELA 5 e para suspensão oral (gotas) na TABELA 6. Os valores para o teste de linearidade estão ilustrados na TABELA 7.

TABELA 5- Resultados do teste para validação prévia de comprimido.

| Nimesulida Adicionada (mg) | Nimesulida Recuperada* |          |          |
|----------------------------|------------------------|----------|----------|
|                            | (mg)                   |          |          |
|                            | 1ªsemana               | 2ªsemana | 3ªsemana |
| 90,0                       | 89,8                   | 90,7     | 90,0     |
| 100,0                      | 99,9                   | 100,6    | 100,9    |
| 110,0                      | 110,6                  | 109,7    | 110,7    |

\* média de duas determinações.

A FIGURA 9 ilustra o resultado do teste para validação prévia de comprimido.

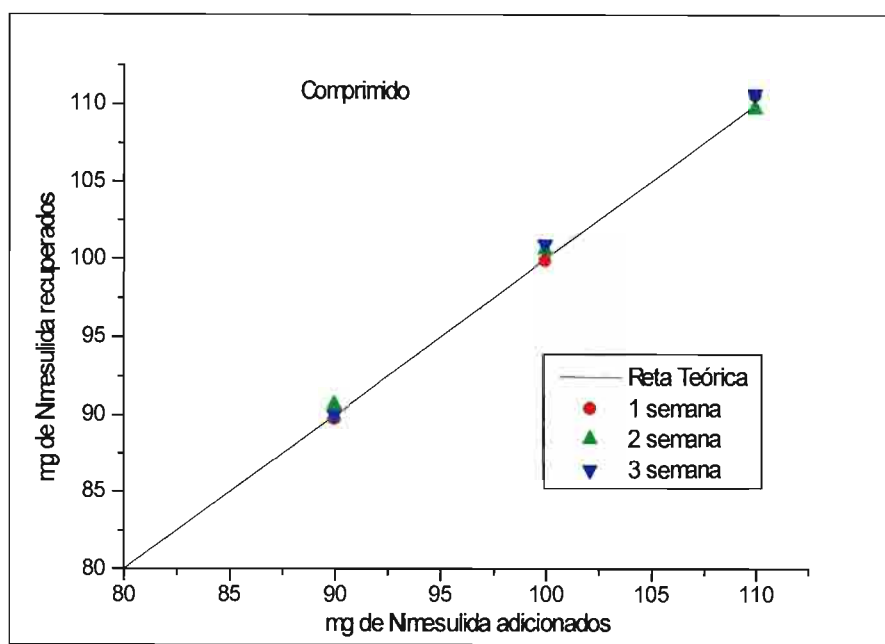


FIGURA 9- Validação prévia: delineamento da quantidade adicionada versus quantidade recuperada de ensaios em duplicata, em 3 semanas consecutivas para comprimido (100,0 mg/comp.).

TABELA 6- Resultado do teste para validação prévia de suspensão oral- gotas.

| Nimesulida Adicionada (mg) | Nimesulida Recuperada* (mg) |          |          |
|----------------------------|-----------------------------|----------|----------|
|                            | 1ªsemana                    | 2ªsemana | 3ªsemana |
| 90,0                       | 91,5                        | 90,8     | 91,2     |
| 100,0                      | 101,0                       | 100,6    | 101,3    |
| 110,0                      | 111,9                       | 111,1    | 111,1    |

\* média de duas determinações.

A FIGURA 10 ilustra o resultado do teste para validação prévia de suspensão oral-gotas.

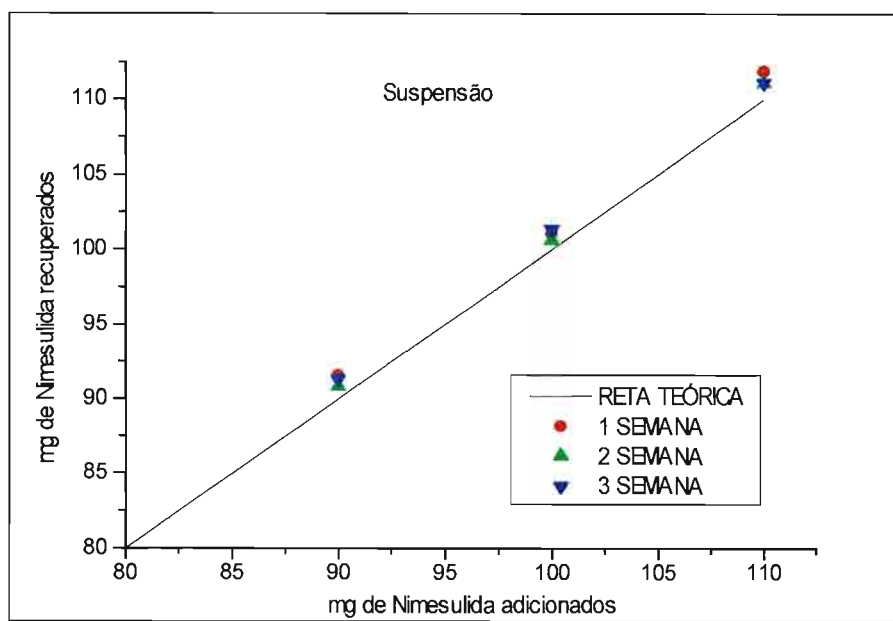


FIGURA 10- Validação prévia: delineamento da quantidade adicionada versus quantidade recuperada de ensaios em duplicata, em 3 semanas consecutivas, para suspensão oral-gotas (50,0 mg/mL)

TABELA 7- Resultados do teste de linearidade para nimesulida.

| Nimesulida adicionada( mg ) | Nimesulida encontrada( mg )* |
|-----------------------------|------------------------------|
| 25,0                        | 24,7                         |
| 50,0                        | 50,0                         |
| 75,0                        | 74,5                         |
| 100,0                       | 100,6                        |
| 125,0                       | 124,5                        |

\* média de 2 determinações

A FIGURA 11 ilustra o resultado do teste de linearidade da nimesulida

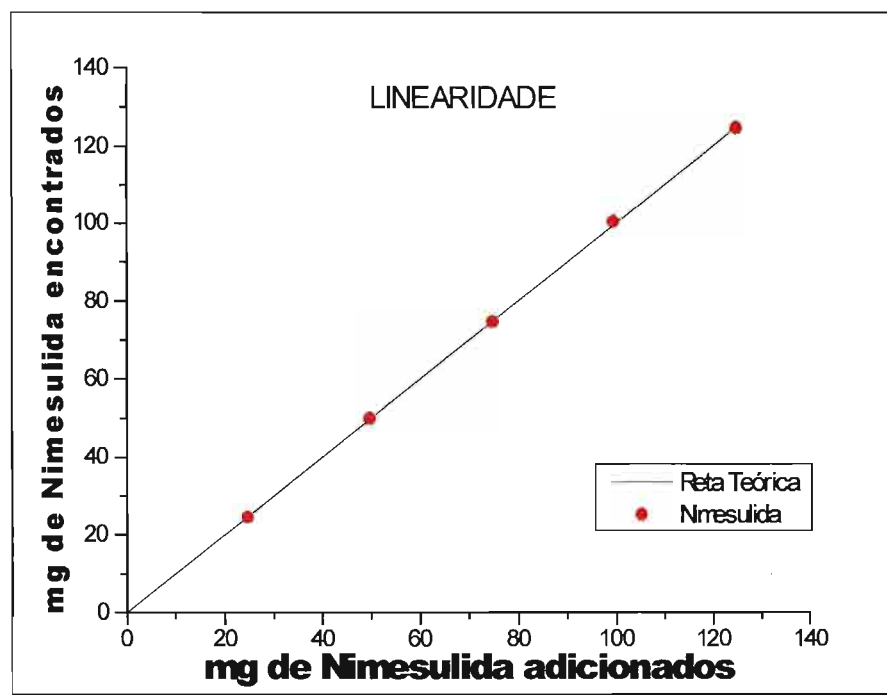


FIGURA 11- Teste de linearidade da nimesulida

**TABELA 8- Resultados obtidos e tratamento estatístico para doseamento de nimesulida no visível para as formas farmacêuticas:comprimido (100 mg/comp.) amostras 1 a 3 e 11, suspensão oral-gotas (50 mg/mL) amostras 4 a 6 e 12, granulado (100 mg/2g) amostra 7, suspensão oral (50 mg/5mL) amostras 8 e 9 e supositório (100 mg/sup.) amostra 10.**

| Amostra n° | Teórico mg/dose | Obtido * mg/dose | Média % * | Desvio padrão | Coefficiente variação | Intervalo de confiança da média (p=0,05) |
|------------|-----------------|------------------|-----------|---------------|-----------------------|--|
| 1          | 100,0           | 100,0            | 100,0     | 0,50          | 0,50                  | 100,0±0,4                                |
| 2          | 100,0           | 96,5             | 96,5      | 0,43          | 0,44                  | 96,5±0,3                                 |
| 3          | 100,0           | 97,5             | 97,5      | 0,44          | 0,45                  | 97,5±0,3                                 |
| 4          | 50,0            | 51,0             | 102,0     | 0,31          | 0,61                  | 51,0±0,2                                 |
| 5          | 50,0            | 52,3             | 104,5     | 0,45          | 0,86                  | 52,3±0,3                                 |
| 6          | 50,0            | 50,3             | 100,7     | 0,31          | 0,62                  | 50,3±0,2                                 |
| 7          | 100,0           | 98,0             | 98,0      | 0,37          | 0,38                  | 98,0±0,3                                 |
| 8          | 50,0            | 48,4             | 96,8      | 0,32          | 0,67                  | 48,4±0,2                                 |
| 9          | 50,0            | 48,0             | 95,9      | 0,21          | 0,45                  | 48,0±0,2                                 |
| 10         | 100,0           | 104,3            | 104,3     | 1,14          | 1,10                  | 104,3±0,8                                |
| 11         | 100,0           | 99,6             | 99,6      | 0,43          | 0,43                  | 99,6±0,3                                 |
| 12         | 52,5            | 55,1             | 104,9     | 0,38          | 0,69                  | 55,1±0,3                                 |

\* média de dez determinações.

## **6. DISCUSSÃO**

## 6. DISCUSSÃO

É estimado que mais de trinta milhões de pessoas no mundo façam uso de medicamentos antiinflamatórios não esteroides diariamente, e que 40 % destes indivíduos tenham mais de 60 anos de idade [15].

A descoberta das isoenzimas da ciclooxigenase (COX-1 e COX-2) proporcionou um avanço no conhecimento do mecanismo de ação dos “MINEs”, oferecendo perspectiva para desenvolver novos medicamentos potencialmente seguros. A COX-1 é uma isoforma constitutiva encontrada nos vasos sanguíneos, estômago e rins, enquanto que a COX-2 é induzida no contexto inflamatório pelas citocinas e mediadores da inflamação [44,45].

Como a maioria dos “MINEs” bloqueiam tanto a COX-1 como a COX-2, e como resultado diminuem a produção de prostaglandinas crítica para proteção da mucosa gástrica e função renal, tem sido focalizada crescente atenção sobre o potencial dos “MINEs” em produzir toxicidade renais e gastrointestinais. Portanto, o principal objetivo em desenvolver inibidores seletivos da ciclooxigenase é melhorar a tolerabilidade aos “MINEs”. A nimesulida e o meloxicam apresentam seletividade para COX-2 sem afetar a COX-1, já comercializados, e que podem representar um avanço quanto à segurança dos “MINEs” [45].

A nimesulida além de ser seletiva para COX-2 é um composto fracamente ácido ( $pK_a=6,5$ ), importante para a tolerabilidade gástrica, e difere da maioria dos “MINEs” pelo fato do caráter ácido ser devido ao grupamento sulfonilida, no lugar do grupo carboxílico.

## 6.1. SELEÇÃO DOS TRABALHOS PUBLICADOS SOBRE NIMESULIDA:

A pesquisa iniciou-se com a revisão da literatura sobre os métodos de análise quantitativos para nimesulida. Foram encontrados poucos trabalhos sobre o assunto, não sendo nenhum deles oficial.

Para o estudo da farmacocinética CHANG e *cols* [16] e CASTOLDI e *cols* [13] utilizaram cromatografia líquida de alta eficiência, e PANDYA e *cols* [60] desenvolveram um método cromatográfico em camada delgada de alta eficiência. Para o tipo de amostras analisadas, isto é, plasma e urina, os métodos cromatográficos parecem ser apropriados para o objetivo visado.

Para determinação da nimesulida em matérias primas, visando a sua separação das impurezas e a sua quantificação, NONZIOLI e *cols* [56] utilizaram cromatografia líquida de alta eficiência, e segundo os autores, conseguindo resultados satisfatórios, ajustando o pH da solução metanólica com tampão de fosfato de potássio a pH 7,0, porque sem o controle do pH da solução, a especificidade e a reprodutibilidade ficaram limitadas.

O grupamento  $-SO_2NH-$  encontrado nas sulfas e sulfonamidas de aminas primárias são fracamente ácidas. Quando estes fármacos são dissolvidos em solventes orgânicos básicos, as propriedades acídicas deste grupamento são intensificadas suficientemente para permitir titulação direta com uma base forte [77]. KUMAGAI e HARAGUCHI [46] baseando-se nestas propriedades, desenvolveram um método volumétrico para matéria prima, onde a nimesulida foi dissolvida em dimetilformamida e titulada com



metóxido de sódio 0,01 M. Apesar deste método ser simples e não depender de equipamentos caros, faz uso de um solvente tóxico e a solução titulante é de preparação trabalhosa, necessitando de repadronizações frequentes [77,18]. Portanto, sendo pouco prático para uso em rotina de trabalho.

Determinações eletroquímicas de fármacos podem ser realizadas desde que muitas classes de compostos podem-se reduzir no eletrodo gotejante de mercúrio (EGM) como compostos conjugados insaturados, alguns compostos carboxílicos, compostos halogenados orgânicos, nitro, nitroso, azo e azoxi compostos, quinonas, hidroxilaminas, sais de diazônio, etc [30]. LUEJE e cols [49] investigaram um método polarográfico para determinação da nimesulida em comprimidos, utilizando uma mistura hidroalcoólica de etanol e tampão Britton-Robinson 0,04 M (30/70), de pH 7,0. O único pico bem definido obtido correspondeu à redução do grupo nitro da posição 4.

A possibilidade de análise espectrofotométrica na região do Ultravioleta/Visível foi explorada por alguns autores por ser uma metodologia acessível para muitos laboratórios de controle de qualidade.

KUMAGAI e HARAGUCHI [46] sugeriram um método espectrofotométrico para matéria prima, utilizando dimetilformamida como solvente, leitura efetuada em 434,5 nm, obtendo bons resultados. Apesar da simplicidade do método, faz-se uma objeção quanto ao uso de solvente tóxico.

Para a forma farmacêutica comprimidos FALLAVENA e SCHAPOVAL [33] utilizaram metanol como solvente. Apesar do espectro de absorção não apresentar picos suficientemente característicos para aplicação prática, os autores desenvolveram um método espectrofotométrico com leitura em 295 nm. A falta de simetria nos espectros apresentados não

pode deixar de ser considerada, e portanto, os resultados deste trabalho são discutíveis.

LUEJE e cols [49] realizaram determinação espectrofotométrica em comprimidos, que foram suspensos primeiramente em etanol e centrifugados. O sobrenadante foi diluído adequadamente em uma solução hidroalcoólica de etanol/tampão Britton-Robinson 0,04 M (pH 7,0) e a solução resultante foi medida em 402 nm. Segundo os autores o método mostrou exatidão e precisão semelhante ao método polarográfico proposto.

## **6.2. ESTUDO PRELIMINAR DO MÉTODO PROPOSTO**

Como pode ser observado, a maioria dos trabalhos descritos na literatura não se destinam à análise da nimesulida em medicamentos. Apenas dois, são empregados para análise de comprimidos, daí a necessidade de desenvolver metodologia para diversas formas farmacêuticas.

Tendo em vista que a nimesulida é insolúvel em água [34], em meios ácidos como HCl 0,1 M, inicialmente foi estudado o comportamento da nimesulida em outros meios (metanol, etanol, acetona, clorofórmio, acetonitrila, dimetilformamida, hidróxido de sódio 0,1 M, hidróxido de amônio 10%, carbonato de sódio 10% e hidróxido de potássio 0,1 M). A preocupação foi no sentido de confirmar os dados apresentados pelos

diferentes autores, [33,46,49] e vislumbrar alguma alternativa que pudesse ser apresentada. A principal característica que foi observada, refere-se ao fato de que os espectros de absorção em metanol, etanol, acetona, clorofórmio e acetonitrila não apresentaram característica para aplicação prática. Por outro lado, em meio alcalino os espectros são simétricos e bem nítidos. A dimetilformamida que eventualmente poderia ser empregada, uma vez que o espectro da nimesulida neste solvente apresenta-se muito favorável, tem o inconveniente da toxicidade elevada e do difícil manuseio. Portanto, foi escolhido o hidróxido de sódio por ser uma solução amplamente empregada no laboratório de controle, além do baixo custo.

Inicialmente estudou-se a influência da concentração de hidróxido de sódio com a variação da temperatura e do tempo.

As seguintes concentrações de hidróxido de sódio 0,1; 0,5; 1,0; 2,0 e 5,0 M foram testadas em intervalos de 0, 15, 30, 45 e 60 minutos. Com o aumento da concentração, houve um discreto deslocamento do comprimento de onda de 393 nm (em NaOH 0,1 M) para 398 nm (em NaOH 5,0 M).

As temperaturas testadas foram: ambiente, 50°C e banho fervente. O aumento da temperatura não influenciou na cor amarela desenvolvida, da mesma forma, no período de tempo observado de 60 minutos, a cor permaneceu estável.

Nestas experiências, pode-se verificar que as várias concentrações de hidróxido de sódio, temperatura e tempo não influenciaram significativamente os resultados espectrofotométricos, e com isto, configura-se o grande potencial para padronização do método analítico.

Portanto, as condições escolhidas para a experiência foram: temperatura ambiente e utilização de hidróxido de sódio 0,1 M.

Após a escolha das condições de trabalho, a estabilidade da cor foi testada num período de 24 horas, apresentando-se estável neste espaço de tempo.

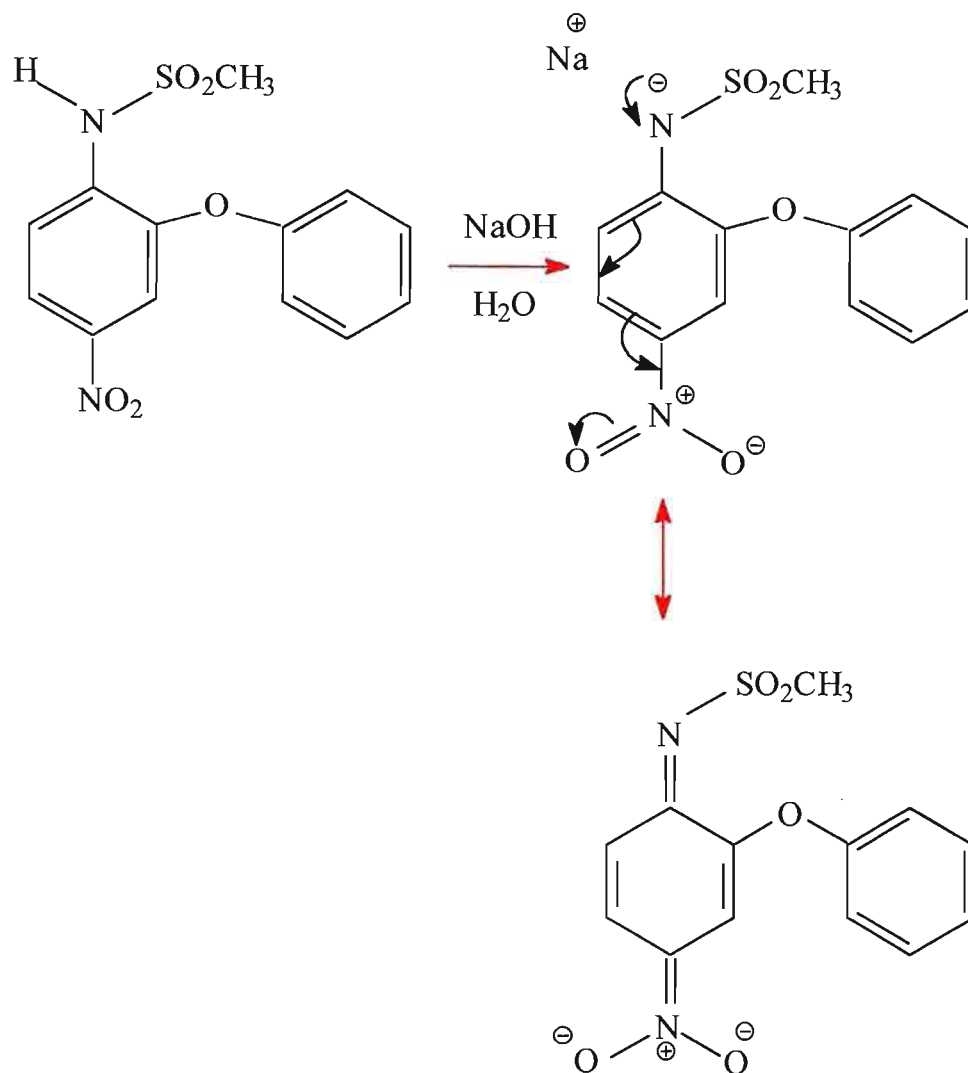
### **Mecanismo de formação do produto colorido:**

É bem conhecido o fato de que as substâncias quando dissolvidas em solventes polares apresentam o seguinte equilíbrio [18]:



O grau de dissociação iônica é controlada amplamente pelas propriedades dielétricas do meio [18]. Depende principalmente da estrutura da substância, do solvente e do pH.

As sulfonamidas monossustituídas possuem um hidrogênio ácido ligado ao nitrogênio, que ao serem tratadas com hidróxido de sódio, transformam-se num sal solúvel [55]. Provavelmente, a nimesulida, possuindo um hidrogênio ácido, ligado ao nitrogênio em sua molécula, ao ser tratada com NaOH, transforma-se num sal solúvel cujas estruturas, em ressonância absorvem no visível, segundo ESQUEMA 2.



ESQUEMA 2 - Mecanismo de formação do produto colorido.

### 6.3. PADRONIZAÇÃO DO MÉTODO

Conforme observado na FIGURA 1, o espectro de absorção apresenta um pico de absorção máximo bem definido e simétrico a 393 nm, com a substância dissolvida em NaOH 0,1 M. Também pode ser observado que há proporcionalidade entre concentração e absorbância, pois os espectros nas concentrações de 10,0 e 20,0  $\mu\text{g/mL}$  conservam simetria e são nitidamente proporcionais. Portanto, este comprimento de onda foi escolhido para o desenvolvimento do método.

Para análise quantitativa, a construção da curva de Ringbom permitiu determinar a faixa de concentração que obedece a lei de Beer (7,0-16,0  $\mu\text{g/mL}$ ) (TABELA 1, FIGURA 2). Partindo-se destes valores, foi construída a reta de calibração (TABELA 2, FIGURA 3) que demonstrou existir proporcionalidade entre os valores concentração/absorbância. A inclinação da reta aproxima-se muito da condição ideal, e o coeficiente de correlação de 0,9999, garante a linearidade dos valores experimentais, permitindo que o método possa ser empregado em futuras amostras. No entanto, para a garantia da exatidão e precisão dos resultados seria necessário a verificação de interferências dos componentes das amostras ou outros fatores experimentais.

## **6.4. APLICAÇÃO DO MÉTODO EM AMOSTRAS DE COMPRIMIDO, SUSPENSÃO, GRANULADO E SUPOSITÓRIO**

Foram executados testes preliminares para determinação do tempo necessário para extração completa da nimesulida de suas formas farmacêuticas. Para tanto, as amostras, após adição de NaOH 0,1 M, foram colocadas em banho de ultra-som por 5, 10 e 15 minutos. Desta experiência concluiu-se que 5 minutos foram suficientes para extração total. Após agitação, as amostras foram filtradas para obtenção de uma solução límpida para leitura espectrofotométrica. O filtro utilizado foi Whatman N° 40, por ser adequado para retenção de partículas finas, encontradas no excipiente de comprimidos.

O emprego do método proposto na análise das diversas amostras estudadas, conforme pode ser observado na TABELA 3, apresentou resultados muito satisfatórios. Na maioria dos casos, o teor encontrado na análise está muito próximo do valor teórico e este valor encontra-se nos limites de confiança admitidos para os medicamentos, pelo menos quando se pensa em critérios adotados na maioria dos laboratórios oficiais.

A favor destas considerações estão inicialmente os resultados obtidos para os placebos do comprimido (amostra 13) e suspensão (amostra 14) cujos valores podem ser considerados desprezíveis. Tal indicação demonstra que os componentes das formulações não sofrem alterações que promovam interferência na medida espectrofotométrica.

Os espectros de absorção das amostras quando comparados com o do padrão, FIGURAS 4 a 8, apresentam-se superpostas. Desta maneira, podemos afirmar que o risco de interferência dos componentes das formulações é praticamente nulo.

O objetivo da validação de um método analítico está voltado para a confiabilidade do resultado obtido [47].

Numa tentativa inicial, a validação do método é demonstrada pelos resultados do teste de recuperação (TABELA 4). O esquema adotado está de acordo com o trabalho de GARFIELD [39], no qual se usa uma tomada de ensaio de medicamento correspondente à metade da tomada usual, que é acrescida de uma quantidade do padrão equivalente a 50% da tomada de ensaio da amostra usual. Isto difere do trabalho de FALLAVENA e SCHAPOVAL [33], que acrescentaram diferentes quantidades do padrão a tomadas fixas da amostra. Além do mais, o planejamento previa a aplicação do teste de linearidade que, trabalhando-se com os placebos e com teores do padrão adicionados mais compatíveis com a prática rotineira dos laboratórios industriais [62], teríamos uma condição mais consistente sobre a validação dos resultados. De fato, nos gráficos das FIGURAS 9, 10 e 11 podemos observar que o método suporta as condições experimentais estudadas. Tanto o intervalo de concentração de 10% acima e abaixo do valor teórico, como a variabilidade de uma semana entre os ensaios. Além disso, no intervalo de concentração de 25,0 a 125,0 mg, mostrou-se linear.

Finalmente, a TABELA 8 reúne os dados estatísticos referentes aos resultados das análises das amostras, tanto as comerciais como as simuladas. Nota-se que a dispersão dos resultados revela uma precisão compatível com os métodos aplicados em controle de qualidade de medicamentos, uma vez que os coeficientes estão abaixo de 1,0%.



Por outro lado, os intervalos de confiança na probabilidade considerada, isto é, (  $p=0,05$  ), satisfazem plenamente, não só porque os valores demonstram que a exatidão é favorável, como os limites para cada caso estão em conformidade com as expectativas.

## **7. CONCLUSÕES**

## 7. CONCLUSÕES

Nas condições experimentais do presente trabalho, pode-se concluir:

1. A nimesulida, tratada com solução de hidróxido de sódio 0,1M, dá origem a um produto estável de coloração amarela.
2. O produto colorido é estável pelo menos por 24 horas, a temperatura ambiente, em solução de NaOH 0,1 M.
3. O espectro de absorção do produto colorido apresenta um pico máximo em 393 nm e há adequada proporcionalidade com a concentração.
4. A lei de Lambert-Beer é obedecida para soluções do produto colorido quando se varia a concentração de 7,0 a 16,0  $\mu\text{g/mL}$ .
5. A aplicação do método proposto na análise de amostras comerciais e simuladas de comprimido, suspensão oral, granulado e supositório apresentam resultados que estão de acordo com os critérios de aceitação adotados na indústria farmacêutica.
6. Os resultados encontrados, quando validados pelos testes de recuperação do padrão e da linearidade, apresentaram-se de acordo .
7. O método proposto, pela simplicidade operacional, resultados obtidos e baixo custo, é indicado plenamente para aplicação, inclusive em laboratórios com poucos recursos.

## **8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

1. AGUS, G.B., DE ANGELIS, R., MONDANI, P., MOIA, R. Double-blind comparison of nimesulide and diclofenac in the treatment of superficial thrombophlebitis with telethermographic assessment. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 200-203, 1993.
2. BAGGIO, E., MARAFFI, F., MONTALTO, C. A. Clinical assessment of the potencial for pharmacological interaction between nimesulide and digoxin in patients with heart failure. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 91-94, 1993.
3. BANCHINI, G., SCARICABAROZZI, I, MONTECORBOLI, A. Double-blind study of nimesulide in divers with inflammatory disorders of the ear, nose and throat. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 100-102, 1993.
4. BARBIERI, I., MACCHIA, A., SPATA, N. Double blind evaluation of nimesulide vs lysine-aspirin in the treatment of paediatric acute respiratory tract infections. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 219-221, 1993.

---

\* De acordo com a norma NBR6023/89 preconizada pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT).

As abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE SOURCE INDEX (CASSI) 1996.

5. BELLUSSI, L., PASSÀLI, D. Treatment of upper airways inflammation with nimesulide. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 107-110, 1993.
6. BERTI, F., ROSSONI, G., BUSCHI, A. Antianaphylactic and antihistaminic activity of the non-steroidal anti-inflammatory compound nimesulide in guinea-pig. Arzneim. Forsch., Aulendorf, v. 40(II), n.9, p. 1011-1016, 1990.
7. BREE, F., NGUYEN, S., URIEN, S., ALBENGRES, E. Nimesulide binding to components within blood. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 83-90, 1993.
8. BRESTEL, E.P., VAN DYKE, K. Mediadores lipídicos da homeostase e da inflamação. In: CRAIG, C.R., STITZEL, R.E. Farmacologia moderna. 4º. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 429-434.
9. CALLIGARIS, A., SCARICABAROZZI, I., VECCHIET, L. A multicentre double-blind investigation comparing nimesulide and naproxen in the treatment of minor sport injuries. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 187-190, 1993.
10. CANALE, D., TURCHI, P., GIORGI, P.M., SCARICABAROZZI, I., FABRIS, G.F.M. Treatment of a bacterial prostatitis with nimesulide. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 147-150, 1993.
11. CAPELLA, L., GUERRA, A., LAUDIZI, L. Efficacy and tolerability of nimesulide and lysine-acetylsalicylate in the treatment of paediatric acute upper respiratory tract inflammation. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 222-225, 1993.

12. CASOLARO, V., MELIOTA, S., MARINO, O. Nimesulide, a sulfonanilide nonsteroidal anti-inflammatory drug, inhibits mediator release from human basophils and mast cells. J. Pharmacol. Exp. Ther., Baltimore, v. 267, n. 3, p. 1375-1385, 1993.
13. CASTOLDI, D., MONZANI, V., TOFANETTI, O. Simultaneous determination of nimesulide and hydroxynimesulide in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography. J. Chromatogr., Amsterdam, v. 425, n. 2, p. 413-418, 1988.
14. CESARANI, R., CARBONI, L., GERMINI, M. Antipyretic and platelet antiaggregating effects of nimesulide. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 48-51, 1993.
15. CHAMPION, G.D., FENG, P.H., AZUMA, T. NSAID-Induced gastrointestinal damage. Drugs, Auckland, v. 53, n. 1, p. 6-19, 1997.
16. CHANG, S.F., MILLER, A.M., OBER, R.E. Determination of an anti-inflammatory methanesulfonanilide in plasma by high-speed liquid chromatography. J. Pharm. Sci., Washington, v. 66, n. 12, p. 1700-1703, 1977.
17. CHIANTERA, A., TESAURO, R., DI LEO, S. Nimesulide in the treatment of pelvic inflammatory diseases. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 134-136, 1993.
18. CONNORS, K.A. A textbook of pharmaceutical analysis. 2<sup>o</sup>. ed. New York: Wiley, 1975. p. 45-63.

19. CORLI, O., COZZOLINO, A., SCARICABAROZZI, I. Nimesulide and diclofenac in the control of cancer-related pain. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., 152-155, 1993.
20. COSCARELLI, S., SCARICABAROZZI, I., NAVA, M.L., ALAJMO, E. A comparison of nimesulide and ketoprofen in the prevention and treatment of painful post operative inflammatory complication of ear, nose and throat surgery. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 174-176, 1993.
21. COTRAN, R.S, KUMAR, V., ROBBINS, S.L. Robbins: pathologic basis of disease. 5° ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. p. 51-92.
22. CUNIETTI, E., MONTI, M., VIGANO, A. A comparison of nimesulide vs paracetamol in the treatment of pyrexia in the elderly. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 124-126, 1993.
23. DALLEGRI, F., OTTONELLO, L., DAPINO, P. The anti-inflammatory drug nimesulide rescues alpha-1-proteinase inhibitor from oxidative inactivation by phagocytosing neutrophils. Respiration, Basel, v. 59, p. 1-4, 1992.
24. DAVIS, R., BROGDEN, R.N. Nimesulide: an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs, Auckland, v. 48, n. 3, p. 431-454, 1994.
25. DICIONÁRIO de especialidades farmacêuticas: DEF 97/98. 26° ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 1997.



26. DREISER, R.L., RIEBENFELD, D. A double-blind study of the efficacy of nimesulide in the treatment of ankle sprain in comparison with placebo. Drugs, Auckland, v.46, n. 1 suppl., p. 183-186, 1993.
27. DREISER, R.L., RIEBENFELD, D. Nimesulide in the treatment of osteoarthritis. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 191-195, 1993.
28. DUPONT L., PIROTTE, B., GECZY, J. Nimesulide. Acta Crystallogr. Sect. C., Copenhagen, v. 51, p. 507-509, 1995.
29. ESTUDO multicêntrico do nimesulide gotas na pediatria. Arq. Bras. Med., Rio de Janeiro, v. 68, n. 5, p. 357-363, 1994.
30. EWING, G.W. Métodos instrumentais de análise química. São Paulo: Edgard Blücher; EDUSP, 1972. v. 1, p. 231-263.
31. FACINO, R.M., CARINI, M., ALDINI, G. Antioxidant activity of nimesulide and its main metabolites. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 15-21, 1993.
32. FACINO, R.M., CARINI, M., ALDINI, G. Differential inhibition of superoxide, hydroxyl and peroxy radicals by nimesulide and its main metabolite 4-hydroxynimesulide. Arzneim. Forsch., Aulendorf, v. 45, n. 10, p. 1102-1109, 1995.
33. FALLAVENA, P.R.B., SCHAPOVAL, E.E.S. Determinação espectrofotométrica de nimesulida em forma farmacêutica comprimidos. Rev. Bras. Farm., Rio de Janeiro, v. 76, n. 2, p. 30-32, 1995.

34. FALLAVENA, P.R.B., SCHAPOVAL, E.E.S. pKa determination of nimesulide in methanol-water mixtures by potentiometric titration. Int. J. Pharm., Amsterdam, v. 158, n. 1, p. 109-112, 1997.
35. FERRARI, E., PRATESI, C., SCARICABAROZZI, I. A comparison of nimesulide and diclofenac in the treatment of acute superficial thrombophlebitis. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 197-199, 1993.
36. FERREIRA, S.H. The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 1-9, 1993.
37. FOLEY, K.M. Dor e seu tratamento. In: WYNGAARDEN, J. B., SMITH, L.H., BENNET, J.C. Cecil: tratado de medicina interna. 19º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. v.1, p. 101-108.
38. GABBRIELLI, G., BINAZZI, P., SCARICABAROZZI, I., MASSI, G.B. Nimesulide in the treatment of mastalgia. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 137-139. 1993.
39. GARFIELD, F.M. Quality assurance principles for analytical laboratories. Washington: AOAC, 1991. p. 64-86.
40. GIACOVAZZO, M., GALLO, M.F., GUIDI, V. Nimesulide in the treatment of menstrual migraine. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., 140-141, 1993.

41. GIANIORIO, P., ZAPPA, R., SACCO, O. Antipyretic and anti-inflammatory efficacy of nimesulide vs paracetamol in the symptomatic treatment of acute respiratory infections in children. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 204-207, 1993.
42. GIOVANNINI, M., ZUCCOTTI, G.V., SCARICABAROZZI, I. A comparison of nimesulide and placebo in the treatment of minor traumatic soft tissue lesions in children. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 212-214, 1993.
43. GRANT, T.J., MOORE, G.G.I., SWINGLE, K.F. Antiinflammatory activity of 4-nitro-2-phenoxymethane sulfonanilide (R-805). Fed. Proc., Washington, v. 34, n. 3, p. 759, 1975.
44. INSEL, P.A. Fármacos analgésico-antipiréticos e antiinflamatórios e medicamentos usados no tratamento da gota. In: GOODMAN & GILMAN: as bases farmacológicas da terapêutica. 9<sup>o</sup> ed. New York: Mc Graw Hill, 1996. p. 450-480.
45. JOUZEAU, J.Y., TERLAIN, B., ABID, A. Cyclo-oxygenase isoenzymes. Drugs, Auckland, v. 53, n. 4, p. 563-582, 1997.
46. KUMAGAI, P.M., HARAGUCHI, T. Análise químico-farmacêutica de nimesulida. In: REUNIÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA USP, 4<sup>o</sup>., São Paulo, 1996. p. 28.
47. LEITE, F. Validação em análise química. Campinas: Átomo, 1996. p. 15.

48. LOTTI, T., MIRONE, V., IMBIMBO, C. Controlled clinical studies of nimesulide in the treatment of urogenital inflammation. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 144-146, 1993.
49. LUEJE, A.A., VÁSQUEZ, P., VERGARA, L.J.N., SQUELLA, J.A. Voltametric study of nimesulide and its differential pulse polarographic determination in pharmaceuticals. Electroanalysis, New York, v. 9, n. 15, p. 1209-1213, 1997.
50. MAGNI, E. The effect of nimesulide on prostanoid formation. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 10-14, 1993.
51. MARCONCINI, C., SBRANA, E., SCARICABAROZZI, I. Efficacy of nimesulide in the prevention of inflammatory complications after laser treatment of ocular diseases. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 180-181, 1993.
52. MARTINDALE, W. H. The extra pharmacopeia. 31° ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996. p. 71.
53. MERCK index. 12° ed. Whitehouse Station: Merck, 1996. p. 1125, 6640.
54. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria nacional de assistência à saúde. Departamento de Programas de Saúde. Coordenação de Câncer e Combate ao Fumo. Alívio da dor no câncer. Brasília: SNAS/DPS/CC, 1991, p. 51-78.
55. MORRINSON, R., BOYD, R. Química orgânica 13° ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 1996. p. 986.

56. NONZIOLI, A., LUQUE, G., FERNANDES, C. High performance liquid chromatographic method for the determination of nimesulide and its impurities. J. High Resolut. Chromatogr., Heidelberg, v. 12, n. 6, p. 413-415, 1989.
57. NOURI, E., MONTI, T. Nimesulide granules for the treatment of acute inflammation of the ear, nose and throat. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 103-106, 1993.
58. OLIVE, G., REY, E. Effect of age and disease on the pharmacokinetics of nimesulide. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 73-78, 1993.
59. OTTAVIANI, A., MANTOVANI, M., SCARICABAROZZI, I. A multicentre clinical study of nimesulide in inflammatory diseases of the ear, nose and throat. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 96-99, 1993.
60. PANDYA, K.K., SATIA, M.C., MODI, I.A. High-performance thin-layer chromatography for the determination of nimesulide in human plasma, and its use in pharmacokinetic studies. J. Pharm. Pharmacol., London, v. 49, p. 773-776, 1997.
61. PARABITA, G.F., ZANETTI, U., SCALVINI, F.A. Controlled clinical study of the efficacy and tolerability of nimesulide vs naproxen in maxillo-facial surgery. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 171-173, 1993.
62. PASTEELNICK, L.A. Analytical methods validation. Apud: BERRY, I.R., NASH, R.A. Pharmaceutical process validation. 2° ed. New York: Marcel Dekker, 1993. p. 411-428.

63. PELLETIER, J.P., PELLETIER, J.M. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloprotease synthesis of human osteoarthritic cartilage. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 34-39, 1993.
64. PIERLEONI, P., TONELLI, P., SCARICABAROZZI, I. A double-blind comparison of nimesulide and ketoprofen in dental surgery. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 168-170, 1993.
65. PIRHONEN, J., PULKKINEN, M. The effect of nimesulide and naproxen on the uterine and ovarian arterial blood flow velocity. A doppler study. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Lund, v. 74, p. 549-553, 1995.
66. PMB: pharmaceutical market Brazil (Mercado Farmacêutico Brasil). Cham: IMS, 1998. p. 365. [Relatório].
67. POLIDORI, G., TITTI, G., PIERAGOSTINI, P. A comparison of nimesulide and paracetamol in the treatment of fever due to inflammatory diseases of the upper respiratory tract in children. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 231-233, 1993.
68. PULKKINEN, M., MONTI, T., MACCIOCCHI, A. Analysis of uterine contractility after administration of the non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Lund, v. 71, p. 181-185, 1992.
69. RABASEDA, X. Nimesulide: a selective cyclooxygenase 2 inhibitor antiinflammatory drug. Med. Actual., Barcelona, v. 32, supl. D, p. 1-23, 1996.

70. RABASSEDA, X. Safety profile of nimesulide: ten years of clinical experience. Med. Actual., Barcelona, v. 33, n. 1, p. 41-50, 1997.
71. RAGOT, J.P., MONTI, T., MACCIOCCI, A. Controlled clinical investigation of acute analgesic activity of nimesulide in pain after oral surgery. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 162-167, 1993.
72. RAMELLA, G., COSTAGLI, V., VETERE, M. Comparison of nimesulide and diclofenac in the prevention and treatment of painful inflammatory postoperative complications of general surgery. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 159-161, 1993.
73. RODRIGUEZ, L.E.S., VIVEROS, H.A.A, LUJAN, M.E. Assessment of the efficacy and safety of nimesulide vs naproxen in paediatric patients with respiratory tract infections. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 226-230, 1993.
74. ROSSONI, G., BERTI, F., BUSCHI, A. New data concerning the antianaphylactic and antihistaminic activity of nimesulide. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 22-28, 1993.
75. RUFER, C., SCHILLINGER, E., BÖTTCHER, I. Non-steroidal anti-inflammatories-XII: mode of action of anti-inflammatory methane sulfonanilides. Biochem. Pharmacol., London, v. 31, n. 22, p. 3591-3596, 1982.
76. SALZBERG, R., GIAMBONINI, S., MAURIZIO, M.A. Double-blind comparison of nimesulide and mefenamic acid in the treatment of acute upper respiratory tract infections in children. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 208-211, 1993.

77. SIGGIA, S., HANNA, J.G. Quantitative organic analysis via functional groups. 4° ed. New York: Wiley, 1979. p. 807-812.
78. STEINHÄUSLIN, F., MUNAFO, A., BUCLIN, T. Renal effects of nimesulide in furosemide-treated subjects. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 257-262, 1993.
79. TAVARES, I.A., BISHAI, P.M., BENNETT, A. Activity of nimesulide on constitutive and inducible cyclooxygenases. Arzneim. Forsch., Aulendorf, v. 45, n. 10, p. 1093-1095, 1995.
80. TEIXEIRA, M.J., SHIBATA, M.K., PIMENTA, C.A.M., CORRÊA, C.F. Dor no Brasil: estado atual e perspectivas. São Paulo: Limay, 1995. p.57-77.
81. TOGNELLA, S. Nimesulide new clinical oportunities. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 275-276, 1993.
82. TOOL, A.T.J., VERHOEVEN, A.J. Inhibition of the production of platelet activating factor and of leukotriene B4 in activated neutrophils by nimesulide due to an elevation of intracellular cyclic adenosine monophosphate. Arzneim. Forsch., Aulendorf, v. 45, n. 10, p. 1100-1114, 1995.
83. TOSCANI, F., GALLUCI, M., SCARICABAROZZI, I. Nimesulide in the treatment advanced cancer pain. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 156-158, 1993.
84. UGAZIO, A.G., GUARNACCIA, S., BERARDI, M. Clinical and pharmacokinetic study of nimesulide in children. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 215-218, 1993.



85. UNITED States Pharmacopeia. 23<sup>o</sup> ed. Rockville: United Pharmacopeial Convention, 1994. p. 1983.
86. VAGO, T., BEVILACQUA, M., NORBIATO, G. Effect of nimesulide action time dependence on selectivity towards prostaglandin G/H synthase/cyclooxygenase activity. Arzneim. Forsch., Aulendorf, v. 45, n. 10, p. 1096-1098, 1995.
87. VERHOEVEN, A.J., TOOL, A.T.J., KUIJPERS, T.W., ROOS, D. Nimesulide inhibits platelet-activating factor synthesis in activated human neutrophils. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 52-58, 1993.
88. VIGDAHL, R.L., TUKEY, R.H. Mechanism of action of novel anti-inflammatory drugs diflumidone and R-805. Biochem. Pharmacol., London, v. 26, p. 307-311, 1977.
89. ZANINI, A.C., OGA, S. Farmacologia aplicada. 5<sup>o</sup> ed. São Paulo: Atheneu, 1994. p. 261-271.
90. ZUCKERMANN, M., PANCONESI, R., SCARICABAROZZI, I. Clinical efficacy and tolerability of nimesulide compared with naproxen in the treatment of posthaemorrhoidectomy pain and inflammation. Drugs, Auckland, v. 46, n. 1 suppl., p. 177-179, 1993.

## RESUMO

Um método espectrofotométrico no visível, simples, rápido, exato, preciso e econômico foi desenvolvido para determinação da nimesulida nas formas farmacêuticas comprimido, suspensão, granulado e supositório. Solução de hidróxido de sódio 0,1 M foi utilizada como solvente. Nesta solução, a nimesulida desenvolveu coloração amarela estável à temperatura ambiente, obtendo-se um pico de absorção máximo em 393 nm. O método obedeceu a lei de Lambert-Beer na faixa de concentração de 7,0 a 16,0  $\mu\text{g/mL}$  ( $R^2 = 0,9999$ ). Não houve interferência dos excipientes da formulação, e no intervalo de concentração de 25,0 a 125,0 mg, o método mostrou-se linear.

## ABSTRACT

A simple, fast, accurate, precise and economical visible spectrophotometric method for nimesulide determination in tablets, suspension, granulate and suppository was developed. Sodium hydroxide 0,1 M solution was used as solvent. In this solution nimesulide developed a yellow color which is stable at room temperature , presenting a maximum absorption at 393 nm. The method obeyed Lambert-Beer's law in a concentration range from 7,0 to 16,0  $\mu\text{g/mL}$  ( $R^2 = 0,9999$ ). The formulation's excipients did not interfere and in the range of concentration from 25,0 to 125,0 mg the method showed to be linear.