

Desenvolvimento e validação de método de dissolução para o controle de qualidade de suspensões orais de Nimesulida.

Laís B. da Fonseca¹ (PG)¹, Valeria P. de Sousa (PQ)¹, Márcio Labastie (PQ)², Nadia M. Volpato (PQ)³

¹ UFRJ – Faculdade de Farmácia, LabCQ – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, lfonseca@far.fiocruz.br; ² INCQS – Fiocruz – Departamento de Medicamentos; ³ UFRGS – Faculdade de Farmácia, Departamento de Produção e Controle de Medicamentos.

Palavras Chave: Dissolução de medicamentos, suspensões orais, nimesulida.

Introdução

O teste de dissolução de medicamentos é uma ferramenta largamente empregada pelo controle de qualidade farmacêutico, sendo de grande utilidade ao setor de desenvolvimento e como indicador da biodisponibilidade dos produtos. Para fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade, como a nimesulida (NMS), mesmo na forma de suspensão, esse estudo vem sendo estimulado¹, pois problemas tecnológicos podem comprometer a dissolução e absorção do fármaco *in vivo*.

No presente trabalho, foram testadas diferentes condições para estudar a dissolução de quatro suspensões distintas de nimesulida (RA, TS, TB e TC) existentes no mercado nacional. As suspensões foram caracterizadas quanto ao tamanho de partícula. Os meios de dissolução selecionados foram: suco entérico simulado (SES) pH 6,8 com polissorbatos 80 (poli 80) a 1,0 e 1,5%, tampão fosfato pH 7,4 com poli 80 a 1,0% e solução aquosa de laurilsulfato de sódio a 1,0% (p/V). Para os perfis de dissolução foi empregado dissolutor de cubas com pás rotatórias a 25 e 50 rpm. A adição das suspensões foi feita com seringa, por diferença de peso, sendo a dose adicionada calculada frente à densidade de cada produto. A análise quantitativa da NMS foi realizada por espectrofotometria UV-Vis que pôde ser empregada, em substituição a CLAE, uma vez que foi prévia e adequadamente validada.

Resultados e Discussão

A espectrofotometria UV-Vis, com alcalinização das amostras, foi adequada à análise quantitativa do fármaco nos meios de dissolução, possuindo excelentes especificidade e linearidade ($r^2 = 0,9999$), exatidão/recuperação na faixa de 100%, precisão com DPR < 0,5%, limite de quantificação de 2,0 µg/mL e de detecção de 0,6 µg/mL.

As formulações RA e TS apresentaram distribuição granulométrica semelhante (diâmetro médio, d_m de 3,4 µm), enquanto TC foi a que apresentou maior tamanho de partícula ($d_m = 27,6$ µm) e TB um tamanho intermediário ($d_m = 7,2$ µm). A

quantidade de NMS efetivamente dissolvida presente em todas as suspensões foi ínfima (< 5 µg/mL).

Algumas condições de ensaio forneceram perfis de dissolução, como os mostrados na Figura 1, que resultaram em forte correlação com o tamanho de partícula dos produtos (Figura 2), indicando boa adequabilidade do método aos propósitos do controle de qualidade. Entretanto, quanto menos inclinada é a correlação, mais favorável é a dissolução, conseqüentemente, menos discriminativo é o método.

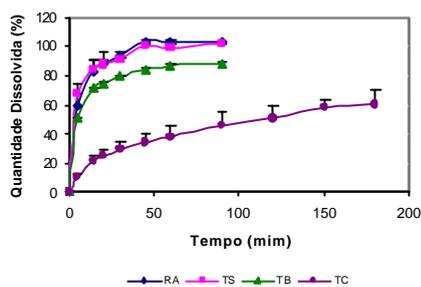


Figura 1. Perfis de dissolução das suspensões de NMS em meio SES pH 6,8 com poli 80 a 1,0% a 50 rpm.

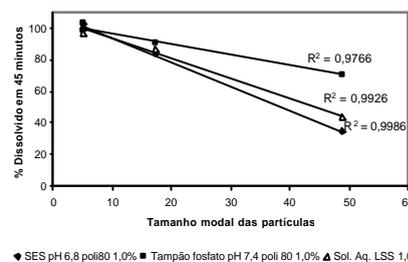


Figura 2. Correlação entre a NMS dissolvida após 45 min, em 3 meios a 50 rpm, e o tamanho de partícula do fármaco expresso como diâmetro modal.

Conclusões

O meio mais promissor para avaliar a dissolução de suspensões de NMS foi SES pH 6,8 com poli 80 1,0% (p/V), uma vez que mostrou melhor poder discriminatório para os diferentes produtos estudados, apresenta pH na faixa recomendada e possui baixa concentração de tensoativo não-iônico.

Agradecimentos

LabCQ - UFRJ, Capes.

¹¹ Siewert, M.; Dressman, J.; Brown, C. K.; Shah, V. P. FIP/AAPS Guidelines to dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms. AAPS PharmSciTech, 2003, 4 (1), 7.