

RODRIGO MOTA GARRIDO

EXTRAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA EM FÁRMACOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis, como requisito do Curso de Graduação em Química Industrial.

Orientador: Dr. Idécio Nogueira

Área de Concentração: Química

Assis

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

GARRIDO, Rodrigo Mota

Extração e Quantificação de Nimesulida em Fármacos / Rodrigo Mota Garrido.
Fundação Educacional do Município de Assis – FEMA – Assis, 2013.

38p.

Orientador: Dr. Idécio Nogueira.

Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis –
IMESA.

1. Nimesulida. 2. Controle de Qualidade. 3. Métodos de Determinação.

CDD: 660

Biblioteca da FEMA

EXTRAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA EM FÁRMACOS

RODRIGO MOTA GARRIDO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis, como requisito do Curso de Graduação, analisado pela seguinte comissão examinadora:

Orientador: Dr. Idécio Nogueira

Analisadora: Ms. Patrícia Cavani Martins de Mello

Assis
2013

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles que acreditaram em minha capacidade; em especial aos meus pais, Onofre e Maria Lúcia; e meu irmão Raphael.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus por tem me dado sabedoria e iluminado o meu caminho durante a realização desse trabalho de conclusão de curso, e ao professor Idécio, pela orientação.

Aos familiares, à minha mãe Maria Lúcia e meu pai Onofre que sempre me apoiaram e incentivaram durante todo o curso. Agradeço também ao meu irmão Raphael que sempre esteve ao meu lado me auxiliando.

Aos amigos, Dyonathan, Rafaela, Eduardo, Aline e Natan que durante toda a faculdade me apoiaram e ajudaram nas minhas dificuldades e aos colegas de sala.

Quieres es poder.

Alberto Contador
(1982)

RESUMO

A nimesulida faz parte da classe de medicamentos mais indicados no mundo todo para tratamento de dor e inflamações, além de serem os mais utilizados na automedicação. A nimesulida é diferente do demais AINEs, classe de inibidores seletivos, por apresentar caráter ácido devido à presença do grupo sulfonamida, tendo assim alta atividade antiinflamatória, antipirética e analgésica, baixa toxicidade, moderado incidente gástrico e alto índice terapêutico. Assim este trabalho tem como objetivo quantificar o teor de nimesulida em diversas marcas comerciais do Brasil. Na construção da curva analítica, foram preparadas diferentes soluções, de seis concentrações, a partir da solução padrão de nimesulida 1mg/mL. Para preparar estas soluções foram pipetados diferentes volumes com a solução padrão de nimesulida 1mg/mL (0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3mL) e aos volumes dos balões foram adicionadas alíquotas de 50 ml de água deionizada completado com metanol. Foram realizadas leituras espectrofotométricas em comprimento de onda entre a faixa de 200 a 750nm das soluções padrão, sendo o pico máximo em 295nm. Para a determinação de nimesulida em formulações farmacêuticas, as amostras foram preparadas da seguinte forma, os comprimidos de um mesmo lote da amostra comercial foram pesados em balança analítica para a determinação da massa do comprimido. Os comprimidos foram então macerados em cadinho com auxílio de pistilo até a obtenção de um pó fino e homogêneo. Uma massa igual a 10mg do fármaco foi pesada em um béquer de 100mL e dissolvido com metanol. A seguir esta solução foi levada à lavadora ultrassônica por um período de 10 minutos. Depois esta solução foi transferida para um balão volumétrico de 100mL e o volume completado com água deionizada. Então foi filtrada em filtro de papel Whatman nº 40 e foram realizadas leituras espectrofotométricas em comprimento de onda de 200 a 750nm, utilizando metanol e água (50:50) como branco. Dos resultados obtidos, verificou-se que nenhuma das amostras comerciais apresentou o valor esperado, utilizando a metodologia analítica aqui empregada. Este trabalho cita ainda como a nimesulida pode ser explorado como um tema interdisciplinar no ensino médio.

Palavras chave: Nimesulida; Fármacos; Métodos de Determinação.

ABSTRACT

Nimesulide is part of the class of drugs most recommended worldwide for the treatment of pain and inflammation, in addition to being the most widely used in self-medication. Nimesulide is different from other NSAIDs, selective inhibitors of class by presenting acidic character due to the presence of the sulfonamide group, thus having high anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity, low toxicity, moderate incident gastric and high therapeutic index. So this paper aims to quantify the amount of nimesulide in Various trademarks of Brazil. In the analytical curve, different solutions were prepared from six concentrations from the standard solution of nimesulide 1mg/mL. To prepare these solutions were pipetted volumes with different standard solution 1mg/mL Nimesulide (0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3 ml) and the volume of the balloons were added 50 ml aliquots of deionized water supplemented with methanol. Spectrophotometric readings were taken in the wavelength range between 200 and 750nm standard solutions, and the peak at 295nm. For determination of nimesulide in pharmaceutical formulations, samples were prepared in the following manner, tablets of the same batch of the commercial sample was weighed on an analytical balance to determine the weight of the tablet. The tablets were then macerated in a furnace with the aid of a pestle to obtain a fine and homogeneous powder. A mass equal to 10 mg of drug was weighed into a beaker and dissolved with 100 mL methanol. The following is the solution was brought to ultrasonic washer for a period of 10 minutes. After this solution was transferred to a 100 mL volumetric flask and the volume completed with deionized water. Then it was filtered through Whatman filter paper No. 40 and spectrophotometer readings were performed at a wavelength of 200 to 750nm, using methanol and water (50:50) as a blank. From the results obtained, it was found that none of the commercial samples showed the expected value using the analytical methodology used. This paper also cites as nimesulide can be exploited as an interdisciplinary topic in high school.

Keywords: Nimesulide, Drugs, Methods of Determination.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Estrutura química da nimesulida	16
Figura 2 –	Síntese da nimesulida	17
Figura 3 –	Produção de prostanóides (prostaglandinas e tromboxanos) a partir do metabolismo do ácido aracdônico.....	19
Figura 4 –	Metabolização da nimesulida.....	21
Figura 5 –	Metabólitos da nimesulida encontrados na urina.....	22
Figura 6 –	Identificação dos grupos funcionais da nimesulida.....	25
Figura 7 –	Momentos dipolares da água.....	26
Figura 8 –	Dissolução da solução padrão de nimesulida.....	31
Figura 9 –	Soluções padrões de nimesulida.....	32
Figura 10 –	Curva de calibração da determinação de nimesulida em fármacos.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Formulações farmacêuticas analisadas.....	28
Tabela 2 –	Concentrações e absorbâncias da curva de calibração.....	32
Tabela 3 –	Valores de absorbância e concentração de nimesulida nas soluções das amostras comerciais	33
Tabela 4 –	Resultados obtidos nas análises dos fármacos.....	34

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	NIMESULIDA.....	15
2.1	HISTÓRICO	15
2.2	PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	16
2.3	PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS	18
2.3.1	Farmacologia Clínica	18
2.3.2	Farmacocinética	20
2.3.3	Posologia	22
2.3.4	Uso Terapêutico	22
2.3.5	Toxicologia e Reações Adversas	23
3.	NIMESULIDA: UM TEMA PARA APLICAÇÃO NO ENSINO MÉDIO	24
3.1	FUNÇÕES ORGÂNICAS.....	25
3.2	POLARIDADE E SOLUBILIDADE	26
4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
4.1	AMOSTRAGEM.....	28
4.2	MATERIAIS E REAGENTES	28
4.3	EQUIPAMENTOS	29
4.4	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	29
4.4.1	Preparo das Soluções	29
4.4.1.1	Solução padrão de nimesulida 1 mg/mL.....	29
4.4.2	Construção da Curva Analítica	29
4.4.3	Determinação do Nimesulida nos Fármacos	30
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
6.	CONCLUSÃO.....	35
	REFERÊNCIAS	36

1. INTRODUÇÃO

A nimesulida (N-(4-nitro-2-fenoxifenil) metanossulfonamida) é um anti-inflamatório não esteróide (AINE), que inibe a ação da enzima ciclooxigenase (MORAIS; ARAÚJO; PEREIRA, 2009, p.1). Este fármaco é um pó amarelo pálido, cristalino, levemente untuoso ao tato, inodoro, não higroscópico. Praticamente insolúvel em água (ANVISA, 2003).

Segundo Fernades Lenz (2009, p.1) “a nimesulida é um AINE da classe das sulfonamidas, pois tem um radical sulfonamida no lugar do radical carboxila, apresenta potentes características anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas”.

O mecanismo de ação da nimesulida tem a função de inibir a enzima ciclooxigenase, decorrente da interação do grupo sulfonamida da molécula com um resíduo de arginina em uma cavidade hidrofílica da enzima. (MORAIS; ARAÚJO; PEREIRA, 2009).

A nimesulida faz parte da classe de medicamentos mais indicados no mundo todo para tratamento de dor e inflamações, além de serem os mais utilizados na automedicação. Foi desenvolvida por George Moore e seus colaboradores na indústria farmacêutica Riker, por volta de 1975, e por consequência a descoberta da ciclo-oxigenase e a importância das prostaglandinas na inflamação e na dor. (LENZ, 2009, p.31).

A dose máxima diária de nimesulida deve ser de 100 mg, duas vezes ao dia administrados por via oral. (ROLIM, 2001).

Os efeitos colaterais decorrentes do uso oral da nimesulida é a toxicidade hepática, renal e gastrintestinal, sendo o maior dano causado pelo medicamento à severa necrose hepatocelular. (LENZ, 2009, p.25-32).

Neste contexto, este trabalho teve como objetivo quantificar o teor de nimesulida em algumas marcas comerciais do Brasil, conferindo se o teor descrito nas embalagens condiz com o valor analisado, apresentando assim um método que poderá ser

utilizado para verificar se as indústrias farmacêuticas seguem as normas estabelecidas.

2. NIMESULIDA

A nimesulida é um fármaco utilizado para o alívio sintomático da dor e inflamação. (ANDRADE *et al.*, 2010, p.1). Este fármaco é uma potente droga antiinflamatória não-esteróide (AINE), inibidor seletivo da ciclooxigenase-2 (COX-2) e possui propriedades antiinflamatória, antipirética e analgésica. (PINTO, 2009, p.19).

A nimesulida é comercializada nas seguintes formas farmacêuticas: comprimido, comprimido dispersível, cápsulas manipuladas, suspensão oral, granulado, gotas e supositórios. (ANDRADE *et al.*, 2010, p.1).

2.1 HISTÓRICO

Em 1975, a nimesulida foi desenvolvida por Dr. George Moore e seus colaboradores nos laboratórios na indústria farmacêutica Riker (posteriormente adquirida pela 3M Co.) e por consequência a descoberta da ciclo-oxigenase e a importância das prostaglandinas na inflamação e na dor.

Este estudo teve a base racional de que os radicais livres eram fatores críticos nas doenças inflamatórias crônicas e com sua remoção destes radicais poderia haver novas atividades anti-inflamatórias no controle das inflamações. (www.ff.up.pt, 2013).

O nome químico N-(4-nitro-2-fenoxifenil) metanossulfonamida, foi à base do nome genérico do fármaco, ou seja, nimesulida.

Assim em 1980, foi licenciada pela companhia de saúde Helsinn Healthcare S/A, que investiu em mais pesquisas para que servissem de base para investigações polivalentes que permitiu o registro e comercialização mundial desse fármaco. (LENZ, 2009, p.31).

Atualmente é comercializada no mundo inteiro, em mais de 50 países, incluindo a União Européia, América Central e do Sul além da Ásia.

2.2 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

A nimesulida tem o nome químico de N-(4-nitro-2-fenoxifenil) metanossulfonamida. (BUDAVARI, 1989)

A fórmula estrutural da nimesulida está representada na figura 1.



Figura 1 - Fórmula estrutural da nimesulida (In: ANVISA, 2003).

A fórmula química da nimesulida é C₁₃H₁₂N₂O₅S, seu peso molecular é de 308,31 g/mol. A faixa de fusão é entre 143 e 144,5°C. O fármaco é considerado um ácido fraco, pois seu pKa varia entre 6,5.

A substância apresenta-se na forma de pó amarelo pálido, cristalino, levemente untuoso ao tato, inodoro e não higroscópico.

Facilmente solúvel em etanol e metanol, muito solúvel em acetona, clorofórmio, acetonitrila e dimetilformamida. É solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos e insolúvel em água e em soluções ácidas.

A nimesulida é considerada no sistema de classificação biofarmacêutica com baixa solubilidade e alta permeabilidade, sendo classificado no grupo 2. (VOLPATO, 2002, p. 1).

A nimesulida pode ser obtida por três maneiras diferentes sendo a primeira por nitração do 2-fenoximetanosulfonânido com adição de ácido nítrico em ácido acético, a segunda forma por condensação de 2-fenoxi-4-nitroanilina com adição de cloreto de metanossulfonilo em piridina e a terceira forma por condensação de 2-bromo-4-nitrometanosulfonânido com adição de fenol por meio de hidróxido de potássio e piridina em benzeno. (www.chemdrug.com, 2013).

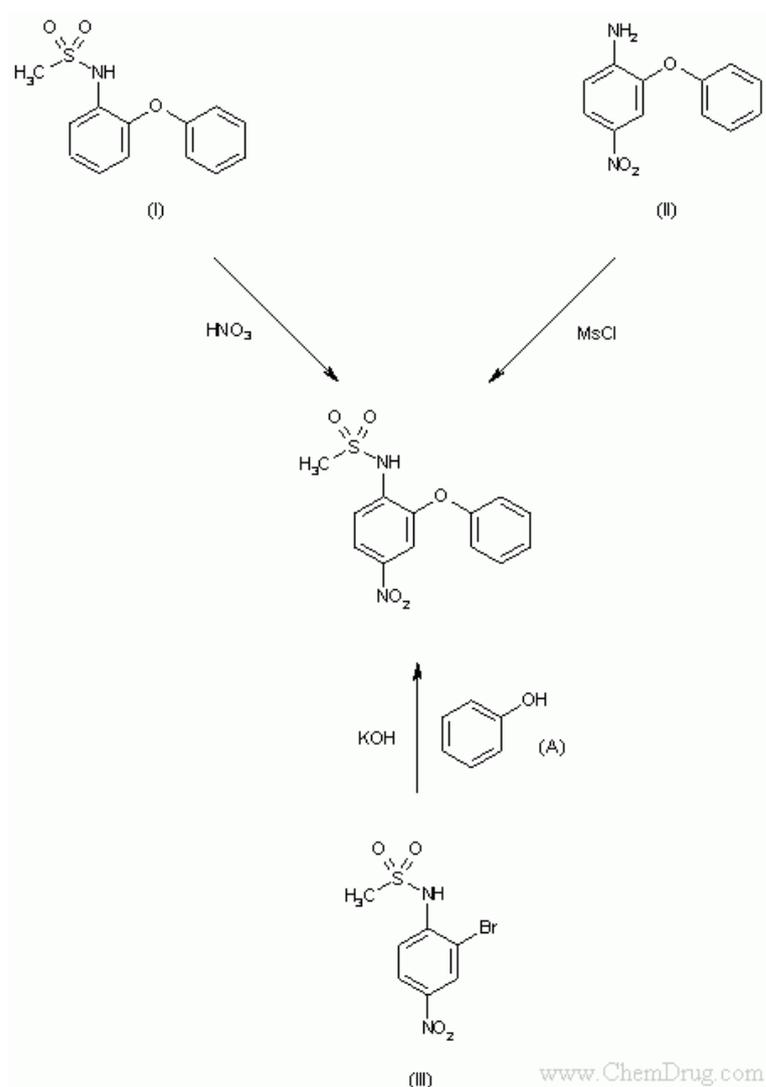


Figura 2 – Síntese da nimesulida (In: www.chemdrug.com, 2013).

Quanto à absorção no ultravioleta, o pico de máxima absorção no ultravioleta está em 295 nm com valores de absorbância próximos de 0,510. (ANVISA, 2003, p.122).

2.3 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

A nimesulida é diferente do demais AINEs, classe de inibidores seletivos, por apresentar caráter ácido devido à presença do grupo sulfonamida, tendo assim alta atividade antiinflamatória, antipirética e analgésica, baixa toxicidade, moderado incidente gástrico e alto índice terapêutico. (PINTO, 2009, p.17).

Com o objetivo do controle da dor e da inflamação, pesquisas foram realizadas e em 1899 o ácido acetilsalicílico foi utilizado na medicina, abrindo assim um novo campo de combate dor surgindo então vários medicamentos com ação farmacológica dentre eles os AINE's.

A ação antiinflamatória ocorre devido a inibição de síntese de prostaglandinas, efetuando a inativação das cicloxigenase constitutiva (COX-1) e induzível (COX-2) sendo a primeira responsável por efeitos fisiológicos das prostaglandinas em sítios gástricos e renais, já a segunda surge em locais inflamatórios reduzindo os danos adversos.

A nimesulida tem um grau de inibição preferencial à COX-2 garantindo a eficácia e segurança comparada a outros AINEs e ação muito pequena em relação a COX-1 diminuindo assim o risco de lesões gastroduodenais. (PINTO, 2009, p.16).

2.3.1 Farmacologia Clínica

A nimesulida é classificada como antiinflamatório não esteroideal (AINEs), apresenta atividade analgésica, antipéptica e antiinflamatório, que se diferencia dos outros compostos dessa categoria pelo fato de apresentar um radical sulfonamida no lugar de um radical carboxílico.

Assim a nimesulida inibe a enzima cicloxigenase-2, diminuindo a síntese de prostaglandinas ligadas com a inflamação, ou seja, os derivados sulfonanilídicos reduzem a produção de radicais livres, que são substâncias extremamente prejudiciais para a integridade da membrana celular em processos de inflamações e condições patológicas. Então a nimesulida agirá como limpador dos radicais superóxidos produzidos no processo de oxidação enzimática do ácido araquidônico. (ROLIM, 2001).

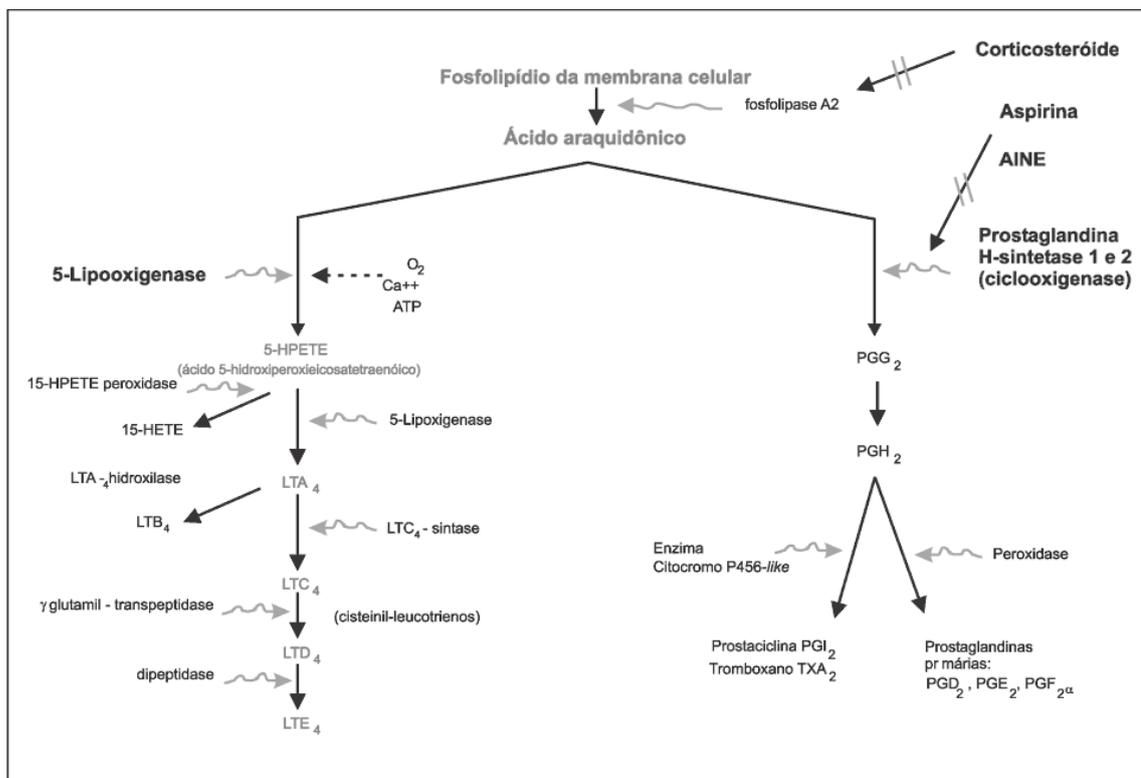


Figura 1. Biossíntese de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos a partir do ácido araquidônico (Moneret-Vautrin, 2000)

Figura 3 – Produção de prostanóides (prostaglandinas e tromboxanos) a partir do metabolismo do ácido araquidônico (In: MONERET-VAUTRIN, 2000)

A nimesulida inibe a via COX do metabolismo do ácido araquidônico, ocorrendo um desvio para via da 5-Lipooxigenase. Em decorrência ocorre redução na produção de prostaglandina antiinflamatória PGE_2 . Devido à expressão aumentada da LTC_4 sintase ocorre um aumento na formação de cisteinil-leucotrieno, responsáveis pela exacerbação da inflamação.

2.3.2 Farmacocinética

É administrada por via oral e rapidamente absorvida no trato intestinal, sendo que atinge picos de concentrações plasmáticas entre 1,5 a 2,5 horas. (ROLIM, 2001). No plasma, a concentração terapêutica está na faixa de 3 a 4 mg/L no adulto.

O tempo de meia-vida plasmática da nimesulida varia entre 3 a 4 horas, entretanto sua ação varia entre 8 a 12 horas (PINTO, 2009). A ligação da nimesulida as proteínas plasmáticas é maior que 90% principalmente a albumina sérica humana, caso sua concentração seja maior que sua capacidade de fixação, poderá ocorrer um aumento do fármaco livre e por consequência aumento dos efeitos colaterais (LENZ, 2009).

Alguns estudos mostram que os valores de V_z/F (estimativa do volume de distribuição na fase pós-distribuição) variam entre 0,18-0,39 L/kg, evidenciando que a nimesulida não se pode acumular nos tecidos.

A nimesulida é metabolizada pelo fígado e tem como metabólito principal a hidroxinimesulida, farmacológica ativa, sua metabolização hepática ocorre por três vias principais, clivagem da molécula no éter de articulação, redução do grupo nitro (NO_2) para grupo amina (NH_2), e hidroxilação do anel fenóxi, outros metabólitos por hidroxilações e reduções simultâneas, acetilação do grupo amina e conjugação, no entanto uma pequena fração do fármaco é excretada pela urina de forma inalterada. (LENZ, 2009).

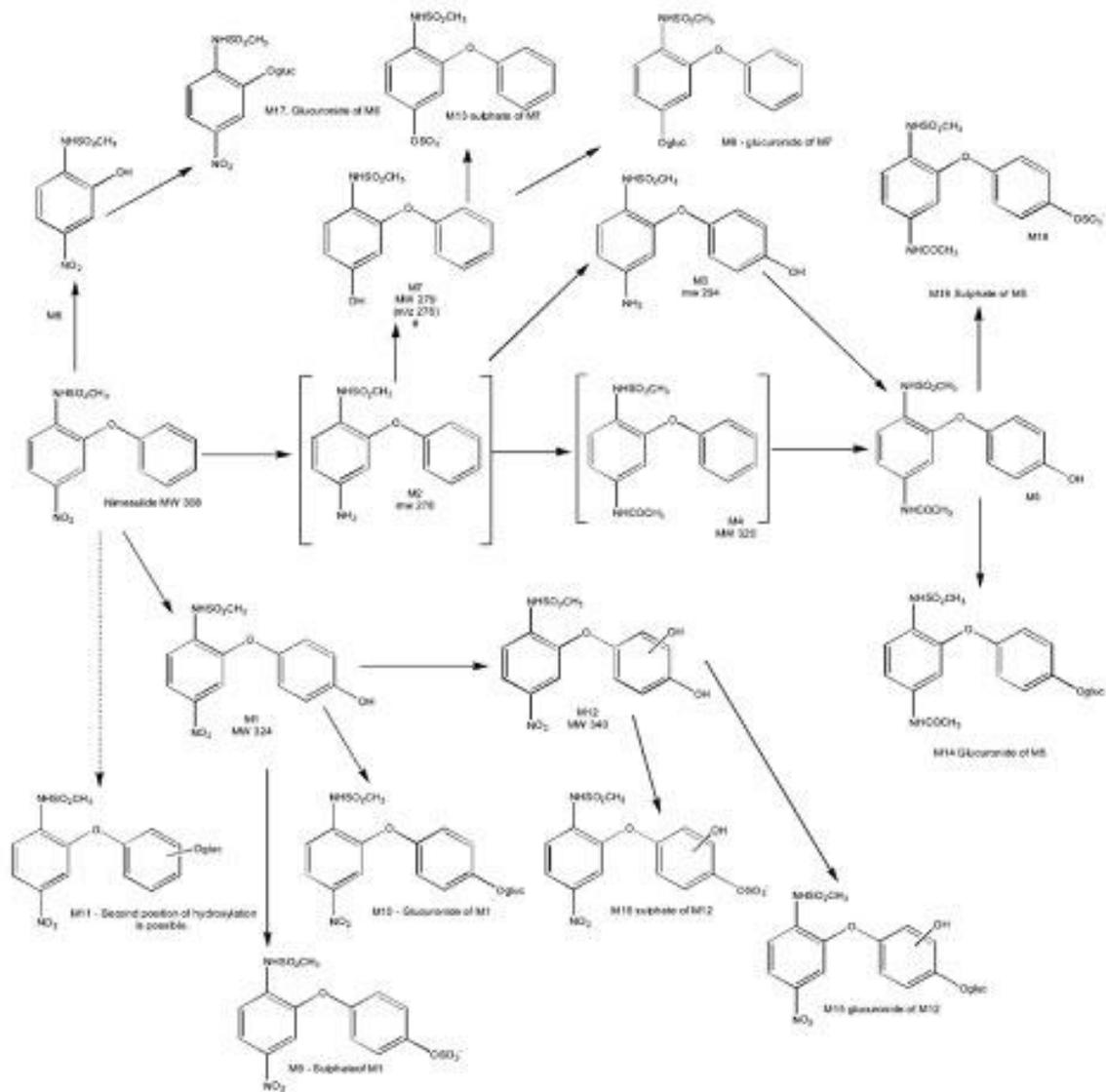


Figura 4 – Metabolização da nimesulida (In: www.ff.up.pt, 2011).

Sua eliminação é feita predominantemente pelas fezes (70%) e pela urina (23%) (PINTO, 2009), não provocando acúmulos mesmo por administrações contínuas, além de ter uma boa tolerância sistemática e gastrointestinal. (ROLIM, 2001).

Apenas os metabólitos M1 e M5 são encontrados nas fezes e na urina sendo essas porcentagens representadas por 6 a 8% e 1 a 3%, respectivamente demonstrando que a nimesulida é bem metabolizada.

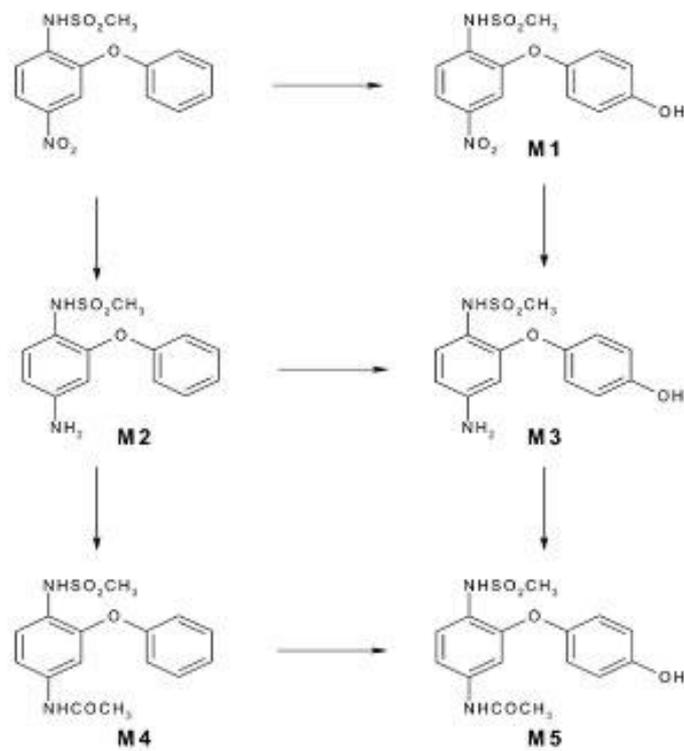


Figura 5 – Metabólitos da nimesulida encontrados na urina (In: www.ff.up.pt, 2013).

2.3.3 Posologia

Esse fármaco é bem tolerado quando ministrado na dose correta, que é comprimidos de 50 mg ou 100 mg duas vezes ao dia, podendo atingir até 200mg, duas vezes ao dia (ROLIM, 2001, p. 7).

2.3.4 Uso Terapêutico

A nimesulida apresenta propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas, sendo indicado para o tratamento da dor aguda, tratamento sintomático da osteoartrose em fase álgica e dismenorreia primária (www.ff.up.pt, 2011).

2.3.5 Toxicologia e Reações Adversas

A nimesulida apesar de ter uma ação analgésica e antiinflamatória têm alguns efeitos indesejáveis, por ser um inibidor de cicloxigenases, também pode inibir radicais de oxigênio e na produção e liberação de ácido hipocloroso em neutrófilos, mas sem modificar suas ações. Apesar disso tem maior eficácia quando comparada com diclofenaco e naproxeno. (PINTO, 2009).

Quanto há toxicidade hepática e renal a nimesulida apresenta um nível baixo, sendo que apenas uma pequena porcentagem apresentam aumentos de fosfatase alcalina e elevação das taxas transaminases e pequeno aumento do THG (glicoproteína). (ROLIM, 2001).

Testes realizados utilizando nimesulida e constatou-se DL_{50} de 324 mg/kg em ratos por via oral. (BUDAVARI, 1989).

Os efeitos mais comuns são no trato gastrintestinal, tais como náuseas, dor abdominal, diarreia e vômitos. Efeitos dermatológicos: ocorrência de rash cutâneo, prurido e urticária. Efeitos no sistema nervoso: cefaleia, sonolência, tonturas e vertigens. Efeitos hematológicos: eosinofilia, anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia (ROLIM, 2001, p. 39).

3. NIMESULIDA: UM TEMA PARA APLICAÇÃO NO ENSINO MÉDIO

Muitas vezes na prática docente, alunos fazem o questionamento do por que de estudar química, pelo fato desses futuros profissionais não fazerem o uso da química na maioria dos casos. E também os professores por não souberem explicar o verdadeiro sentido, pois nunca pensaram ou responderam de forma clara essa questão.

Mas o estudo da química tem o principal objetivo possibilitar o homem ter uma visão crítica do mundo, podendo analisar, compreender e utilizar esses conhecimentos na área química para expressar opiniões de fatos que ocorrem no mundo.

Assim os ensinamentos aprendidos em sala de aula como nomes e fórmulas de compostos químicos serem relacionados com conceitos da dia-a-dia. (CARDOSO, COLINVAUX, 2000).

Por meio do estudo da área de química de fármacos é possível saber relacionar a estruturas químicas de suas moléculas com as influências causadas em nosso corpo, sabendo como esses fármacos agem.

Os medicamentos têm propriedades de minimizar a sensação de dor, induzindo a calma e fim da depressão. Entretanto outros causam sentimento de euforia, podendo levar até a dependência, sendo os responsáveis por estes sintomas no organismo os seguintes princípios ativos, carbono (C), hidrogênio (H), e oxigênio (O).

A química orgânica está relacionada diretamente com a nossa vida, mas mesmo assim a maioria dos professores têm dificuldades de expressar os conteúdos curriculares dessas disciplinas em sala de aula. Então uma forma de despertar o interesse nos vários níveis do aprendizado é a utilização da parte de experimentação contribuindo para um caráter motivador, lúdico e relacionado com a questão visual, possibilitando o aumento da capacidade de aprendizagem dos

alunos pelos fatos de estarem envolvidos com o tema em estudo não só na forma escrita, mas também experimentalmente. (PAZINATO *et al.*, 2012, p.21).

5.1 FUNÇÕES ORGÂNICAS

Os medicamentos são compostos constituídos por várias substâncias químicas que têm variadas funções orgânicas, definidas por um conjunto de substâncias que possuem sítios reativos com propriedades químicas semelhantes e cada função orgânica é composto por um átomo ou grupo de átomos que caracterizam sua função, estes são chamados de grupos funcionais. (PAZINATO *et al.*, 2012, p.22).

A molécula de nimesulida pode ser utilizada para exemplificar as funções orgânicas, visto que nele estão presentes as funções éter e amina. A figura representa e identifica estas funções na molécula do fármaco.

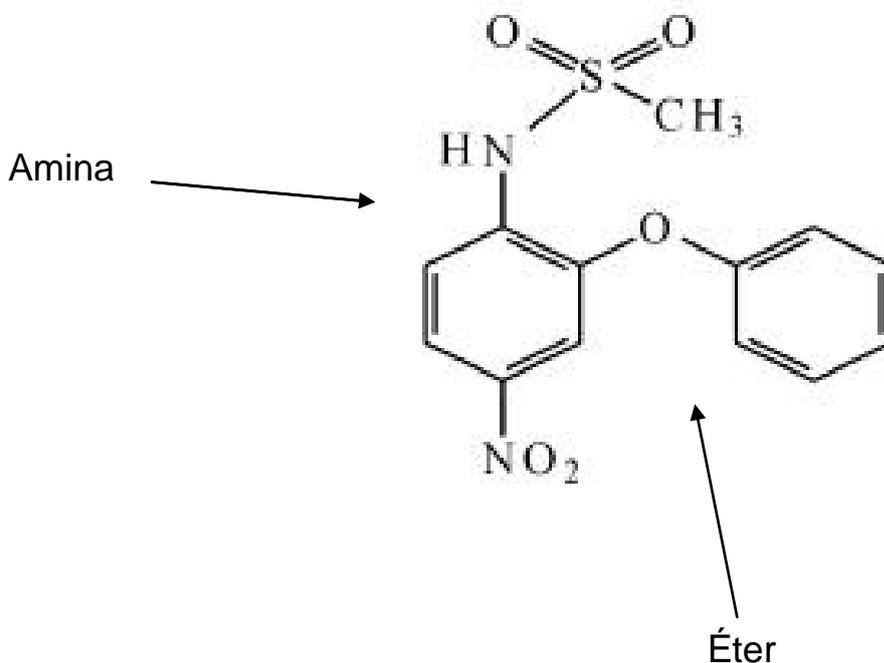


Figura 6 – Identificação dos grupos funcionais da nimesulida (In: ANVISA, 2003).

Através desse exemplo utilizado para demonstrar as funções orgânicas podemos citar outros compostos. O hidrocarboneto é constituído por compostos que apresentam na sua estrutura apenas átomos de carbono (C) e hidrogênio (H) sendo divididos em grupos conforme o tipo de ligação que apresentam os hidrocarbonetos que têm ligação simples são os alcanos, os que têm dupla ligação os alcenos e os com tripla ligação os alcinos. (PERUZO; CANTO, 2005).

5.2 POLARIDADE E SOLUBILIDADE

A nimesulida pode ser utilizada para explicar a polaridade das moléculas pelo fato de ser uma substância apolar, ou seja, não é solúvel em água que é uma substância polar.

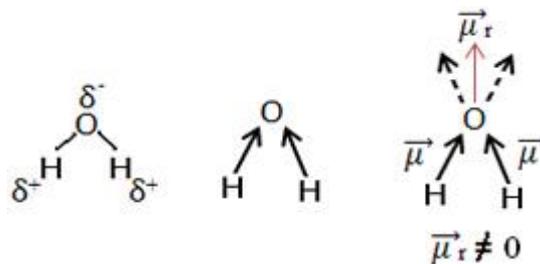


Figura 7 – Momentos dipolares da água (In: www.alunosonline.com.br).

A água apresenta duas ligações polares já que o oxigênio é mais eletronegativo que o hidrogênio, assim os vetores não se cancelam $\mu_r \neq 0$, ou seja, uma substância polar. Sendo que a polaridade de uma molécula com mais de dois átomos é expressa pelo vetor momento de dipolo resultante (μ_r), se for nulo, ou igual o zero é apolar, caso contrário, polar.

Assim uma substância se torna mais solúvel quando apresenta a maior polaridade, exemplo disso são a água e o álcool que se misturam formando uma mistura homogênea, pois são substâncias polares, ou seja, semelhantes dissolvem semelhantes. Diferente do que ocorre com a água e a gasolina, já que a gasolina é

uma substância apolar formando uma mistura heterogênea. (PERUZO; CANTO, 2005).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 AMOSTRAGEM

Diversos lotes comerciais de medicamentos contendo nimesulida, dentro de seus prazos de validade, foram adquiridos em farmácias locais da cidade de Cândido Mota e Assis. Sendo o critério utilizado na amostragem foi analisar as marcas mais comumente encontradas nas farmácias. A Tabela 1 traz a relação de medicamentos analisados.

Amostras Comerciais	Conteúdo Nominal (mg/comprimido)
A	100
B	100

Tabela 1 – Formulações farmacêuticas analisadas

4.2 MATERIAIS E REAGENTES

- Nimesulida 100% 1 mg/ml.
- Espátula.
- Béquer.
- Água deionizada.
- Álcool Metílico (Metanol) UV/HPLC. (Dinâmica)
- Balão volumétrico 100mL.
- Pipeta volumétrica 1ml, 2ml, 3ml, 5ml e 50mL.
- Pipeta graduada de 2ml e 5ml.
- Funil.

- Cadinho.
- Pistilo.
- Filtro de Papel Whatman nº40.

4.3 EQUIPAMENTOS

- Balança analítica, (Marte, AY 220).
- Lavadora Ultrassônica Digital (Kondortech, CD-4860).
- Espectrofotômetro, (Femto, Cirrus 80).

4.4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.4.1 Preparo das Soluções

4.4.1.1 - Solução padrão de nimesulida 1mg/mL

Em um béquer de 50mL pesou-se aproximadamente 0,100g de nimesulida. Em seguida adicionou-se metanol para dissolver o soluto e a solução foi transferida para um balão volumétrico de 100mL, completando-se o volume com metanol.

4.4.2 Construção da Curva Analítica

Na construção da curva analítica, foram preparadas diferentes soluções, de seis concentrações, a partir da solução padrão de nimesulida 1mg/mL. Para preparar estas soluções foram pipetados diferentes volumes com a solução padrão de nimesulida 1mg/mL (0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3mL) e aos volumes dos balões foram adicionadas alíquotas de 50 ml de água deionizada completado com metanol.

Foram tirados espectros de varredura no comprimento de onda na faixa de 200 a 750nm das soluções padrão, sendo o pico máximo em 295nm.

4.4.3 Determinação de Nimesulida nos Fármacos

Para a determinação de nimesulida em formulações farmacêuticas, as amostras foram preparadas da seguinte forma: os comprimidos de um mesmo lote da amostra comercial foram pesados em balança analítica para a determinação da massa do comprimido. Os comprimidos foram então macerados em cadinho com auxílio de pistilo até a obtenção de um pó fino e homogêneo. Uma massa igual a 10mg do fármaco foi pesada em um béquer de 100mL e dissolvido com metanol. A seguir esta solução foi levada à lavadora ultrassônica por um período de 10 minutos. Depois esta solução foi transferida para um balão volumétrico de 100mL e o volume completado com água deionizada. Então foi filtrada em filtro de papel Whatman nº 40 e foram realizadas leituras espectrofotométricas em comprimento de onda de 200 a 750nm, utilizando metanol e água (50:50) como branco.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A metodologia para determinação de nimesulida nos fármacos foi realizada seguindo KIRTAWADE *et al* (2010). Nesta metodologia utiliza-se o método espectrofotométrico com absorção na região ultravioleta, sendo uma técnica relativamente barata e de grande confiabilidade e precisão para determinação de nimesulida. O método empregado baseia-se na dissolução da nimesulida em metanol e água deionizada, cuja intensidade é condizente à concentração de nimesulida. (Figura 8).



Figura 8 – Dissolução da solução padrão de nimesulida

Para determinar a concentração de nimesulida nos medicamentos foi feita a curva de calibração com concentrações padrões do fármaco (Figura 9), sendo construída baseada na análise de regressão linear de absorbância versus concentração. Os valores das concentrações e as absorbâncias da curva de calibração estão apresentados na tabela 2.



Figura 9 – Soluções padrões de nimesulida.

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbância (295 nm)
5	0,085
10	0,163
15	0,307
20	0,441
25	0,597
30	0,706

Tabela 2 – Concentrações e absorvâncias da curva de calibração.

A curva de calibração está representada na figura 10. As respostas lineares foram exibidas no intervalo de 5,0 a 30,0 $\mu\text{g/mL}$ para nimesulida.

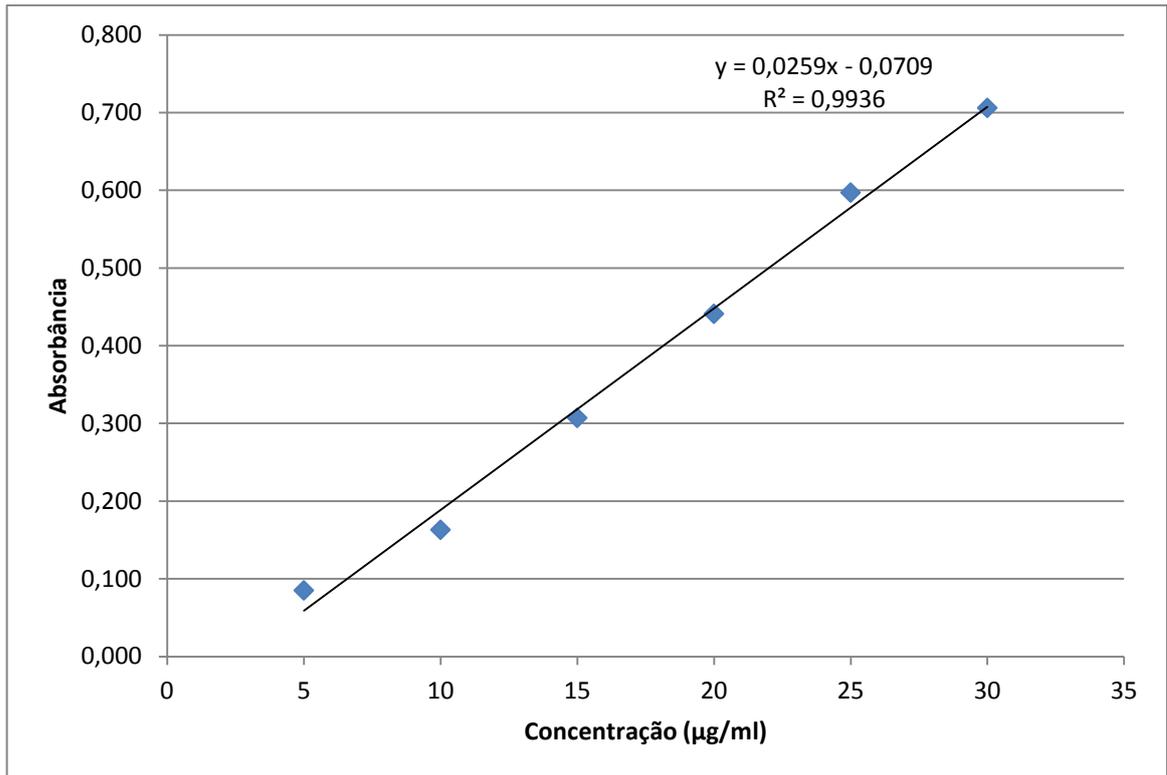


Figura 10 – Curva de calibração da determinação de nimesulida em fármacos.

O R^2 é 0,9936, a faixa de trabalho é de 5-30µg/mL, todos esses parâmetros foram obtidos a partir da curva de calibração e estão adequados ao trabalho.

Os valores das absorbâncias e concentrações de nimesulida nas soluções das amostras de medicamentos comerciais em estudo estão apresentados na tabela 3.

Amostra	Abs. 295 nm	Concentração de nimesulida (µg/mL)
A	0,505	22,2355
	0,518	22,7375
B	0,522	22,8919
	0,507	22,3127

Tabela 3 – Valores de absorbância e concentração de nimesulida nas soluções das amostras do fármaco

Assim a partir da concentração final de nimesulida realizaram-se os seguintes cálculos para determinar a concentração por comprimido:

22,2355ug de nimesulida → 1 mL de solução

X_A de nimesulida → 100 ml de solução (volume do balão).

$X_A = 2223,55$ ug de nimesulida

2,22355mg de nimesulida → 0,0100g de comprimido

Y_A de nimesulida → 0,4004g de comprimido (massa média de uma unidade)

$Y_A = 89,03$ mg de nimesulida / comprimido

Os valores das concentrações de nimesulida por comprimido das amostras de medicamentos comerciais está apresentado na tabela 4.

Amostras Comerciais	Conteúdo Encontrado (mg/comprimido)
A	89,03
	91,04
B	91,77
	89,45

Tabela 4 – Resultados obtidos nas análises dos fármacos.

Segundo ANVISA (2003), a quantidade declarada de nimesulida deve contêm no mínimo 95 % e no máximo 105%. Dos resultados obtidos, verificou-se que nenhuma das amostras comerciais apresentou o valor esperado, utilizando a metodologia analítica aqui empregada. No trabalho de KIRTAWADE *et al* (2010) foram obtidos resultados mais próximos das 100mg por comprimido.

6. CONCLUSÃO

As quantidades de nimesulida encontrados nas amostras comerciais não condizem com as quantidades descritas nas embalagens.

O método proposto é simples, rápido e demonstra alta sensibilidade sendo adequado para a análise de nimesulida em formulações de produtos farmacêuticos sem qualquer interferência dos excipientes normalmente encontrados em preparações comerciais.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Carlos Eduardo O.; NOGUEIRA, Bárbara R.; NETO; Pedro L. A.; OLIVEIRA, Pâmella C. J. Desenvolvimento e Validação de Método Espectrofotométrico para Quantificação de Nimesulida em Cápsulas Manipuladas. In: XXIV ENCONTRO REGIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 2010. Viçosa. **Integração e Desafios da Química em Minas Gerais**.

ANVISA. **Nimesulida**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/arquivosscp39_mat_primanimesulida.pdf> PDF> Acesso em: 02 mai. 2012.

BUDAVARI, Susan; O'NEIL, Marydele J.; SMITH, Ann; HECKELMAN, Patricia E. **The Merck Index**. 11. ed. New Jersey: Editora Merck e CO, 1989.

CARDOSO, Sheila Pressentin; COLINVAUX, Dominique. Explorando a motivação para estudar química. **Química Nova na Escola**, nº. 2, dezembro, 2002, p.401.

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO. **Nimesulida**. Universidade do Porto. Disponível em: <<http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g3nimesulida/farmacci.htm>> . Acesso em: 04 jul. 2013.

HERINQUES, Cláudio Maierovitch Pessanha. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 150, 2003.

KIRTAWADE, R.; SALVE, P.; SEERVI, C.; KULKARNI, A.; DHABALE, P.; Simultaneous UV spectrophotometric method for estimation of paracetamol and nimesulida in tablet dosage form. **Journal of Chemtech Research**, v. 2, 2010, p. 818-821.

LENZ, Quéli Fernandes. **Determinação da Atividade Anti- Inflamatória e Antioxidante de Formulções Semissólidas Contendo Nanocápsulas de Nimesulida**. Trabalho de Conclusão de Curso (Mestrado em Nanociências) – Centro Universitário Franciscano. RS, Santa Maria. 2009.

MORAIS, André Luís Ruela; ARAÚJO, Magali Benjamim; PEREIRA, Gislaíne Ribeiro. Desenvolvimento e Validação de um Método Analítico Rápido por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência para Determinação de Nimesulida em Estudos de Liberação In Vitro. **Química Nova**, vol. 32, n. 1, 2009. p 165-168.

Nimesulida. Disponível em:
<http://www.chemdrug.com/databases/8_0_fndaxlbghhfdenc.html> Acesso em: 04 julho. 2013.

PAZINATO, Maurícius S.; BRAIBANTE, Hugo T. S.; BRAIBANTE, Mara E. F.; TREVISAN, Marcele C.; SILVA, Giocanna S. . Uma abordagem diferenciada para o ensino de funções orgânicas através de temática medicamentos. **Química Nova na Escola**, nº. 1, fevereiro, 2012, p. 21-25.

PERUZO, Tito Miragaia; CANTO, Eduardo Leite do. **Química**, v. único. 2ª ed São Paulo: Editora Moderna, 2002.

PINTO, Márcio Cardoso. **Desenvolvimento e Validação de Um Método Analítico Para Quantificação de Nimesulida no Plasma Humano Utilizando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência**. 2009. 61p. Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde - Universidade São Francisco – São Paulo, Bragança Paulista, 2009.

ROLIM, Clarice Madalena Bueno. **Bioequivalência de Comprimidos de Nimesulida do Mercado Nacional**. 2001. 210p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo – São Paulo, 2001.

SILVA, Regina Lengruher; VOLPATO, Nadia Maria. Meios Para Dissolução de Comprimidos de Nimesulida: Ação dos Tensoativos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 38, n. 2, 2002. p 163-172.

VICENTE, Gustavo Henrique Lourenço. **Desenvolvimento e Validação de um Método Analítico Para Determinação dos Fármacos Diclofenaco, Nimesulida e Paracetamol em Águas Superficiais da Cidade de São Carlos – SP**. 2011. 67p. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química de São Carlos – Universidade de São Paulo – São Paulo, São Carlos, 2011.