

**INFLUÊNCIA DOS PROCESSOS DE MISTURA DE PÓS NA PREPARAÇÃO MAGISTRAL DE CÁPSULAS DE NIMESULIDA DE 100MG**

Givanildo Gomes da SILVA<sup>1</sup>  
Marilza Pereira FARIA<sup>2</sup>  
Raiane Andrade de ASSIS<sup>3</sup>  
Walace Olímpio de OLIVEIRA<sup>4</sup>  
Carlos Alberto SILVA<sup>5</sup>

**Resumo**

A manipulação de medicamentos magistrais envolve processos de misturas utilizados em farmácias, sendo um dos fatores que comprometem a qualidade e eficácia do medicamento. Dentre esses medicamentos magistrais, destacam-se as cápsulas de Nimesulida 100mg, um fármaco anti-inflamatório, empregadas pelos usuários numa grande variedade de condições inflamatórias e dolorosas. A qualidade desses medicamentos é um importante parâmetro na avaliação da sua eficácia e segurança de uso. Assim, objetivamos avaliar variações de teor de Nimesulida obtido da mistura do fármaco e excipiente diante dos processos de mistura em sacos plásticos e misturador automático, bem de parâmetros da qualidade de cápsulas de Nimesulida de 100 mg obtidas a partir desses processos de mistura. Empregamos metodologia e especificações adotadas pela Farm. Bras. 5ª ed. (2010). Os resultados mostraram que o processo de mistura em sacos plásticos demonstrou de forma significativa ser mais eficiente que o do misturador automático, porém as cápsulas obtidas a partir do primeiro processo apresentaram maior variação de peso, porém em conformidade. O teor de fármacos dessas cápsulas se mostrou dentro das especificações preconizadas, com variações consideravelmente baixas, concordando assim com a baixa variação dos pesos médios. O ensaio de dissolução de cápsulas originadas dos dois processos de mistura cumpriu prontamente às especificações determinadas aos comprimidos do fármaco em questão, estando aptas a liberar do fármaco no sistema gastrointestinal da mesma forma que esses, podendo assim proporcionar aos usuários maior segurança do uso de cápsulas magistrais de Nimesulida de 100mg.

**Palavras-chaves:** Nimesulida. Cápsula. Excipiente. Controle de Qualidade.

**Abstract**

The manipulation of magistral medicines involves mixing processes used in pharmacies, being one of the factors that compromise the quality and effectiveness of the medicine. Among these masterful medications, Nimesulide 100mg capsules stand out, an anti-inflammatory drug, used by users in a wide variety of inflammatory and painful conditions. The quality of these drugs is an important parameter in the evaluation of their efficacy and safety of use. Thus, we aimed to evaluate variations in Nimesulide content obtained from the mixture of drug and excipient in the process of mixing in plastic bags and automatic mixer, as well as quality parameters of 100 mg Nimesulide capsules obtained from these mixing processes. We use the methodology and specifications adopted by Farm. Brazil 5th ed. (2010). The results showed that the mixing process in plastic bags was significantly more efficient than the automatic mixer, but the capsules obtained from the first process showed greater weight variation, but in compliance. The drug content of these capsules was within

<sup>1</sup> Graduando em Farmácia pela UNIVALE, e-mail: givanildog731@gmail.com.

<sup>2</sup> Graduanda em Farmácia pela UNIVALE, e-mail: marilza.faria@univale.br.

<sup>3</sup> Graduando em Farmácia pela UNIVALE, e-mail: raiane.assis@univale.br.

<sup>4</sup> Graduando em Farmácia pela UNIVALE e farmacêutico analista clínico da Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (Unimed), e-mail: walace.oliveira@unimedgv.com.br.

<sup>5</sup> Mestre em Ciências Biológicas: Fisiologia e Farmacologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e professor do curso de Farmácia e Estética e Cosmética da UNIVALE, e-mail: carlos.silva@univale.br.

the recommended specifications, with considerably low variations, thus agreeing with the low variation of the average weights. The dissolution test of capsules originated from the two mixing processes promptly complied with the specifications determined for the tablets of the drug in question, being able to release the drug in the gastrointestinal system in the same way as these, thus providing users with greater safety in the use of capsules. 100mg Nimesulide magisterials. lower variations, thus agreeing with the low variation of the middleweights. The capsules originated from two mixing processes dissolution test fulfilled quickly to certain specifications to drug tablets in question, being capable of releasing the drug in the gastrointestinal system the same way as these, and may thus provide users with greater safety capsules using compounding of Nimesulide 100mg.

**Keywords:** Capsule. Excipient. Quality

## **INTRODUÇÃO**

Desde os primórdios da civilização que povos autóctones usavam o conhecimento popular primitivo e não científico, encontrando alívio para suas feridas com o uso de óleos e unguentos de plantas medicinais e de óleos naturais divulgados por “raizeiros” ou “xamãs”, o que é chamado hoje de fitoterapia. Até os dias de hoje, com os fármacos contemporâneos desenvolvidos com o uso das tecnologias mais avançadas, a busca por tratamento e pela cura das doenças que afligem a humanidade moderna continua instigando a comunidade leiga e incentivando a comunidade científica. Na verdade, o uso de produtos de fonte natural como medicamento foi muito comum na antiguidade, período geralmente chamado de pré-científico, quando já se verificava a importância da utilização de substâncias botânicas na forma de óleos, tais como os óleos de oliva, gergelim, rícino, entre outros.

Todavia, com o desenvolvimento, na época, de vários processos de purificação e isolamento de compostos químicos, muitas novas substâncias químicas foram descobertas o que incentivou seu estudo e uso no tratamento de doenças, como pregado pela iatroquímica, fornecendo condições para o desenvolvimento de novos fármacos não naturais e da farmacologia. (NOGUEIRA; MONTANARI; DONNICI, 2009). Assim, as farmácias magistrais foram assumindo, um papel fundamental e cada vez mais presente na sociedade brasileira, proporcionam o acesso à formulação oficiais e personalizadas com alternativa ao cumprimento de esquemas terapêuticos. (BENETTI, 2010).

O medicamento magistral é todo aquele que cuja prescrição pormenoriza a composição, a forma farmacêutica e a posologia, e é preparado na farmácia por um profissional farmacêutico habilitado ou sob sua supervisão direta (BRASIL, 2010). Dentre as diferentes formas farmacêuticas magistrais, as cápsulas gelatinosas duras para uso oral são as mais utilizadas, por ser produzido de forma personalizada para atender as necessidades do usuário. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013), devendo ter qualidade.

A qualidade do medicamento final depende de fatores que compreendem desde sua aquisição, avaliando aspectos físico-químicos dos insumos, e determinantes no processo da manipulação, como a realização do peso do princípio ativo e excipientes, processo de mistura, encapsulação (RUIZ; CASTRO; SERPA, 2008; FERREIRA, 2011).

Os fármacos podem fazer parte de uma formulação combinada com um ou mais agentes medicinais, denominados excipientes farmacêuticos, que tem as funções de: solubilizar, suspender, espessar, diluir, emulsificar, estabilizar, conservar, colorir, favorecer e possibilitar a obtenção de formas farmacêuticas estáveis, eficazes e também atraentes. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013). Os componentes ativos e inativos devem ser misturados completamente para assegurar a uniformidade da mistura no preenchimento adequado das cápsulas. (FERREIRA, 2011).

Os processos de mistura utilizados em farmácias magistrais estão entre um dos fatores que comprometem a qualidade e eficácia do medicamento, pois objetiva conseguir-se um pó fino suficiente homogêneo em que, teoricamen-

te, cada partícula de um dos constituintes esteja junto as dos outros (PRISTA *et al.*, 2011). O processo de mistura gera uma quantidade volumosa de produto que, depois é subdividida em doses unitárias, sendo importante que cada uma delas contenha a quantidade ou a concentração correta de princípio ativo. (AULTON, 2005).

Misturadores mecânicos para pós, em pequena ou grande escala, por tombamento. A mistura por esse processo é completa, mas consome tempo, e são amplamente empregados na indústria (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013), mas também em escala magistral, podendo assim colaborar na melhoria da qualidade dos medicamentos de produção artesanal.

Os processos de mistura mais utilizados nas farmácias magistrais são pelo uso de sacos plásticos, misturadores automáticos e em gral de porcelana. (PRISTA *et al.*, 2003). Segundo Moreno e Abreu (2019), na prática farmacêutica prepondera o emprego da mistura em gral com espátula, agitação em sacos plásticos ou equipamentos misturadores difusionais.

Esses processos podem ser empregados na preparação de diversos fármacos, incluindo: antibióticos, hormônios, citostáticos, anti-hipertensivos, analgésicos e anti-inflamatórios. A Nimesulida é um fármaco analgésico, anti-piréticos e anti-inflamatório não esteroide (AINE), sendo um inibidor seletivo enzimático da ciclooxigenase-2 (COX-2) e é efetivo no tratamento de uma grande variedade de condições inflamatórias e dolorosas. (OMS, 2002). No sistema nervoso central, os efeitos adversos da Nimesulida mais comum são: sonolência, cefaleias, tonturas e vertigens. Quanto aos efeitos gastrointestinais, estes incluem náuseas, dor gástrica, dor abdominal, diarreia e hemorragias. (LARINI, 2007). Contudo, a Nimesulida é agravante em problemas hepáticos e diante de estudos realizados, nos quais mostram que seu uso pode causar colestase intra-hepática e até mesmo necrose hepática. (SOUSA; ARAÚJO NETO; PARTATA, 2016).

O ensaio de dissolução determina a porcentagem de princípio ativo liberado no meio de dissolução, dentro do período de tempo especificado na monografia do fármaco, e constitui um importante parâmetro da avaliação do comportamento de um medicamento, podendo influ-

ir diretamente na absorção e biodisponibilidade de fármacos (BRASIL, 2010), mensurados por ensaios físico-químicos de laboratório.

Os métodos analíticos servem para dosear o teor de fármacos em medicamentos e misturas de fármacos em excipientes, destacando-se os que utilizam a espectrofotometria, muito empregado em laboratórios químicos e clínicos, sobretudo em análise farmacêutica na identificação e doseamento de fármacos em medicamentos. O princípio da técnica permite mensurar a absorção quantitativa de um princípio a relação da quantidade de luz (visível ou ultravioleta) absorvida e a concentração da substância presente (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002; BRASIL, 2010). Com os valores obtidos de absorbância consegue-se determinar o teor de princípio ativo presente por meio da Lei de Lambert-Beer, onde a absorbância é diretamente proporcional ao caminho percorrido e à concentração da substância em solução (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002; FERREIRA, 2011).

Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar as possíveis variações de teor entre os processos de mistura de pós na preparação magistral das cápsulas de Nimesulida de 100 mg (em sacos plásticos e misturador automático), além de determinar: o teor de Nimesulida presente nas cápsulas, a uniformidade de conteúdo, o peso-médio, desvio-padrão e coeficiente de variação dessas cápsulas. Além disso, objetivamos avaliar o percentual de dissolução de cápsulas de Nimesulida de 100mg correlacionando-se com os dados de comprimidos de Nimesulida de 100mg descritos na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019).

## MATERIAL E MÉTODOS

No preparo das cápsulas e das soluções-padrões, utilizou-se Nimesulida, lote nº 14041830A, PharmaNostra®, além de excipiente-padrão (composto de amido, talco, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio e dióxido de silício), cápsulas gelatinosas nº 2 (Genix®), adquiridos na Doctor Pharma® Ltda. Farmácia de Manipulação, de Governador Valadares – MG - Brasil.

Realizou-se a determinação do teor de Nimesulidade nas cápsulas por espectrofotome-

tria UV a 392nm (Farm. Bras. 6ed. (2019)), empregando-se Nimesulida padrão secundário (lote nº 14041830A, Pharma Nostra®), e construiu-se uma curva de calibração a fim de se estabelecer a equação de regressão linear e o coeficiente de Pearson (r) da correlação absorvância x concentração.

Na manipulação dos lotes de cápsulas, misturou-se a Nimesulidativo com excipiente-padrão sendo a homogeneização procedida em duas formas: em sacos plásticos (lote S) agitado pela mão, por movimentos oscilatórios, e em misturador automático Mixer Plus (marca Tepron® modelo Bio-Maxer® UA2B002014 (lote M), a 33 rpm (rotações/minuto), e o tempo de homogeneização foi de 15 minutos para ambos os lotes.

Procedeu-se a manipulação das cápsulas de 100mg de Nimesulida em encapsulador manual de acrílico transparente (marca Tepron® de 120 furos), e seguiu-se os procedimentos de boas práticas de manipulação de medicamentos, conforme a RDC nº 67/2007 (BRASIL, 2007). Selecionaram-se cápsulas de gelatina dura opacas e coloridas, de tamanho 2, selecionadas pela técnica de volume. Cada lote continha 50 unidades.

Em seguida, determinou-se o peso-médio, limites de variação, desvio padrão, coeficiente de variação percentual e variação de peso, conforme descrito na Farm. Bras. 6ed. (BRASIL, 2019), amostrando-se 20 cápsulas de cada lote (M e S), e

Procedeu-se então o ensaio de dissolução dos lotes M e S em dissolutor Nova Ética modelo, conforme especificado na Farm. Bras. 6ed. (BRASIL, 2019), em cubas de 900mL contendo tampão fosfato pH 7,4 adicionado de tensoativos (Laurilsulfato de sódio 0,5%; Polissorbato-80 1,5%), temperatura de 37°C e agitador de pás, em rotação de 75rpm (rotações/minuto). As amostras foram alíquotas e doseadas em espectrofotômetro ultravioleta (UV) a 392nm.

Calculou-se o tamanho das amostras conforme recomendado pela Farm. Bras. 6ed. (BRASIL, 2019) para cada ensaio realizado.

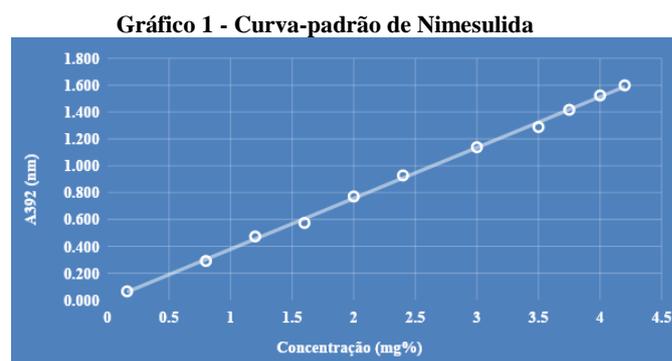
Determinou-se o teor de Nimesulida em três amostras para cada concentração (n = 3), e se expressou em média +/- desvio-padrão. Comparou-se as médias por meio do teste t de Student para médias não pareadas ao nível de significância de  $p < 0,05$  (5,0%).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Curva-padrão de Nimesulida

A curva-padrão de Nimesulida, empregando-se um padrão-secundário, que permitiu obter o Gráfico 1, mostrado abaixo:

Gráfico 1 Curva-padrão de Nimesulida, com a representação da equação de regressão linear da reta e do coeficiente de correlação de Pearson ( $r^2$ ). (n = 3)



Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Nele, pode-se ver que a relação entre a concentração de Nimesulida padrão secundário a absorvância a 392nm, com coeficiente de correlação de Perason ( $r^2$ ) de 0,9987, considerado satisfatório para se empregar a equação da reta de regressão linear ( $y = 0,3784 \cdot x - 0,0002$ ) originada, nos cálculos da concentração de Nimesulida em diversos pontos de absorvância, não apresentando desvio de linearidade ( $p=0,05$ ), quando avaliada pela Análise de Variância (ANOVA), sendo assim a curva linear e ascendente.

### Teor de Nimesulida nas amostras homogeneizadas com excipiente

Como nas farmácias magistrais empregam-se diversos processos para efetuar a mistu-

ra dos excipientes aos fármacos, compararam se os métodos de mistura em sacos plásticos (S) e misturador automático (M), e obtiveram se os resultados mostrados na tabela 1 abaixo. As amostras P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> e P<sub>3</sub> originaram de pontos distintos na mistura obtida de cada lote, logo após ter sido homogeneizado.

**Tabela 1** - Concentração de Nimesulida

Concentração de Nimesulida obtida por dois processos de mistura. Concentração de Nimesulida (mg%)		
Pontos amostrados	Lote M	Lote S
P <sub>1</sub>	0,927	1,110
P <sub>2</sub>	1,137	1,208
P <sub>3</sub>	1,095	1,294
Média	1,053	1,204
Desvio-padrão	0,111	0,092
Coefficiente de variação (%)	10,58	7,64

P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> e P<sub>3</sub> correspondem a três pontos amostrados na mistura após ter sido submetidos aos processos de homogeneização. Lote M representa a mistura de Nimesulida com excipiente pelo processo de misturador automático, e lote S, idem, com sacos plásticos. (n = 3).

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Pode-se ver que, dos resultados obtidos entre os dois métodos de mistura, verificou-se que o lote S está mais homogêneo que o M, demonstrando assim que o processo de homogeneização em sacos plásticos possui mais eficiência, se comparado com o processo de misturador automático. Esse fato decorreu do maior coeficiente de variação que o lote M apresentou (cerca de 10,58%). Nossos resultados foram diferentes daqueles encontrados num estudo realizado por Rosa *et al.* (2010), no qual o processo de mistura em sacos plásticos apresentou desvantagem em relação ao efetuado em misturador mecânico, relativo à perda de material, uma vez que o pó se dissipou quanto o saco plástico foi aberto e assim uma expressiva quantidade de pó ficou aderida à superfície do mesmo.

A diferença encontrada entre os dois processos de mistura é significativa, com  $p < 0,05$  (teste t de Student de médias não pareadas), e talvez possa ser explicada pela ausência de padronização no tempo de homogeneização nos dois processos, ou por diferenças de solubilidade do próprio fármaco, pois em seu artigo, Muniz, Oliveira e Garcia (2012) discutem que a

Nimesulida pode cristalizar-se em diferentes formas, com propriedades físico-químicas diversas, admitindo assim que a existência de formas polimórficas do fármaco pode influir na sua solubilidade e, na velocidade de dissolução de medicamentos produzidos a partir do mesmo, recomendando assim que são de fundamental importância a identificação e controle de polimorfos, tanto na fase de desenvolvimento e produção de medicamentos a partir da Nimesulida. Esses achados sugerem que as farmácias magistrais necessitam ser mais rigorosas na exigência da qualidade de insumos que adquire, bem como na padronização dos tempos e velocidade de mistura a que operam os misturadores automatizados e os processos manuais de mistura por meio de sacos plásticos.

De forma similar, num estudo de comparação entre métodos de mistura de fármacos para a manufatura de cápsulas, diferenças significativas forma entre os processos de mistura, em que os lotes obtidos pela mistura manual em gral de porcelana, não cumpriram com as especificações em relação à uniformidade de doses, em comparação com métodos mecanizados (ROSA *et al.*, 2010).

### Peso-médio e uniformidade de peso

O peso-médio constitui uma ferramenta essencial ao controle de qualidade de rotina das farmácias magistrais, podendo indicar a ineficiência da técnica de manipulação empregada. (ROSA *et al.*, 2010), envolvendo erros de pesagem e de homogeneidade dos fármacos e excipiente. Assim sendo, os resultados obtidos na determinação do peso médio e uniformidade de peso dos lotes preparados de cápsulas de Nimesulida 100mg estão representados na tabela 2 abaixo:

**Tabela 2** - Peso-médio e uniformidade de peso das cápsulas de Nimesulida 100mg obtidas pelos processos de mistura.

Processos de mistura	Peso (mg)				Coeficiente de variação (%)
	Média	Desvio-padrão	Maior valor encontrado	Menor valor encontrado	
Lote M	180,80	3,70	188,00	173,80	2,05
Lote S	177,15	5,83	185,90	162,70	3,29

## Influência dos processos de mistura de pós na preparação magistral de cápsulas de nimesulida de 100mg

Lote M representa a mistura de Nimesulida com excipiente pelo processo de misturador automático, e lote S, idem, com sacos plásticos. (n = 20).

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2022).

Nela podemos ver que as cápsulas de Nimesulida de 100mg do lote S apresentaram maior variação, com desvio-padrão de cerca de 5,83mg correspondendo a 3,29%, enquanto que aquelas do lote M foi cerca de 3,70mg, correspondendo a 2,05%. Porém, ambos estão, portanto em conformidade com o que está definido pela Farm. Bras. 6ed. (2019), em que a variação de peso permitida para cápsulas duras com peso inferior a 300mg é de  $\pm 10\%$  em relação ao peso médio, e assim sendo, os lotes M e S estão satisfatórios. Nossos resultados se diferem daqueles encontrados por Conceição *et al.*, (2012), que analisaram o peso das cápsulas de Diacereína obtidas por homogeneização em saco plástico foi maior do que as cápsulas obtidas em gral com pistilo.

As cápsulas dos lotes M e S tiveram pesos dentro dos limites entre o maior e menor valor encontrados, atendendo às especificações de uniformidade de peso, conforme preconizado pela Farm. Bras. 6ed. (BRASIL, 2019), e assim, ambos os lotes M e S estão satisfatórios em relação a esse parâmetro. Os dados obtidos tiveram um comportamento semelhante ao encontrado por Defáveri *et al.*, (2012), em que determinaram o peso médio e a uniformidade de peso de cápsulas magistrais de Cloridrato de Sibutramina originadas de farmácias de Santa Maria-RS, tendo obtidos médias e variações em conformidade com as especificações da Farm. Bras. 5ed. (BRASIL, 2010).

De forma similar, Markman, Rosa e Koschtschak (2010) ao analisar amostras de cápsulas de Sinvastatina 40mg de farmácias magistrais oriundas das cidades de São Paulo, Guarulhos, São Bernardo do Campo e Campinas, SP, prescritas a pacientes fictícios, encontraram desacordo com as especificações farmacopeias.

### Doseamento de Nimesulida nas cápsulas manipuladas

Ao se determinar o teor de Nimesulida nas cápsulas de 100mg obtidas da mistura pelos

dois processos propostos (M e S), e obtiveram se os dados mostrados na tabela 3 abaixo:

**Tabela 3** - Teor de Nimesulida em cápsulas de 100mg, obtidas por homogeneização em saco plástico (M) e misturador automático (S).

	Teor (%)	
	Lote S	Lote M
Média	101,95	97,64
Desvio-padrão	2,06	4,98
Coefficiente de variação	2,02	5,09

Lote M representa a mistura de Nimesulida com excipiente pelo processo de misturador automático, e lote S, idem, com sacos plásticos. (n = 3).

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2022).

Nela pode-se ver que o teor declarado de Nimesulida nas cápsulas foi de cerca de 101,95% no lote S e de 97,64% no lote M. Esses valores estão dentro das especificações preconizadas pela Farm. Bras. 6ed. (BRASIL, 2019), entre 90 e 110% da dose declarada, sendo as variações encontradas consideravelmente baixas (entre 2,02 e 5,09%), sugerindo ter havido pouca variação entre as cápsulas de cada lote, concordando assim com a baixa variação dos pesos médios encontrados nos lotes dessas mesmas cápsulas, mostrado acima (Tab. 2). Esses achados mostram um comportamento semelhante ao encontrado por Faria e Carvalho (2012), que analisaram a qualidade de cápsulas magistrais de Nifedipino manipuladas em farmácias magistrais na região da zona da mata do Estado de Minas Gerais.

### Ensaio de dissolução das cápsulas de Nimesulida de 100mg

A farmacopeia do Brasil não estabelece critérios para ensaios de dissolução para cápsulas de Nimesulida, mas apenas comprimidos desse fármaco, e assim os ensaios realizados foram baseados em comparação com a monografia de comprimidos de Nimesulida 100mg, dado ao fato de que as farmácias magistrais produzem cápsulas do fármaco na mesma dosagem que esses, portanto, as primeiras deverão desintegrar-se nas mesmas condições dos comprimidos e assim liberar o fármaco na mesma extensão e velocidade no sistema digestório

para então ser absorvido e produzir biodisponibilidade semelhante (Farm. Bras. 6ed. (BRASIL, 2019).

Sabe-se que os medicamentos possam exercer seu efeito terapêutico, é necessário que as moléculas do fármaco sejam dissolvidas nos fluidos gastrintestinais e, assim estejam disponíveis para a absorção, e mesmo que as substâncias empregadas na composição dos excipientes sejam consideradas inertes em termos farmacológicos, pode ser que exerçam influência significativa na velocidade de liberação do fármaco.

Assim sendo, realizou-se os ensaios de dissolução das cápsulas de Nimesulida de 100mg manipuladas a partir do fármaco misturado ao excipiente pelos processos de mistura propostos, que permitiram obter os resultados mostrados na tabela 4, abaixo:

**Tabela 4** - Perfil de dissolução de cápsulas de Nimesulida 100mg, obtidas por homogeneização em sacos plásticos e misturador automático.

Lote S		Lote M	
amostra	dissolução (%)	amostra	dissolução (%)
S <sub>1</sub>	105,13	M <sub>1</sub>	86,02
S <sub>2</sub>	98,520	M <sub>2</sub>	82,82
S <sub>3</sub>	85,84	M <sub>3</sub>	84,56
S <sub>4</sub>	103,18	M <sub>4</sub>	83,55
S <sub>5</sub>	97,20	M <sub>5</sub>	84,13
S <sub>6</sub>	99,53	M <sub>6</sub>	84,855
<b>Média</b>	<b>98,23</b>	<b>Média</b>	<b>84,32</b>
<b>desvio-padrão</b>	<b>6,76</b>	<b>desvio-padrão</b>	<b>1,11</b>
<b>Q + 5 %</b>	<b>103,14</b>	<b>Q + 5 %</b>	<b>88,54</b>

Lote M representa a mistura de Nimesulida com excipiente pelo processo de misturador automático, e lote S, idem, com sacos plásticos. Q = 5% representa a porcentagem de dissolução acrescida de 5%. (n = 6).

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2022).

Nela pode-se ver que a dissolução das cápsulas dos lotes S e M cumpriram as especificações, quando comparadas ao valor limite de dissolução para comprimidos de Nimesulida de 100 mg, que de acordo com a Farm. Bras. 6ed.. (2019), que preconiza uma tolerância de dissolução não menos que 85% (Q +5%) da quantidade declarada do princípio ativo dissolvido por um tempo de 45 minutos em solução de tampão fosfato pH 7,4, sendo de cerca de 98% para as cápsulas do processo de homogeneização em sacos plásticos (lote S), e de 84% para as origi-

nadas do misturador automático (lote M). Os dois lotes de cápsulas atenderam prontamente às especificações do estágio E1 do ensaio, não sendo necessário a realização dos demais estágios (E<sub>2</sub> e E<sub>3</sub>). Esses resultados se assemelham com aqueles encontrados por Defáveri *et al.*, (2012), que analisaram cápsulas de Cloridrato de Sibutramina magistrais, tendo também encontrado perfil de dissolução satisfatórios.

Esse fato permite sugerir que, nas cápsulas de Nimesulida manipuladas em questão, os componentes usados na manufatura do excipiente das mesmas e, tampouco os processos de mistura empregados (sacos plásticos e misturador automático) não foram capazes de interferir de forma significativa no perfil de dissolução, podendo ser empregados com segurança.

Quando essas cápsulas forem administrados por via oral, o processo de liberação do fármaco pode ser o fator que limitaria a sua velocidade de absorção, podendo essa ser incompleta se a velocidade de liberação do fármaco for inferior ao valor especificado (de 85% para a Nimesulida), e então, a velocidade com que esses processos ocorrem poderá sofrer influências das características da formulação e da forma farmacêutica, como o tamanho e o formato das partículas, quantidade e características dos agentes agregantes, desintegrantes e lubrificantes empregados na composição do excipiente, bem como do tempo de mistura fármaco-excipientes. Isso sugere a necessidade de se mensurar a influência da composição do excipiente e do tempo de homogeneização no perfil de dissolução de cápsulas de Nimesulida, proporcionando assim, maior segurança aos usuários no uso de medicamentos manipulados em farmácias magistrais.

## CONCLUSÃO

Os resultados obtidos permitiram concluir que o processo de mistura da Nimesulida com excipiente realizado em sacos plásticos demonstrou de forma significativa, ser mais eficiente que por meio de misturador automático. As cápsulas de Nimesulida de 100mg manipuladas a partir da mistura obtida em sacos plásticos apresentaram maior variação de peso do que as do misturador, mas os dados estão em

conformidade com as especificações farmacopeicas, com variação inferior a 10% em relação ao peso médio, e também estão entre o maior e menor valor encontrados, atendendo às especificações de uniformidade de peso, conforme preconizado nessa Farmacopeia.

O teor de Nimesulida nas cápsulas magistrais contendo 100mg do fármaco está dentro das especificações preconizadas pela Farmacopeia, com variações consideravelmente baixas, concordando assim com a baixa variação dos pesos médios encontrados entre os lotes originados pelos processos de mistura estudados.

Apesar da Farmacopeia Brasileira não conter recomendações para ensaio de dissolução de cápsulas de Nimesulida, os resultados obtidos de cápsulas originadas dos dois métodos de mistura de excipiente cumpriram prontamente às especificações determinadas aos comprimidos do fármaco em questão, liberando mais que o mínimo no tempo de 45 minutos, sugerindo que essas cápsulas, sob esse aspecto, estão aptas ao processo de liberação do fármaco no sistema gastrointestinal e assim cumpriram a sua finalidade terapêutica e proporcionando maior segurança aos usuários no uso de medicamentos manipulados em farmácias magistrais.

Em suma, podemos dizer que o medicamento manipulado deve ter a qualidade garantida e os órgãos fiscalizadores devem estar sempre atuantes para garantir o cumprimento desta exigência, mas é fundamental que as próprias farmácias se esforçassem em fornecer informações tanto aos usuários de medicamento como os prescritores, para que possam ter acesso aos medicamentos de qualidade e assim possam desfrutar das vantagens que esse tipo de medicamento pode fornecer em uma terapia medicamentosa. Assim sendo, pode ser possível, além de garantir que o produto manipulado possua a qualidade necessária para ser dispensado, o que é de suma importância, por proporcionar à população medicamentos com eficácia e segurança garantidas.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos à Doctor Pharma, farmácia magistral, de Governador Valadares-MG, pela cessão da matéria-prima Nimesulida.

## **REFERÊNCIAS**

ANSEL, H. C.; POPOVICHG, N. G.; ALLEN JR., L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

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

BENETTI, Vanessa Meurer. **Comparação entre dois métodos manuais de obtenção de cápsulas rígidas de gelatina**. 2010. Monografia (Graduação em Farmácia-bioquímica) - UFRGS, Porto Alegre, 2010. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/26836> Acesso em: 8 set. 2021.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. 6. ed. Brasília: Anvisa, 2019. v. 1, 2.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007**. Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias e seus Anexos. Brasília: Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 9 out. 2007.

CONCEIÇÃO, C. P.; VIDAL, F. V. N.; SANTOS, E.P.; RICCI-JÚNIOR, E. Controle de qualidade de cápsulas manipuladas de diacereína. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 93, n. 2, p. 265-269, 2012.

DEFÁVERI, M. A. S.; LAPORTA, L. V.; SANTOS, M. R.; SILVEIRA, R. L.; ALVES, M. P.; RUBIM, A. M. Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. **Scientia**, Santa Maria, v. 13, n. 1, p. 71-83, 2012.

FARIA, D. P.; CARVALHO, M. M. Controle de qualidade de cápsulas de nifedipino manipuladas na região da zona da mata mineira. **REMAS**, Belo Horizonte, v. 5, n. 1, p. 82-93, 2012.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 4. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2011.

LARINI, L. **Fármacos e medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2007.

MARINHO, F. D. M. **Avaliação da qualidade de cápsulas de sinvastatina de farmácias magistrais**. 2012. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – UFMG, Belo Horizonte, 2012. Disponível em [https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/EMC-O-965MC9/1/marques\\_marinho\\_f\\_d\\_tese.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/EMC-O-965MC9/1/marques_marinho_f_d_tese.pdf). Acesso em: 2 maio 2022.

MARKMAN, B. E. O.; ROSA, P. C. P.; KOSCHTSCHAK, M. R. W. Avaliação da qualidade de cápsulas de sinvastatina de farmácias magistrais. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 6, p. 1055-1062, 2010. Disponível em: <http://old.scielo.br/pdf/rsp/v44n6/1685.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2017.

MORENO, A. H.; ABREU, M. C. Estudo comparativo de quatro métodos farmacotécnicos para preenchimento de cápsulas gelatinosas rígidas. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, Araraquara, v. 22, n. 2, 2019.

MUNIZ, G. S. O.; OLIVEIRA JR, A. Z.; GARCIA, M. T. J. Cápsulas gelatinosas duras de nimesulida: a influência do amido-glicolato de sódio, e sua concentração, na dissolução do fármaco. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 361-371, 2012.

NOGUEIRA, L. J.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 1, n. 3, 2009. Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v1n3a05.pdf>. Acesso em: 15 out. 2015.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Boletim informativo da OMS sobre produtos farmacêuticos**. OMS, 2002. n. 4.

Disponível em:

[http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/2895105/Boletim\\_Informativo\\_da\\_OMS\\_2002\\_n\\_04.pdf/3d4ac64f-5ac7-4209-bdb1-603011b26529?version=1.0](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/2895105/Boletim_Informativo_da_OMS_2002_n_04.pdf/3d4ac64f-5ac7-4209-bdb1-603011b26529?version=1.0). Acesso em: 15 out. 2015.

PRISTA, L. N.; ALVES, C. A.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica**. 8. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2011.

ROSA, M.; FLORES, F. C.; BECK, R. C. R.; SILVA, C. B. Influência do processo de mistura de pós na preparação magistral de cápsulas de ibuprofeno. **Saúde**, Santa Maria, v. 36, n. 2, p. 718, jul./dez. 2010.

RUIZ, A. M.; CASTRO, O.; SERPA, C. G. **Medicamentos: falando de qualidade**. Rio de Janeiro: ABIA, 2008.

SKOOG, D. A., HOLLER, F. J., NIEMAN, T. A. **Princípios de análise instrumental**. 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.

SOUSA, J. M.; ARAÚJO NETO, M. F.; PARTATA, A. K. Ação anti-inflamatória da nimesulida e seu grau de hepatotoxicidade. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 9, n. 1, fev. 2016.