

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

ERIKA DE FÁTIMA SILVA OLIVEIRA

**DETERMINAÇÃO ANALÍTICA E ESTUDO DA LIBERAÇÃO
IN VITRO DE MELOXICAM EM COMPRIMIDOS**

Alfenas/MG

2007

ÉRIKA DE FÁTIMA SILVA OLIVEIRA

**DETERMINAÇÃO ANALÍTICA E ESTUDO DA LIBERAÇÃO *IN*
VITRO DE MELOXICAM EM COMPRIMIDOS**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Avaliação físico-química e microbiológica de fármacos e medicamentos. Orientadora: Prof^a Dr^a Magali Benjamim de Araújo.

Alfenas/MG

2007

ÉRIKA DE FÁTIMA SILVA OLIVEIRA

**DETERMINAÇÃO ANALÍTICA E ESTUDO DA LIBERAÇÃO *IN*
VITRO DE MELOXICAM EM COMPRIMIDOS**

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Avaliação físico-química e microbiológica de fármacos e medicamentos.

Aprovada em:

Prof. Érika Rosa Maria Kedor-Hackmann
Instituição: FCP-USP

Assinatura:

Prof. Gislaine Ribeiro Pereira
Instituição: UNIFAL-MG

Assinatura:

Prof. Magali Benjamim Araújo
Instituição: UNIFAL-MG

Assinatura:

Dedico este trabalho aos meus pais José Borges Silva e Maura Gomes Silva, responsáveis pela minha existência e formação. E ainda ao meu marido Ronaldo de Carvalho Oliveira, pelo apoio e compreensão. Obrigada por tudo. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, que tornou possível a realização deste trabalho.

À professora Magali Benjamim de Araújo, pela orientação, compreensão e apoio durante a realização deste trabalho.

Ao bolsista de iniciação científica Diego Borges de Oliveira, pelo esforço e colaboração.

Às irmãs, Cláudia e Denise pelo apoio e incentivo.

À amiga e colega Roberta de Cássia P. Azevedo pela amizade e colaboração.

Às funcionárias do Núcleo Controle de Qualidade pela atenção e cordialidade.

Aos colegas de trabalho da Secretaria Municipal de Campos Gerais, em especial à Inês Fernandes pelo companheirismo.

À FAPEMIG pela concessão da bolsa, mesmo tendo sido usufruída por alguns meses.

E a todos que direta e indiretamente colaboraram pela realização deste trabalho.

RESUMO

O meloxicam é um fármaco antiinflamatório não-esteroidal (AINE) usado para aliviar os sinais e sintomas da osteoartrite e artrite reumatóide em adultos. Não há método oficial para quantificação do fármaco em formulações farmacêuticas. O objetivo deste estudo foi desenvolver e validar métodos analíticos para quantificação de meloxicam em comprimidos e ainda estabelecer condições para realização do teste de dissolução de comprimidos de meloxicam 15 mg. Um método espectrofotométrico foi proposto, empregando-se dois solventes: metanol e hidróxido de sódio 0,1M. As leituras das absorvâncias foram efetuadas a 356 nm e 362 nm, respectivamente. Além do método espectrofotométrico, um método por CLAE foi desenvolvido, para determinação de meloxicam em comprimidos (mistura de tampão fosfato de potássio pH 4,5 e acetonitrila 60:40, v/v como fase móvel, coluna C18, 3 μm , a 30°C, vazão de 1 mLmin⁻¹ e tempo de retenção em torno de 2,6 min). Para estabelecer as condições para o teste de dissolução, empregou-se o medicamento referência e dois produtos teste A e B. Vários parâmetros foram testados, o uso de tampão fosfato 0,02 M, pH 7,5 (900mL, a 37°C \pm 0.5°C) como meio de dissolução, aparato 2 (pá) e velocidade de agitação do meio de dissolução de 100 rpm, foram consideradas satisfatórias. As amostras foram quantificadas por espectrofotometria no UV a 362 nm. Em relação à cinética de dissolução, todos os produtos apresentaram cinética de primeira ordem. Os valores obtidos para a eficiência de dissolução foram de 83,25 %, 83,73 % e 88,10 % para os medicamentos A, B e de referência, respectivamente. Os fatores f_1 e f_2 foram calculados e demonstraram haver similaridade entre os medicamentos avaliados. O procedimento de dissolução nas condições selecionadas apresentou-se seletivo, linear, preciso e exato. Tanto o procedimento de dissolução nas condições selecionadas, quanto os métodos propostos podem ser utilizados para quantificação de meloxicam em comprimidos, com seletividade, linearidade, precisão, exatidão e robustez.

Palavras-chave: meloxicam, validação, dissolução, comprimidos.

ABSTRACT

Meloxicam is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used to relieve the signs and symptoms of osteoarthritis and rheumatoid arthritis in adults. No official method is available for the assay of drug in pharmaceutical formulations. The aim of this study was to develop and validate analytical methods for meloxicam quantification in tablets and then establish conditions for accomplishment of the test of dissolution of meloxicam tablets 15 mg. A spectrophotometric method was proposed employing two solvents: methanol and 0.1 M sodium hydroxide. Absorbances were performed at 356nm and 362nm, respectively. In addition to spectrophotometric, an HPLC method was proposed for the estimation of meloxicam in tablets (mixture of pH 4.5 potassium phosphate buffer and acetonitrile 60:40, v/v, as mobile phase, UV detection at 364 nm, C18, 3 μ m column, to 30°C, run at a flow rate of 1 mLmin⁻¹ and retention time around 2.6 min). To establish the conditions for accomplishment of the test of meloxicam dissolution were employed the reference product and products tests A and B. Several parameters were tested, the use of pH 7.5, 0.02 M phosphate buffer (900mL, to 37 °C \pm 0.5 °C) as dissolution medium, paddle method (apparatus 2) and stirring speed of agitation of the dissolution medium of 100 rpm and collect time in 60 minutes were considered satisfactory. The samples were quantified by UV spectrophotometric method at 362 nm. In relation to the dissolution kinetics all of the products presented kinetics of first order. For the dissolution efficiency values were of 83.25 %, 83.73 % and 88.10 % for the A, B and reference products, respectively. The factors f_1 and f_2 were calculated demonstrating there to be similarity of the appraised medicines. The dissolution procedure in the conditions selected and the proposed methods can be used for quantification of meloxicam in tablets with selectivity, linearity, precision, accuracy and robustness.

Key words: meloxicam, validation, dissolution, tablets.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do meloxicam.....	34
Figura 2 - Espectro de absorção no ultravioleta da solução de meloxicam SQR na concentração de 15 µg/mL, utilizando metanol como solvente.....	79
Figura 3 - Espectro de absorção no ultravioleta da solução de meloxicam SQR na concentração de 15 µg/mL, utilizando hidróxido de sódio 0,1M como solvente.....	79
Figura 4 - Curva analítica de meloxicam SQR obtida por espectrofotometria na região ultravioleta, utilizando metanol como solvente, a 356 nm.....	81
Figura 5 - Curva analítica de meloxicam SQR obtida por espectrofotometria na região ultravioleta, utilizando hidróxido de sódio 0,1M como solvente, a 362 nm.....	82
Figura 6 - Espectros de absorção de meloxicam obtidos para o teste de seletividade, empregando-se metanol como solvente.....	88
Figura 7 - Espectros de absorção de meloxicam obtidos para o teste de seletividade, empregando-se hidróxido de sódio 0,1M como solvente.....	88
Figura 8 - Cromatograma de solução de meloxicam SQR, com concentração de 15,0 µg/mL. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3µm, comprimento de onda de detecção 364 nm, nº pratos teóricos médio 4829,28, fator de assimetria médio 1,12, fator capacidade médio 1,64 e tempo de retenção 2,566.....	91
Figura 9 - Representação gráfica da curva analítica de meloxicam SQR obtida por CLAE. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3µm, comprimento de onda de detecção 364 nm.....	92
Figura 10 - Cromatogramas de meloxicam obtidos para o teste de seletividade para a amostra A. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100 mm, 3µm, comprimento de onda de detecção 364 nm	96
Figura 11 - Cromatogramas de meloxicam obtidos para o teste de seletividade para a amostra B. Condições cromatográficas:	

- fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μ m, comprimento de onda de detecção 364 nm 97
- Figura 12 - Cromatograma de solução de meloxicam SQR, empregando-se como fase móvel tampão fosfato pH 4,5: acetonitrila (55:45), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μ m, comprimento de onda de detecção 364 nm, n^o pratos teóricos médio 2940,34, fator de assimetria médio 1,24, fator capacidade médio 0,92, tempo de retenção 1,860 e área 482260..... 99
- Figura 13 - Cromatograma de solução de meloxicam SQR, empregando-se como fase estacionária Coluna C18, 4,6mm x 100mm x 5 um, fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, comprimento de onda de detecção 364 nm, n^o pratos teóricos médio 2905,10, fator de assimetria médio 1,77, fator capacidade médio 1,31, tempo de retenção 2,244 e área 471665..... 99
- Figura 14 - Espectros de absorção no ultravioleta de meloxicam SQR e das soluções das amostras do medicamento de referência, laboratórios A e B, respectivamente, na concentração de 15 μ g/mL, utilizando-se metanol como solvente..... 103
- Figura 15 - Espectros de absorção no ultravioleta de meloxicam SQR e das soluções das amostras do medicamento de referência, laboratórios A e B, respectivamente, na concentração de 15 μ g/mL, utilizando-se hidróxido de sódio 0,1 M como solvente.... 104
- Figura 16 - Cromatogramas de meloxicam SQR (a), medicamento referência (b), medicamento A (c) e medicamento B (d) com concentração 15 μ g/mL. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μ m, comprimento de onda de detecção 364 nm 105
- Figura 17 - Perfil de dissolução do medicamento de referência, utilizando como meio de dissolução tampão fosfato 0,2 M, pH 6,8..... 109
- Figura 18 - Perfil de dissolução do medicamento de referência, utilizando como meio de dissolução tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5..... 110
- Figura 19 - Perfil de dissolução do medicamento de referência, utilizando como meio de dissolução tampão fosfato 0,2 M, pH 6,8 + LSS 0,001%..... 110
- Figura 20 - Perfis de dissolução de meloxicam a partir de comprimidos de 15 mg, produtos referência, A e B, em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 a 37°C \pm 0,5°C, aparato pá e velocidade de agitação a

100 rpm.....	112
Figura 21 - Transformação logarítmica da percentagem de meloxicam não dissolvida a partir dos comprimidos do medicamento de referência, após o ensaio de dissolução em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 (100 rpm, aparato pá, 37°C ± 0,5°C). Aplicação do modelo de primeira ordem.....	114
Figura 22 - Transformação logarítmica da percentagem de meloxicam não dissolvida a partir dos comprimidos do medicamento teste A, após o ensaio de dissolução em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 (100 rpm, aparato pá, 37°C ± 0,5°C). Aplicação do modelo de primeira ordem.....	114
Figura 23 - Transformação logarítmica da percentagem de meloxicam não dissolvida a partir dos comprimidos do medicamento teste B, após o ensaio de dissolução em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 (100 rpm, aparato pá, 37°C ± 0,5°C). Aplicação do modelo de primeira ordem.....	114
Figura 24 - Representação gráfica da curva analítica de meloxicam obtida por espectrofotometria no ultravioleta.....	117
Figura 25 - Varredura espectral dos excipientes da formulação A, utilizando como meio de dissolução tampão fosfato pH 7,5, aparato pá a 100 rpm.....	120
Figura 26 - Varredura espectral de meloxicam SQR, utilizando como meio de dissolução tampão fosfato pH 7,5, aparato pá a 100 rpm.....	121
Figura 27 - Varredura espectral de solução dos excipientes da formulação B, utilizando como solvente tampão fosfato pH 7,5.....	124
Figura 28 - Varredura espectral de solução de meloxicam SQR, utilizando como solvente tampão fosfato pH 7,5.....	124

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Concentração das soluções utilizadas no preparo da curva analítica do meloxicam SQR por espectrofotometria no ultravioleta.....	57
Tabela 2 - Preparo das soluções a serem utilizadas no teste de recuperação, como primeira adição, empregando-se como solventes metanol e hidróxido de sódio 0,1M, por espectrofotometria a 356nm e 362nm, respectivamente.....	58
Tabela 3 - Preparo das soluções a serem utilizadas no teste de recuperação, como segunda adição, empregando-se como solventes metanol e hidróxido de sódio 0,1M, por espectrofotometria a 356nm e 362nm, respectivamente.....	58
Tabela 4 - Preparo das soluções a serem utilizadas no teste de recuperação, como terceira adição, empregando-se como solventes metanol e hidróxido de sódio 0,1M, por espectrofotometria a 356 nm e 362 nm, respectivamente.....	59
Tabela 5 - Preparo das soluções a serem utilizadas no teste de recuperação, como primeira adição, empregando-se como fase móvel tampão fosfato pH 4,5 ± 0,1: acetonitrila (60:40) e determinação cromatográfica a 364 nm.....	63
Tabela 6 - Preparo das soluções a serem utilizadas no teste de recuperação, como segunda adição, empregando-se como fase móvel tampão fosfato pH 4,5 ± 0,1: acetonitrila (60:40) e determinação cromatográfica a 364 nm.....	63
Tabela 7 - Preparo das soluções a serem utilizadas no teste de recuperação, como segunda adição, empregando-se como fase móvel tampão fosfato pH 4,5 ± 0,1: acetonitrila (60:40) e determinação cromatográfica a 364 nm.....	64
Tabela 8 - Variação de peso em comprimido, segundo Farmacopéia Brasileira IV (1988).....	66
Tabela 9 - Condições estabelecidas para realização dos perfis de dissolução para meloxicam, medicamento de referência, na forma farmacêutica comprimidos.....	71
Tabela 10 - Valores de absorvâncias obtidos na construção da curva analítica de meloxicam, pelo método espectrofotométrico, utilizando metanol como solvente a 356 nm.....	80
Tabela 11 - Valores de absorvâncias obtidos na construção da curva analítica de meloxicam, pelo método espectrofotométrico,	

utilizando hidróxido de sódio 0,1M como solvente, a 362 nm.....	81
Tabela 12 - Valores de absorvâncias obtidos no teste de recuperação para a amostra A empregando metanol como solvente a 356 nm.....	83
Tabela 13 - Valores de absorvâncias obtidos no teste de recuperação para a amostra B empregando metanol como solvente a 356 nm.....	83
Tabela 14 - Valores de absorvâncias obtidos no teste de recuperação para a amostra A, empregando hidróxido de sódio 0,1M como solvente a 362 nm.....	84
Tabela 15 - Valores de absorvâncias obtidos no teste de recuperação para a amostra B empregando hidróxido de sódio 0,1M como solvente a 362 nm.....	84
Tabela 16 - Valores de absorvâncias obtidos na avaliação da precisão intra-dia, pelo método espectrofotométrico, utilizando metanol como solvente a 356 nm.....	85
Tabela 17 - Valores de absorvâncias obtidos na avaliação da precisão intra-dia, pelo método espectrofotométrico, utilizando hidróxido de sódio 0,1M como solvente a 362 nm.....	86
Tabela 18 - Valores de absorvâncias obtidos na avaliação da precisão inter-dias, pelo método espectrofotométrico, utilizando metanol como solvente a 356 nm.....	86
Tabela 19 - Valores de absorvâncias obtidos na avaliação da precisão inter-dias, pelo método espectrofotométrico, utilizando hidróxido de sódio 0,1M como solvente a 362 nm.....	87
Tabela 20 - Valores de absorvâncias obtidos para avaliação da robustez para soluções de meloxicam 15 µg/mL, empregando-se NaOH 0,1M e NaOH 0,01M como solvente, respectivamente a 362 nm.....	89
Tabela 21 - Valores de absorvâncias obtidos para avaliação da robustez para soluções de meloxicam 15 µg/mL, empregando metanol de diferentes graus de pureza como solvente.....	89
Tabela 22 - Valores de área obtidos para a construção da curva analítica de meloxicam SQR, por CLAE. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), fluxo 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3µm, comprimento de onda de detecção 364 nm	92
Tabela 23 - Valores de área obtidos no teste de recuperação para a Amostra A. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), fluxo 1,0 mL/	

min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μ m, comprimento de onda de detecção 364 nm	93
Tabela 24 - Valores de área obtidos no teste de recuperação para a Amostra B. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), fluxo 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μ m, comprimento de onda de detecção 364 nm	94
Tabela 25 - Valores de área obtidos para avaliação da precisão intra-dia, pelo método cromatográfico. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), fluxo 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μ m, comprimento de onda de detecção 364 nm	95
Tabela 26 - Valores de área utilizados para avaliação da precisão inter-dias. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), fluxo 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μ m, comprimento de onda de detecção 364 nm	95
Tabela 27 - Valores de área obtidos para avaliação da robustez para soluções de meloxicam 15,0 μ g/mL, empregando-se como fase móvel tampão fosfato pH 4,5: acetonitrila (60:40) e tampão fosfato pH 4,5: acetonitrila (55:45).....	98
Tabela 28 - Valores de área obtidos para avaliação da robustez para soluções de meloxicam 15,0 μ g/mL, empregando-se como fase estacionária Coluna C18, 4,6mm x 100 mm x 3 μ m (Coluna 1) e Coluna C18, 4,6mm x 100mm x 5 μ m (Coluna 2).....	98
Tabela 29 - Valores obtidos na determinação de peso das amostras de comprimidos de meloxicam para o medicamento referência, laboratório A e B.....	101
Tabela 30 - Valores obtidos no teste de friabilidade para comprimidos de meloxicam.....	101
Tabela 31 - Valores obtidos no teste de dureza para comprimidos de meloxicam.....	102
Tabela 32 - Valores obtidos no doseamento das amostras dos comprimidos por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, empregando metanol como solvente, a 356 nm.....	106
Tabela 33 - Valores obtidos no doseamento das amostras dos comprimidos por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, empregando hidróxido de sódio 0,1 M como solvente, a 362 nm.....	106
Tabela 34 - Valores obtidos no doseamento dos comprimidos por CLAE.	

Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), fluxo 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μ m, comprimento de onda de detecção 364 nm	107
Tabela 35 - Valores de percentagem de liberação para o medicamento de referência obtidos na comparação das condições do perfil de dissolução, obtidas em função do tempo.....	109
Tabela 36 - Valores de percentagem de liberação para o medicamento de referência, testes A e B, em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 a 37°C \pm 0,5°C, aparato pá e velocidade de agitação a 100 rpm.....	112
Tabela 37 - Parâmetros estatísticos dos estudos de regressão aplicando modelo de ordem zero e primeira ordem, derivados dos perfis de dissolução dos medicamentos referência e testes A e B, após o ensaio de dissolução em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 (100 rpm, aparato pá, 37°C \pm 0,5°C).....	113
Tabela 38 - Valores de constante de velocidade de dissolução (k) e meia vida de dissolução para meloxicam medicamentos testes A e B e referência, após o ensaio de dissolução em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 (100 rpm, aparato pá, 37°C \pm 0,5°C).....	115
Tabela 39 - Valores de eficiência de dissolução dos lotes de comprimidos analisados em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 (100 rpm, aparato pá, 37°C \pm 0,5°C).....	116
Tabela 40 - Valores de absorvâncias obtidos para a construção da curva analítica de meloxicam para validação do ensaio de dissolução.....	117
Tabela 41 - Valores de absorvâncias obtidos para avaliação da precisão intra-dia, empregando a concentração de 16,67 μ g/mL de meloxicam.....	118
Tabela 42 - Valores de absorvâncias utilizados para avaliação da precisão inter-dias.....	119
Tabela 43 - Valores de absorvâncias obtidos para o teste de recuperação do ensaio de dissolução para amostras meloxicam (medicamento de referência), com quantificação espectrofotométrica, utilizando como meio de dissolução tampão fosfato 0,02 M, pH 7,5 a 362 nm.....	119
Tabela 44 - Valores de absorvâncias utilizados para avaliação da precisão intra-dia.....	122
Tabela 45 - Valores de absorvâncias utilizados para avaliação da precisão inter-dias.....	122

Tabela 46 - Valores de absorvâncias obtidos para o teste de recuperação da metodologia analítica do ensaio de dissolução para amostras meloxicam (medicamento de referência), com quantificação espectrofotométrica, utilizando como meio de dissolução tampão fosfato pH 7,5 a 362 nm.....	123
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

μg	micrograma (s)
μL	microlitro (s)
Abs.	Absorvância
AINES	Antiinflamatórios não-esteroidais
ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOAC	Association of Official Analytical Chemists
ASC	Área sob a curva
ACTH	Corticotropina
$^{\circ}\text{C}$	graus Celsius
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
cm	centímetro (s)
C_{max}	Concentração máxima
COX	Ciclooxigenase
CYP	Citocromo P 450
DPR	Desvio Padrão Relativo
f_1	Fator de diferença
f_2	Fator de semelhança
ED	Eficiência de dissolução
EHL	Equilíbrio hidrofílico-lipofílico
FDA	Food and Drug Administration
g	grama (s)
$^{\circ}$	graus
kgf	kilograma força
k	constante de velocidade de dissolução
kg	quilograma
L	litro (s)
LSS	laurilsulfato de sódio
M	molar
mcg/mL	milicentigrama por mililitro
mg	miligrama
mg/dL	miligrama por decilitro
min	minuto (s)
mL	mililitro (s)
mm	milímetro (s)
nm	nanômetro
pa	para análise
pH	Potencial hidrogeniônico
pKa	Constante de dissociação ácida
ppm	parte por milhão
q.s.p.	quantidade suficiente para
r	coeficiente de correlação linear
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
rpm	rotação por minuto
SQR	Substância Química de Referência
$t_{1/2}$	meia-vida
TGI	trato gastrointestinal
$t_{50\%}$	meia-vida de dissolução

UV	ultravioleta
USP	United States Pharmacopoeia
Vis.	Visível
v/v	volume por volume

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
2	JUSTIFICATIVA	27
3	OBJETIVOS	29
4	REVISÃO DA LITERATURA	30
4.1	A resposta inflamatória	30
4.2	Agentes antiinflamatórios	31
4.2.1	AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS.....	32
4.2.2	AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIIS.....	33
4.3	Meloxicam	34
4.3.1	CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS.....	35
4.3.2	MECANISMO DE AÇÃO.....	35
4.3.3	REAÇÕES ADVERSAS.....	37
4.3.4	FARMACOCINÉTICA.....	37
4.3.5	POSOLOGIA.....	39
4.3.6	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	39
4.4	Determinação analítica de meloxicam	40
4.5	Teste de dissolução	41
4.5.1	SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SCB).	43
4.5.2	FATORES QUE INFLUENCIAM A DISSOLUÇÃO E OS RESULTADOS DO TESTE.....	45
4.5.2.1	Relacionados ao fármaco ou propriedades físico-químicas.....	45
4.5.2.2	Relacionados à formulação ou processo tecnológico.....	46
4.5.2.3	Relacionados ao equipamento.....	47
4.5.2.4	Relacionados ao meio de dissolução.....	48

4.5.2.5	Relacionados ao meio ambiente.....	50
4.5.3	VALIDAÇÃO DO MÉTODO.....	50
5.	MATERIAL E MÉTODOS.....	52
5.1	Material.....	52
5.1.1	REAGENTES E SOLVENTES.....	52
5.1.2	PRODUTOS FARMACÊUTICOS E SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA.....	52
5.1.3	EQUIPAMENTOS.....	53
5.1.4	PROGRAMAS ESTATÍSTICOS.....	54
5.2	Métodos.....	54
5.2.1	TESTES DE QUALIDADE PARA MELOXICAM SQR.....	54
5.2.1.1	Descrição.....	54
5.2.1.2	Solubilidade.....	54
5.2.1.3	Perda por dessecação.....	55
5.2.1.4	Cinzas sulfatadas.....	55
5.2.1.5	Ensaio limite de metais pesados.....	55
5.2.2	DETERMINAÇÃO DE MELOXICAM EM COMPRIMIDOS POR ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA.....	56
5.2.2.1.	Varreduras espectrais.....	56
5.2.2.2	Validação da metodologia.....	56
5.2.2.2.1	<i>Linearidade</i>	56
5.2.2.2.2	<i>Exatidão</i>	57
5.2.2.2.3	<i>Precisão intra-dia</i>	59
5.2.2.2.4	<i>Precisão inter-dias</i>	59
5.2.2.2.5	<i>Especificidade</i>	60

5.2.2.2.6	Robustez.....	60
5.2.3	DETERMINAÇÃO DE MELOXICAM EM COMPRIMIDOS POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.....	60
5.2.3.1	Condições cromatográficas.....	61
5.2.3.2	Preparo da solução de meloxicam SQR.....	61
5.2.3.3	Validação da metodologia.....	62
5.2.3.3.1	<i>Linearidade</i>	62
5.2.3.3.2	<i>Exatidão</i>	62
5.2.3.3.3	<i>Precisão intra-dia</i>	64
5.2.3.3.4	<i>Precisão inter-dias</i>	64
5.2.3.3.5	<i>Especificidade/ Seletividade</i>	65
5.2.3.3.6	<i>Robustez</i>	65
5.2.4	TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE PARA COMPRIMIDOS.....	65
5.2.4.1	Aspecto.....	66
5.2.4.2	Determinação de peso.....	66
5.2.4.3	Determinação da friabilidade.....	66
5.2.4.4	Determinação da dureza.....	67
5.2.4.5	Desintegração.....	67
5.2.4.6	Identificação por espectrofotometria no ultravioleta.....	67
5.2.4.7	Identificação por corrida cromatográfica.....	68
5.2.5	DOSEAMENTO DAS AMOSTRAS.....	68
5.2.5.1	Espectrofotometria de absorção no ultravioleta.....	69
5.2.5.2	Cromatografia líquida de alta eficiência.....	69
5.2.6	DESENVOLVIMENTO DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO.....	70

5.2.6.1	Otimização do método.....	70
5.2.6.1.1	<i>Preparo da solução padrão</i>	71
5.2.6.1.2	<i>Construção do perfil de dissolução</i>	72
5.2.6.2	Validação do ensaio de dissolução.....	73
5.2.6.2.1	<i>Linearidade</i>	73
5.2.6.2.2	<i>Precisão (intra-dias e inter-dias)</i>	73
5.2.6.2.3	<i>Exatidão</i>	74
5.2.6.2.4	Seletividade.....	74
5.2.6.3	Validação da metodologia analítica para o teste de dissolução.....	74
5.2.6.3.1	<i>Linearidade</i>	75
5.2.6.3.2	<i>Precisão (intra-dias e inter-dias)</i>	75
5.2.6.3.3	<i>Exatidão</i>	75
5.2.6.3.4	<i>Seletividade</i>	76
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	77
6.1	Testes de Controle de qualidade para a substância química de referência	77
6.1.1	DESCRIÇÃO.....	77
6.1.2	SOLUBILIDADE.....	77
6.1.3	PERDA POR DESSECAÇÃO.....	77
6.1.4	CINZAS SULFATADAS.....	78
6.1.5	ENSAIO LIMITE DE METAIS PESADOS.....	78
6.2	Determinação de meloxicam em comprimidos por espectrofotometria de absorção no ultravioleta	78
6.2.1	ESPECTRO DE ABSORÇÃO DE MELOXICAM SQR.....	78
6.2.2	VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA.....	80

6.2.2.1	Linearidade.....	80
6.2.2.2	Exatidão.....	82
6.2.2.3	Precisão intra-dia.....	85
6.2.2.4	Precisão inter-dias.....	86
6.2.2.5	Especificidade/ seletividade.....	87
6.2.2.6	Robustez.....	89
6.3	Determinação de meloxicam em comprimidos por cromatografia líquida de alta eficiência.....	90
6.3.1	VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA.....	91
6.3.1.1	Linearidade.....	91
6.3.1.2	Exatidão.....	93
6.3.1.3	Precisão intra-dia.....	94
6.3.1.4	Precisão inter-dias.....	95
6.3.1.5	Especificidade/ seletividade.....	96
6.3.1.6	Robustez.....	97
6.4	Testes de controle de qualidade para comprimidos.....	100
6.4.1	ASPECTO.....	100
6.4.2	DETERMINAÇÃO DE PESO.....	100
6.4.3	FRIABILIDADE.....	101
6.4.4	DETERMINAÇÃO DA DUREZA.....	102
6.4.5	DESINTEGRAÇÃO.....	102
6.4.6	IDENTIFICAÇÃO.....	103
6.5	Doseamento.....	106
6.5.1	ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA.....	106

6.5.2	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.....	107
6.6	Desenvolvimento do ensaio de dissolução.....	108
6.6.1	OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DO TESTE DE DISSOLUÇÃO.....	108
6.6.2	VALIDAÇÃO DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO.....	116
6.6.2.1	Linearidade.....	116
6.6.2.2	Precisão intra-dia.....	118
6.6.2.3	Precisão inter-dias.....	118
6.6.2.4	Exatidão.....	119
6.6.2.5	Seletividade/ Especificidade.....	120
6.6.3	VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA PARA O TESTE DE DISSOLUÇÃO.....	121
6.6.3.1	Precisão intra-dia.....	121
6.6.3.2	Precisão inter-dias.....	122
6.6.3.3	Recuperação.....	123
6.6.3.4	Seletividade/ Especificidade.....	123
7	CONCLUSAO.....	125
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	127
	APÊNCICE A.....	137
	APÊNCICE B.....	140

1 INTRODUÇÃO

No campo das ciências farmacêuticas, o controle de qualidade de medicamentos é uma das áreas de conhecimento responsável pela garantia da qualidade de preparações farmacêuticas. Nesse ínterim, atua não só na realização dos ensaios de qualidade, mas também, no desenvolvimento e validação de metodologias para quantificação de fármacos, no estudo da estabilidade de formulações farmacêuticas, na análise de produtos de degradação e ainda participa da padronização de procedimentos de produção.

A crescente preocupação com a qualidade de medicamentos envolve diversos aspectos inerentes a sua formulação, produção e distribuição. Para que um medicamento atinja os objetivos terapêuticos indicados é primordial que o fármaco esteja na concentração indicada pelo fabricante, que a formulação seja bioequivalente às demais preparações disponíveis no mercado e, finalmente, possua estabilidade física e química dentro do prazo de validade especificado pelo fabricante (BRASIL, 2001).

Os insumos farmacêuticos representam o início da cadeia produtiva da indústria farmacêutica. Por essa razão, o controle dessas matérias-primas é fundamental. A qualidade das matérias-primas utilizadas para a fabricação dos medicamentos pode ser a diferença entre um produto eficaz ou não.

Nesse contexto, a garantia da qualidade de uma forma farmacêutica não se restringe apenas a parâmetros de identificação e quantificação do fármaco, mas sim deve abranger um monitoramento que se inicia no momento em que se define a forma farmacêutica a ser utilizada, os adjuvantes farmacêuticos a serem empregados e se estende até o instante em que exerce o efeito terapêutico esperado.

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende da sua liberação, da sua dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas e de sua permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal. Devido à natureza crítica dos dois primeiros,

a dissolução *in vitro* pode ser relevante para prever o desempenho *in vivo* (BRASIL, 2003A, 2003a).

Dentro da visão de qualidade biofarmacêutica, é atribuição do controle de qualidade assegurar a eficácia e segurança dos medicamentos, sendo necessário realizar estudos de equivalência farmacêutica, bioequivalência e biodisponibilidade, que visam garantir que a dose contida na forma farmacêutica atingirá os locais de ação no organismo (PRISTA, 1988; STORPIRTIS, 1999).

O contingente de produtos farmacêuticos disponíveis no mercado é muito vasto e atinge desde fármacos inovadores na terapêutica até variadas formulações contendo um único princípio ativo ou associações de vários deles, o que torna cada vez mais evidente a necessidade de um rigoroso controle para garantir a qualidade requerida ao consumidor.

Dentre os medicamentos comercializados no Brasil nos últimos anos, encontram-se os antiinflamatórios empregados em patologias crônicas, representando número significativo de inovações.

O meloxicam, que desde meados da década de 90, já estava disponível para uso clínico na França, foi aprovado pelo FDA, nos Estados Unidos em abril de 2000 (FOOD, 2005; INSEL, 1996; KOROLKOVAS, 2006). É um fármaco que vem sendo largamente empregado na terapêutica para aliviar os sinais e sintomas da osteoartrite e artrite reumatóide em adultos (FOOD, 2005).

O meloxicam é um dos poucos fármacos considerados seletivos para a enzima cicloxigenase-2, disponível no mercado farmacêutico, visto que, nos últimos anos, foram retirados do mercado alguns fármacos potencialmente seletivos (rofecoxibe e valdecoxibe), devido aos efeitos nocivos graves que eles poderiam causar (KOROLKOVAS, 2006).

2 JUSTIFICATIVA

Nos Estados Unidos, desde 1962, é exigido que sejam empregados métodos adequados para a fabricação de medicamentos com qualidade. Para tanto ficou estipulado que as empresas farmacêuticas fossem instaladas em locais satisfatórios, com equipamentos adequados e pessoal capacitado. Também ficou estabelecido que cada lote de medicamento fosse preparado de acordo com uma fórmula modelo detalhada, que fossem aplicados os controles devidos durante todo processo de fabricação até o produto acabado, além de efetuado minucioso controle quanto ao material de acondicionamento e embalagem, bem como de rotulagem adequada dos produtos (SANTORO, 1988).

No Brasil a necessidade de avaliar a qualidade do processo de produção com base nos instrumentos harmonizados no MERCOSUL fez necessário implementar a fiscalização e inspeção da indústria farmacêutica (BRASIL, 2003d). A resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003, determina em parágrafo único, que todos os estabelecimentos produtores de medicamentos devem seguir as diretrizes estabelecidas pelo Guia de Boas Práticas de Fabricação para indústrias farmacêuticas, aprovado pela Assembléia Mundial de Saúde que ocorreu em Genebra, no ano de 1992.

Com a vigência da Lei 9.787 de 10 de fevereiro de 1999, que estabelece as bases legais para a instituição do medicamento genérico no país e com as atualizações através de resoluções que dispõem sobre o regulamento técnico para os medicamentos em questão, tornou-se obrigatória a realização de testes que comprovem não só a qualidade do produto, mas também os estudos de equivalência farmacêutica, bioequivalência e biodisponibilidade (BRASIL, 2003c).

A resolução nº 899 de 29 de maio de 2003 estabelece o guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, informando que a validação deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados (BRASIL 2003b).

No caso de metodologia analítica não descrita em farmacopéias ou formulários oficiais, devidamente reconhecidos pela ANVISA, a metodologia será considerada validada, desde que sejam avaliados os parâmetros de validação analítica preconizados pela legislação vigente (BRASIL, 2003b).

Atualmente, encontra-se disponível somente a monografia de meloxicam matéria-prima, inscrita na Farmacopéia Britânica e na Farmacopéia Americana (BRITISH, 2003; UNITED, 2007).

A literatura registra inúmeros trabalhos que dizem respeito à determinação de meloxicam em fluidos biológicos. (ALTINÖZ et al., 2002; BAEYENS et al, 2003; PORTA et al., 2005; VELPANDIAN et al., 2000; WIESNER et al., 2003; JI et al., 2005).

A existência de uma metodologia analítica oficial para um determinado fármaco, em uma dada forma farmacêutica, vem de encontro com a homogeneidade requerida nas análises realizadas pelas indústrias farmacêuticas e laboratórios prestadores de serviço.

Dessa forma, com a finalidade de garantir ao prescritor e ao usuário de medicamentos, contendo meloxicam na forma farmacêutica comprimidos, a certeza da dose indicada e da quantidade de fármaco que está sendo liberada da forma farmacêutica, torna-se imprescindível o estabelecimento de parâmetros de controle de qualidade e metodologias analíticas validadas para quantificação e liberação do fármaco, subsidiando a elaboração da monografia do produto acabado para a Farmacopéia Brasileira.

3 OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho consistem no desenvolvimento e padronização de métodos de análise precisos, sensíveis, de fácil execução, que sejam reprodutíveis, e aplicáveis à forma farmacêutica comprimidos comercializada no mercado nacional. Também, propor parâmetros para o estudo da liberação do fármaco *“in vitro”* para realização do teste de dissolução.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 A resposta inflamatória

Estímulos lesivos independentes da sua natureza sejam químicos, físicos ou biológicos, desencadeiam no organismo uma série de alterações funcionais e morfológicas de células, tecidos, vasos sanguíneos e linfáticos na área afetada, circunscrevendo a lesão provocada pelo estímulo irritativo. Essas alterações, que caracterizam a resposta inflamatória, se expressam de forma padronizada: rubor, tumor, calor e dor (BUSCARIOLO, 2004).

A inflamação costuma ser dividida em três fases: a inflamação aguda, a resposta imune e a inflamação crônica. A inflamação aguda refere-se à resposta inicial à lesão tecidual; é mediada pela liberação de autacóides e, em geral, precede o desenvolvimento da resposta imune (FURST, MUNSTER, 2005).

A lesão celular associada à inflamação atua sobre as membranas celulares, provocando a liberação de enzimas lisossomais pelos leucócitos; a seguir, ocorre liberação de ácido araquidônico a partir de compostos precursores, e são sintetizados vários eicosanóides (FURST, MUNSTER, 2005; RANG et al., 2004).

A via da cicloxigenase (COX) do metabolismo do ácido araquidônico produz prostaglandinas, que exercem uma variedade de efeitos sobre os vasos sanguíneos, terminações nervosas e células envolvidas na inflamação. A descoberta de isoformas da COX (COX₁ e COX₂) levou aos conceitos de que a isoforma COX₁ constitutiva tende a desempenhar uma função homeostática, enquanto a COX₂ é induzida durante a inflamação e tende a facilitar a resposta inflamatória. Com base nesses conceitos, foram desenvolvidos e comercializados inibidores altamente seletivos para COX₂ com a suposição de que esses inibidores seletivos seriam mais seguros do que os inibidores não-seletivos da COX₁, porém sem perda da eficácia. A via da lipoxigenase do metabolismo do araquidonato produz leucotrienos, que possuem poderoso efeito quimiotático sobre os eosinófilos, neutrófilos e

macrófagos, promovendo, além disso, broncoconstrição e alterações da permeabilidade vascular (FURST, MUNSTER, 2005).

Ocorre também a liberação de cininas, neuropeptídeos e histamina no local da lesão tecidual, bem como componentes do complemento, citocinas e outros produtos dos leucócitos e das plaquetas. A estimulação das membranas dos neutrófilos produz radicais livres derivados do oxigênio. O ânion superóxido é formado pela redução do oxigênio molecular, podendo estimular a produção de outras moléculas reativas, como peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila. A interação dessas substâncias com o ácido araquidônico resulta na formação de substâncias quimiotáticas, perpetuando, assim, o processo inflamatório (FURST, MUNSTER, 2005).

Segundo Buscariolo (2004), a reação inflamatória aguda tem caráter defensivo e possibilita a circunscrição da lesão decorrente do trauma. Embora complexa, a resposta inflamatória manifesta-se de maneira uniforme, o que sugere ser ela uma resposta regulada pelo organismo agredido. Portanto, o organismo deve participar do processo de defesa do trauma. Essa participação envolve fatores hormonais, neuroendócrinos, nervosos e celulares. O calibre dos pequenos vasos, o fluxo sangüíneo e a permeabilidade vascular, a migração de leucócitos e fagocitose, por células competentes, estão, em maior ou menor grau, sob regulação hormonal.

Em suma, a resposta inflamatória é multimedida, isto é, a aplicação de estímulos lesivos leva à ativação ou liberação de vários agentes que vão determinar ou contribuir para o aparecimento das alterações características da inflamação.

4.2 Agentes antiinflamatórios

O tratamento de pacientes com inflamação envolve dois objetivos básicos: em primeiro lugar, aliviar a dor, que quase sempre constitui o sintoma inicial e a principal queixa do paciente; em segundo lugar, retardar ou – teoricamente – interromper o processo responsável pela lesão tecidual (FURST, MUNSTER, 2005).

Segundo Buscariolo (2004), a classificação química dos analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios é a seguinte:

- Inibidores não seletivos para COX₂: compreendem derivados do ácido salicílico, derivados da pirazolona, derivados do para-aminofenol, derivados de ácidos acéticos, derivados do ácido fenilntranílico, derivados do ácido propiônico e derivados de ácidos enólicos;
- Inibidores seletivos para COX₂: derivados diaril-heterocíclicos, ácido indol acético e sulfonamidas;
- Antiinflamatórios hormonais: constituem uma classe de grande importância terapêutica, mas cujo emprego requer cuidados especiais. São utilizados em casos de processos inflamatórios que respondem mal aos agentes do grupo anterior, ou em processos que podem levar a comprometimento sistêmico amplo (febre reumática). Tratamentos prolongados devem ser evitados;
- Outros antiinflamatórios: constituem classe heterogênea de fármacos utilizados como terapêutica antiinflamatória alternativa e classe específica de fármacos utilizados no tratamento da gota;

Mas os principais agentes antiinflamatórios são representados pelos glicocorticóides e pelos agentes antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) (RANG et al., 2004).

4.2.1 AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS

Demonstrada a complexidade da resposta inflamatória e sendo ela multimedida, é de se esperar que os fármacos antiinflamatórios apresentem certo grau de inespecificidade, bloqueando mais de um receptor ou processo a fim de assegurar ação antiinflamatória. A interferência farmacológica em qualquer uma das etapas constituintes do processo pode refletir sobre a sua expressão final, com redução das alterações morfofuncionais que caracterizam a reação inflamatória (BUSCARIOLO, 2004).

Fármacos antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) reduzem a dor por inibição da produção de prostaglandinas. O mesmo mecanismo contribui para sua toxicidade gastrointestinal, redução da função renal e inibição da agregação plaquetária (ALBENGRES et al., 1993; ANDRIOLI et al., 1997; BRATER et al., 1985; COOK et al., 1997). Por muitos anos acreditou-se que essas ações fossem inseparáveis porque elas eram todas causadas por inibição de COX (MEIJER et al., 1999). Em 1991, vários laboratórios identificaram uma segunda classe com atividade COX e chamaram-na de COX₂. Agora é conjecturado que os AINES são principalmente efetivos por causar inibição da enzima induzível COX₂ e que seus efeitos colaterais previamente mencionados são causados por inibição da enzima COX₁ (ENGELHARDT et al., 1996a; ENGELHARDT et al., 1995; KURUMBAIL et al., 1996; VANE, 1994). Isto tornou possível a redução do risco dos efeitos secundários dos AINES relatados com o uso de agentes seletivos para COX₂ (MEIJER et al., 1999).

A redução da inflamação com agentes antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) muitas vezes produz alívio da dor por um período significativo de tempo. Além disso, os analgésicos não-opioides também possuem, na sua maioria, efeitos antiinflamatórios, de modo que esses agentes se mostram apropriados para o tratamento das condições inflamatórias tanto agudas quanto crônicas (FURST, MUNSTER, 2005).

Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) estão entre os agentes terapêuticos mais amplamente utilizados no mundo. Com frequência são prescritos para aliviar queixas músculo-esqueléticas “reumáticas” e, muitas vezes utilizados sem prescrição para dores menores. Atualmente, existem mais de 50 AINES diferentes no mercado, porém nenhum deles é ideal para controlar ou modificar os sinais e sintomas da inflamação, particularmente aqueles observados nas doenças articulares inflamatórias comuns. Praticamente todos os AINES disponíveis no momento, sobretudo os AINES “clássicos”, tais como o salicilatos, podem apresentar efeitos indesejáveis significativos, particularmente em indivíduos idosos (RANG et al., 2004).

4.2.2 AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIIS

Em 1949, Hench e colaboradores verificaram que a cortisona e a ACTH eram substâncias efetivas no tratamento da artrite reumatóide, iniciando-se uma nova era na terapia antiinflamatória. Vários análogos sintéticos e semi-sintéticos foram produzidos. Os antiinflamatórios corticosteróides são predominantemente glicocorticóides.

Os glicocorticóides exercem potentes efeitos antiinflamatórios e, quando inicialmente introduzidos, foram considerados a última resposta ao tratamento da artrite reumatóide. Infelizmente, a toxicidade associada à terapia crônica com corticosteróides impede o seu uso, exceto no controle de exacerbações agudas da doença articular. Por conseguinte, os antiinflamatórios não-esteroidais assumiram o principal papel no tratamento da artrite (FURST, MUNSTER, 2005).

Inúmeros mecanismos estão envolvidos na supressão da inflamação pelos glicocorticóides. Atualmente, está claro que os glicocorticóides inibem a produção, por múltiplas células, de fatores que são críticos na geração da resposta inflamatória. Como consequência, existe uma liberação diminuída de fatores vasoativos e quimiotáticos, uma secreção diminuída de enzimas lipolíticas e proteolíticas, um extravasamento diminuído de leucócitos nas áreas de lesão e, por fim, fibrose diminuída. O efeito global dessas ações sobre os vários tipos de células é a diminuição acentuada da resposta inflamatória (SCHIMMER, 1996).

Deve-se ressaltar que a corticoterapia nas doenças do colágeno, não altera a evolução natural da doença, devendo ser empregada apenas quando medidas mais simples forem incapazes de estabilizar o quadro. No tratamento da artrite reumatóide, devem ser utilizados inicialmente antiinflamatórios não-hormonais e os corticóides apenas para aliviar os sintomas de difícil controle (MACEDO, OLIVEIRA, 2006).

4.3 Meloxicam

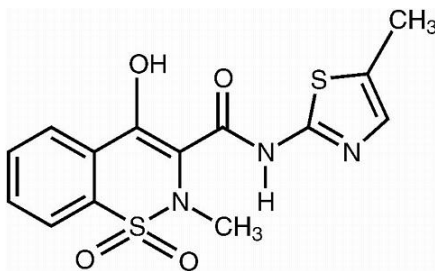


Figura 1 - Estrutura química do meloxicam.

4.3.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Os oxicams são carboxamidas heterocíclicas derivadas do dióxido de 4-hidroxitiazina. Embora suas estruturas não contenham ácido carboxílico, eles são compostos de ácidos devido ao substituinte 4-hidroxiênólico (KOROLKOVAS, 2006). O grupo oxicam dos antiinflamatórios não-esteroidais representa fármacos pertencentes a um grupo químico particular obtido por substituição isostérica (CHAKRABORTY et al., 2005)

A molécula do meloxicam (Figura 1) estava em desenvolvimento antes do surgimento da teoria da seletividade das cicloxigenases. O medicamento havia sido escolhido como um composto de desenvolvimento importante por sua baixa toxicidade gástrica e renal. Sendo um dos primeiros fármacos a serem investigados, descobriu-se que realmente inibia seletivamente a COX₂ (FURST, 1997; ENGELHARDT, 1996b).

O meloxicam é um pó amarelo, praticamente insolúvel em água, com alta solubilidade em ácidos fortes e bases. É muito levemente solúvel em metanol. Tem um coeficiente de partilha aparente (log P)_{app} = 0,1 em n-octanol: tampão pH 7,4. Apresenta valores de pKa de 1,1 e 4,2 (FINAL, 2000).

Recentemente, o grupo oxicam tem atraído muita atenção de químicos e bioquímicos por seu potencial multifuncional e diversidade estrutural (ANDERSON et al., 1987; BAYERL et al., 1998; BORDNER et al., 1989; GEBHARDT, WOLLINA, 1995; GECKLE et al., 1989; GOLDMAN et al., 1998; GROSSMAN et al., 2000; HAWKEY, 1999; REDENTI et al., 1999; RITLAND, GENDLER, 1999; SERRANO et al., 1992; SPORN, SUH, 2000; TSAI et al., 1993; YOON et al., 1998).

4.3.2 MECANISMO DE AÇÃO

Conforme Delucia, Sertiê (2004) e Lima (2003), o meloxicam é um antiinflamatório não esteroideal que pertence à classe de fármacos derivados de ácidos enólicos, um grupo recentemente utilizado na terapêutica. Apresenta atividades antiinflamatórias, antitérmica e antiálgica e, também, antipirética em modelos animais. O piroxicam é o fármaco do grupo dos oxicans mais extensivamente estudado e de maior potência antiinflamatória. Sua principal vantagem é uma meia-vida longa e entre os efeitos adversos, citam-se distúrbios gastrintestinais e reações de hipersensibilidade cutânea (FINAL, 2000).

O meloxicam é o fármaco mais recente desta classe, sendo considerado um inibidor seletivo da COX₂ *in vitro*, podendo ser levemente seletivo para COX₂ *in vivo* (BUSCARIOLO, 2004; ENGELHARDT, 1996b; FURST, 1997). O meloxicam exerce ação como agente antiinflamatório, analgésico e antipirético por cessar a produção de prostanoídes inflamatórios via inibição de COX₂ (MONOGRAF, 2000).

O meloxicam foi reconhecido por ser efetivo no combate à osteoartrite e artrite reumatóide em estudos clínicos individuais (ENGELHARDT et al., 1995).

Embora não haja ainda nenhuma conclusão definitiva, existem algumas indicações de que, em doses de 7,5-15 mg/dL, o meloxicam é levemente menos ulcerogênico que o piroxicam, o diclofenaco ou a nabumetona. Outros efeitos tóxicos observados assemelham-se aos de outros antiinflamatórios não esteroidais (FURST, MUNSTER, 2006).

Um papel decisivo no desenvolvimento do câncer tem sido atribuído à atividade da cicloxigenase 2 (COX₂), mas a significância dos inibidores de COX₂ no tratamento do câncer ainda precisa ser detalhadamente investigada (FARROW et al., 1998; RITLAND, GENDLER, 1999; WOLFESBERGER et al., 2005).

Segundo Wolfesberger et al., (2005), experimentos *in vitro* indicaram inibição de proliferação e indução de apoptose por meloxicam a certas concentrações.

As indicações de meloxicam, sendo um potente antiinflamatório e analgésico, compreendem: patologias inflamatórias dolorosas ou degenerativas do aparelho osteomioarticular, artrite reumatóide, osteoartrite, osteoartrose, reumatismo

extra-articular (tendinite), tenosinovite, bursite, distensões miotendinosas, processos inflamatórios dolorosos agudos e crônicos (INSEL, 1996; KOROLKOVAS, 2006; LIMA, 2003).

4.3.3 REAÇÕES ADVERSAS

A incidência dos efeitos adversos gastrintestinais para o meloxicam é similar a dos inibidores não seletivos (BUSCARIOLO, 2004).

Conforme Final, (2000); Lima, (2003); Monograf, (2000), a tolerância do fármaco é boa na maioria dos pacientes, podendo ocorrer ocasionalmente alguns efeitos secundários, como dispepsia, epigastralgias, alterações no hemograma, prurido, exantema, alteração transitória dos parâmetros da função hepática (aumento de transaminases ou bilirrubina) e raramente reações anafiláticas e angioedema.

Raramente podem ocorrer alterações dos parâmetros renais (uréia, creatinina) (FINAL, 2000; LIMA,2003; MONOGRAF, 2000).

Muitos experimentos têm avaliado a frequência de efeitos gastrintestinais adversos, indicando que o meloxicam causa menos eventos adversos gastrintestinais comparado com AINES não seletivos para COX₂. Todavia, a maioria dos resultados desses experimentos não alcança significância estatística, possivelmente devido ao tamanho inadequado das amostras (DISTEL, et al., 1996).

Resultados de experimentos clínicos envolvendo mais de 22.000 pacientes nos Estados Unidos e em outros países, afirmaram a segurança e eficácia do meloxicam. O alívio dos sintomas da osteoartrite e a baixa incidência de efeitos gastrintestinais secundários foram descritos pela maioria dos pacientes tratados com meloxicam (EUSTICE, 2005)

4.3.4 FARMACOCINÉTICA

O meloxicam possui boa absorção digestiva e ótima biodisponibilidade (89%), após uma única dose oral. A absorção não é alterada pela ingestão concomitante de alimentos. As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses orais administradas, de 7,5 e 15 mg, respectivamente. O estado de equilíbrio é obtido dentro de 3 a 5 dias. A continuação do tratamento por períodos superiores a um ano, proporciona concentrações plasmáticas semelhantes às obtidas no início do tratamento. Atinge concentrações plasmáticas máximas 5 a 6 horas após administração (KOROLKOVAS, 2006; LIMA, 2003).

A passagem de meloxicam para o líquido sinovial é boa, atingindo cerca de 50 % das concentrações plasmáticas (LIMA, 2003).

Recentemente, efeitos de perturbação da membrana, causados pelos oxicams têm sido estudados (KYRIKOU et al., 2004). O meloxicam tem mostrado ter mínimo efeito de perturbação dentre os quatro oxicams estudados: piroxicam, meloxicam, tenoxicam e lornoxicam. Por outro lado, o piroxicam tem mostrado efeitos de perturbação de membranas intermediários. Resultados mostram claramente que o meloxicam é melhor acomodado na bicamada lipídica do que piroxicam (CHAKRABORTY, 2005).

O meloxicam é largamente distribuído, e não se acumula em nenhum órgão em particular (MONOGRAF, 2000).

O volume de distribuição médio do meloxicam é aproximadamente 10 L. Encontra-se 99,4 % ligado a proteínas plasmáticas humanas (primariamente albumina) dentro da faixa de dosagem terapêutica. A fração de proteína ligada é independente da concentração do fármaco, no intervalo de concentração clinicamente relevante, mas diminui para aproximadamente 99 % em pacientes com doença renal. A penetração do meloxicam nas células vermelhas do sangue, após dosagem oral, é menor que 10 % (FINAL, 2000).

Doses únicas diárias proporcionam concentrações plasmáticas variando de 0,4 a 1,0 mcg/mL para doses de 7,5 mg e de 0,8 a 2,0 mcg/mL para doses de 15 mg (LIMA, 2003).

A fração de meloxicam livre em fluido sinovial é 2,5 vezes maior que em plasma devido ao menor conteúdo de albumina em fluido sinovial quando

comparado ao plasma. A significância dessa penetração é desconhecida (FINAL, 2000).

O meloxicam é praticamente metabolizado a quatro metabólitos farmacologicamente inativos. O principal metabólito, 5'-carboximeloxicam (60 % da dose), do metabolismo mediado pelo citocromo P₄₅₀ foi formado por oxidação de um metabólito intermediário 5'-hidroximetil meloxicam que é também excretado a um grau menor (9 % da dose). Estudos *in vitro* indicam que o citocromo P₄₅₀ 2C9 representa um importante papel nesta rota metabólica com uma menor contribuição da isoenzima CYP 3A4. A atividade peroxidase dos pacientes é provavelmente responsável pelos outros dois metabólitos que contabilizam 6 % e 4 % da dose administrada, respectivamente (FINAL, 2000).

Menos de 5 % de uma dose diária de meloxicam são excretados pelas fezes sob a forma inalterada (1,6 %), enquanto que na urina são encontrados apenas traços (menos de 0,25 %). A principal via de metabolização é a oxidação do radical metila da fração tiazolil (Figura 1). Os metabólitos são eliminados via renal (50%) e fecal (50%) (KOROLKOVAS, 2006; LIMA, 2003).

A meia vida de eliminação abrange a faixa de 15 a 20 horas. A meia vida de eliminação é constante através dos níveis de dose indicando metabolismo linear dentro do intervalo de dose terapêutica. A depuração renal está na faixa de 7 a 9 mL/min (FINAL, 2000; KOROLKOVAS, 2006).

4.3.5 POSOLOGIA

As especialidades farmacêuticas contendo meloxicam estão disponíveis no mercado na forma de comprimidos (revestidos ou não), cápsulas e ampolas injetáveis via intramuscular, com as seguintes posologias (KOROLKOVAS, 2006; MONOGRAF, 2005):

- Artrite reumatóide: 15 mg, uma vez ao dia. De acordo com a resposta terapêutica, a dose pode ser reduzida para 7,5 mg, uma vez ao dia.
- Osteoartrite: 7,5 mg, uma vez ao dia. Caso necessário, a dose pode ser aumentada para 15 mg, uma vez ao dia (INSEL, 1996; LIMA, 2003).

A dose diária máxima não deve ser superior a 15 mg e a dose mínima 7,5 mg (FINAL 2000).

4.3.6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações de meloxicam com outros fármacos incluem (MONOGRAF, 2000 e LIMA, 2003):

- Outros antiinflamatórios não-esteróides, incluindo salicilatos em doses altas: aumenta o risco de úlceras e sangramentos gastrintestinais através de seu sinergismo de ação.
- Anticoagulantes orais, triclopidina, heparina parenteral, trombolíticos: risco aumentado de hemorragia. Caso seja imprescindível a utilização deste tipo de medicamento, deve-se realizar um rigoroso acompanhamento médico.
- Lítio: tem sido relatado que os AINES aumentam a concentração de lítio no sangue. Recomenda-se monitorizar as concentrações plasmáticas de lítio ao se iniciar o tratamento, ajustar ou descontinuar o tratamento com meloxicam.
- Metotrexato: como ocorre com outros AINES, pode aumentar a toxicidade hematológica do metotrexato. Nesta situação, recomenda-se monitorizar cuidadosamente a contagem de células sangüíneas.
- Contracepção: tem sido relatado que os AINES diminuem a eficácia do DIU (dispositivo intra-uterino).
- Diuréticos: o tratamento com AINES está associado a um risco de insuficiência renal aguda em pacientes desidratados. Em caso de prescrição concomitante de meloxicam com diuréticos, deve-se assegurar a hidratação correta do paciente e controlar a função renal antes de iniciar o tratamento.
- Anti-hipertensivos (inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores, diuréticos): diminuição do efeito hipotensor de certos anti-hipertensivos, devido a uma inibição das prostaglandinas vasodilatadoras.

A administração concomitante de antiácidos, cimetidina, digoxina ou furosemida não revelou interações farmacocinéticas significativas.

4.4 Determinação analítica de meloxicam

Diversas metodologias vêm sendo propostas para determinação de meloxicam em plasma humano: principalmente quantificações cromatográficas (BAEYENS et al., 2003, PORTA et al., 2005, VELPANDIAN et al., 2000) e CLAE acoplada a espectrometria de massas (JI et al., 2005, WIESNER, 2003).

Atualmente, pouco se encontra na literatura sobre determinação analítica de meloxicam em medicamentos.

Leal et al. (2007) propuseram uma metodologia analítica por CLAE para determinação simultânea de quatro fármacos empregados no tratamento de doenças reumatológicas: prednisona, ciclobenzaprina, diacereína e meloxicam em cápsulas magistrais. Uma mistura de tampão fosfato de sódio monobásico pH 3,0 e acetonitrila foi empregada como fase móvel, a um fluxo de 2,0 mL/min e temperatura do forno 40°C.

Taha et al. (2006) desenvolveram metodologia espectrofotométrica e espectrofluorimétrica para determinação de alguns oxicans (lornoxicam, tenoxicam e meloxicam), após hidrólise alcalina em análises de estabilidade de formulações contendo estes fármacos.

Também tem-se buscado metodologia aplicável tanto para formas farmacêuticas quanto para amostras biológicas e isto já tem sido feito satisfatoriamente por polarografia (ALTINÖZ et al., 2002).

Zawilla et al. (2003), propuseram duas metodologias para determinação de meloxicam na matéria-prima e em formulações farmacêuticas: por CLAE e por espectrofotometria derivativa na faixa de concentração de 40 a 160 µg/mL de meloxicam.

Até o momento, não se dispõe de monografia, inscrita em códigos oficiais, para determinação de meloxicam em formulações farmacêuticas.

4.5 Teste de dissolução

Com a inovação tecnológica e avanço das pesquisas envolvendo liberação de fármacos, modernização dos testes e mais ênfase na previsibilidade de efeitos terapêuticos por meio dos testes *in vitro*, os testes de dissolução têm se difundido cada vez mais. Apesar de terem sido introduzidos inicialmente como uma forma de caracterizar o perfil de liberação de fármacos pouco solúveis, atualmente os testes de dissolução fazem parte das monografias de quase todas as formas farmacêuticas sólidas (KHAN, 1996).

O teste de dissolução é uma ferramenta muito valiosa na indústria farmacêutica, tanto no desenvolvimento de produtos quanto no controle de qualidade de rotina. Apesar de ter sido inicialmente desenvolvido para formas farmacêuticas sólidas, nos últimos anos o teste de dissolução vem sendo aplicado também a outras formas farmacêuticas, como suspensões, adesivos transdérmicos, supositórios e outros (MARCOLONGO, 2003).

A seleção criteriosa das condições do ensaio deve ser orientada no sentido de obter o máximo poder discriminatório e resultar na capacidade de detecção de eventuais desvios dos padrões de qualidade inicialmente propostos (MANADAS et al., 2002).

O primeiro aparato de dissolução adotado oficialmente foi o da cesta (“rotating basket”) pela USP em 1970. E em 1975, dois aparatos se tornaram oficiais, aparato 1-cesta e 2-pá, que são até hoje, os aparatos mais utilizados. Entretanto, os dois métodos apresentam algumas limitações, dando espaço aos outros aparatos de dissolução descritos em compêndios oficiais, que dentre outras aplicações, são destinados às formas transdérmicas de liberação de fármacos (MANADAS et al., 2002; MARCOLONGO, 2003).

A escolha do aparato deve ser baseada na sua capacidade de manter condições *sink*, para evitar que a velocidade de dissolução seja influenciada, artificialmente, pela aproximação da saturação durante a realização do teste. A definição de condições *sink*, em que a concentração do fármaco dissolvido não deve exceder 10-15 % da sua solubilidade máxima no meio selecionado, pode variar de acordo com a fonte bibliográfica. Além disso, deve apresentar resultados consistentes e admitir algum grau de automação. Aparatos que possam fornecer resultados relacionados com o comportamento *in vivo* são recomendáveis, mas esse

não é um critério de escolha primário, uma vez que a principal aplicação é avaliar a liberação *in vitro* (ABDOU, 1989).

Existe a real necessidade do desenvolvimento de ensaios de dissolução que possam prever de forma mais eficaz o comportamento *in vivo* das formas farmacêuticas, devendo levar à redução não só de custos e trabalhos necessários para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica, mas também do número e da dimensão dos estudos clínicos requeridos e ao controle de qualidade mais confiável (MANADAS et al., 2002).

No atual cenário mundial, a dissolução adquire importância cada vez maior em relação às alterações pós-registro relacionadas às mudanças de formulação, equipamento, processo produtivo e local de produção, de forma a fornecer justificativas técnicas que embasem a não realização de ensaios desnecessários envolvendo seres humanos, evitando assim o problema ético e também o custo que esses estudos acarretam (MARCOLONGO, 2003).

4.5.1 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SCB)

Baseado no princípio de que o controle da extensão e da velocidade de absorção de um fármaco, administrado por via oral, depende basicamente de dois aspectos: a solubilidade do próprio fármaco, e sua permeabilidade através das membranas biológicas, têm sido proposto o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), que divide os fármacos em quatro classes, no qual são contempladas as características de solubilidade e permeabilidade de cada fármaco (AMIDON et al., 1995; KAUS et al., 1999; PILLAI et al., 2001; WILDING, 1999).

Embora o SCB esteja limitado a dois dos quatro fatores condicionantes da biodisponibilidade do fármaco, providencia, no entanto, um ponto de partida muito útil no reconhecimento de quando e como os ensaios de dissolução podem ser úteis no desenvolvimento e avaliação de formas farmacêuticas orais (AMIDON et al., 1995).

Os compostos pertencentes à Classe I, ou seja, compostos com alta solubilidade e alta permeabilidade, devem ser rapidamente solubilizados quando incluídos em formas farmacêuticas de liberação imediata e, também, ser

rapidamente transportados através da parede do trato gastrointestinal. Portanto, espera-se que estes fármacos sejam bem absorvidos a menos que sejam instáveis, formem complexos insolúveis, sejam segregados diretamente a partir da parede do trato gastrointestinal, ou sofram metabolismo de primeira passagem. Portanto, os ensaios de dissolução para as formulações de liberação imediata de fármacos pertencentes à Classe I necessitam apenas da verificação de que o fármaco é de fato rapidamente liberado da sua forma farmacêutica num meio aquoso (DRESSMAN et al., 1998; DRESSMAN, FLEISHER, 1986).

Estão agrupados na Classe II os fármacos de alta permeabilidade, mas baixa solubilidade. Esta é a classe na qual o perfil de dissolução deve estar muito bem definido e ser altamente reprodutível. A dissolução dos fármacos da Classe II é o passo limitante para a absorção, desta forma, as condições nas quais o ensaio de dissolução será realizado devem estar muito bem definidas. A adequada comparação das formulações contendo fármacos desta classe, requer ensaios de dissolução com múltiplas amostragens de modo a caracterizar o perfil de liberação. Devem ainda ser considerados meios que reflitam a situação *in vivo*, como a adição de surfactantes. Para se obter boas correlações *in vitro/ in vivo*, são particularmente importantes o estudo do meio de dissolução e o emprego de metodologias que reflitam o controle do processo *in vivo* (AMIDON et al., 1995; GALIA et al., 1998). O estabelecimento de correlação *in vitro/ in vivo* e o resultado da habilidade em discriminar formulações com diferentes biodisponibilidades irá depender de quão bem os ensaios *in vitro* foram estabelecidos (DRESSMAN et al., 1998; DRESSMAN, FLEISHER, 1986; FOOD, 1995).

A Classe III abrange os fármacos de alta solubilidade e baixa permeabilidade. Neste caso a permeabilidade é o passo que controla a velocidade de absorção do fármaco. Tanto a extensão quanto a velocidade de absorção podem ser altamente variáveis para esta classe de fármacos, mas se a dissolução é rápida, por exemplo, 85 % dissolvido em menos de 15 minutos, esta consideração estará mais susceptível às variações do trato gastrointestinal do que aos fatores da forma farmacêutica (AMIDON et al., 1995).

Fármacos de baixa solubilidade e baixa permeabilidade estão agrupados na Classe IV, e são os que potencialmente podem apresentar problemas de absorção quando administrados por via oral. O estabelecimento de correlações *in vitro/ in vivo* para esta classe de fármacos é muito restrito (AMIDON et al., 1995).

Estes fármacos têm uma baixa absorção em geral, mas considera-se que, tal como no caso dos fármacos de Classe II, uma má formulação pode ter uma influência adicional negativa tanto na velocidade como na extensão da absorção do fármaco (MANADAS et al., 2002).

O meloxicam pertence à classe II do SCB, pois apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade.

Enfim, para as quatro categorias, considera-se que ensaios de dissolução bem concebidos podem ser a chave para o prognóstico na determinação da absorção oral e da bioequivalência dos fármacos a partir da sua forma farmacêutica (DRESSMAN et al., 1998).

4.5.2 FATORES QUE INFLUENCIAM A DISSOLUÇÃO E OS RESULTADOS DO TESTE

Há inúmeros fatores que influenciam nos resultados do teste de dissolução. E, para a obtenção de resultados confiáveis, todos devem ser considerados e alguns, devem ser rigorosamente monitorados. Além disso, muitos fatores são interdependentes, o que faz com que sua análise seja bastante complexa (MARCOLONGO, 2003).

4.5.2.1 Relacionados ao fármaco ou propriedades físico-químicas

Dentre os fatores físico-químicos ligados ao fármaco, que podem afetar a sua velocidade de dissolução, podemos mencionar a solubilidade, tamanho de partícula e natureza química.

A solubilidade é um parâmetro termodinâmico que representa a concentração da solução de um fármaco em equilíbrio com o soluto. É o fator que mais afeta a velocidade de dissolução (ABDOU, 1989; STORPIRTIS, 1999). Pode ser determinada por meio da adição de um excesso de fármaco ao meio, seguido de agitação, filtração e quantificação do fármaco dissolvido (MANADAS, 2002).

O tamanho da partícula ou granulometria de um pó tem importância em relação à sua velocidade de dissolução. Noyes, Whitney (1991) afirmaram que a velocidade de dissolução de um sólido é diretamente proporcional à área exposta ao líquido solvente. Entretanto, existem alguns casos em que a diminuição do tamanho das partículas não apresenta vantagens para a absorção. Nos casos em que há degradação do fármaco nos líquidos gástricos, a redução do tamanho das partículas é contra-indicada (LEVY, 1963). Outros fatores que também exercem influência na área superficial são a forma da partícula e sua densidade (ABDOU, 1989).

Quanto à natureza química, deve-se considerar o estado amorfo, cristalino e a existência de polimorfos (cristais com arranjos espaciais diferenciados que apresentam diferentes propriedades físicas). Geralmente, substâncias amorfas são mais solúveis que as cristalinas, assim como substâncias anidras são mais solúveis que as hidratadas do mesmo fármaco (GIBALDI, 1991; YATES, 1992). A formação de sais é um recurso muito utilizado para aumentar a solubilidade de ácidos fracos e bases fracas (GIBALDI, 1991).

4.5.2.2 Relacionados à formulação ou processo tecnológico

A formulação, assim como os processos tecnológicos são de grande importância e podem modificar a liberação de fármacos, resultando em problemas de biodisponibilidade.

Cápsulas de gelatina, de modo geral, desintegram-se rapidamente expondo seu conteúdo aos líquidos do trato gastrointestinal, mas a tecnologia de fabricação e os diluentes presentes na formulação podem fazer com que a dissolução não ocorra tão rapidamente quanto o esperado. Já a dissolução de comprimidos depende, primariamente, da desintegração dos comprimidos e dos grânulos (para aqueles comprimidos que desintegram). Comprimidos revestidos, sejam eles de revestimento entérico ou não, devem ter o revestimento rompido antes que possam sofrer desintegração e posterior dissolução (GIBALDI, 1991).

Em geral, todos os excipientes contidos na formulação exercem alguma influência na dissolução, seja ela negativa ou positiva. Lubrificantes insolúveis, por exemplo, retardam o processo de dissolução (conforme aumenta a

concentração utilizada, diminui a dissolução). Já o aumento da concentração de amido que atua como diluente e desintegrante, tende a facilitar a dissolução (ABDOU, 1989; WOOD, 1967). Os diluentes, na realidade podem aumentar ou diminuir a taxa de absorção conforme suas próprias características físico-químicas. A utilização de polímeros hidrossolúveis e gelatina como ligantes tem mostrado um aumento nas taxas de dissolução de fármacos pouco solúveis (BANAKAR, 1992; GIBALDI, 1991).

O tipo de granulação utilizada, via seca ou via úmida tem impacto significativo na dissolução. De modo geral, a granulação úmida favorece a dissolução de fármacos pouco solúveis por conferir a eles características mais hidrofílicas (ABDOU, 1989).

A força de compressão é uma variável complexa que pode afetar a dissolução de diferentes formas. O comportamento da dissolução frente a comprimidos produzidos utilizando diferentes forças de compressão varia conforme a formulação e as características de seus componentes (KHAN, RHODES, 1972).

4.5.2.3 Relacionados com o equipamento

São muitas as variáveis relacionadas ao equipamento que podem interferir nos resultados do teste de dissolução. Os aparatos oferecem condições de trabalho diferentes dependendo do seu mecanismo. Em função disso, parâmetros como velocidade de agitação e meio de dissolução diferem significativamente de aparato para aparato (BANAKAR, 1992).

A geometria do sistema deve permitir que hastes rodem sem excentricidade (sem se desviar desse eixo) perceptível (ou significativamente). O eixo do elemento de rotação (cesta ou pá) deve coincidir em todos os pontos com o eixo central da cuba, sendo permitido no máximo um desvio de ± 2 mm, desde que isso não afete a velocidade de agitação (PEZOA et al., 1990). Quanto à posição da haste, o mau alinhamento pode causar distúrbios tão significativos no fluxo, que a taxa de dissolução pode variar ± 25 % de teste para teste (BANAKAR, 1992). Por isso devem ser obedecidas as especificações farmacopéicas para posicionamento da haste dentro da cuba.

Se houver vibração no sistema, poderá haver alteração do fluxo laminar e produzir energia dinâmica indesejável, o que, eventualmente, pode causar mudanças significativas na cinética de dissolução de alguns produtos (PEZOA et al., 1990). Por isso, os aparelhos devem ser posicionados em bancadas niveladas e livres de vibração oriunda de outros equipamentos (VANKEL, 1999).

Outro parâmetro importante a ser observado é a velocidade de agitação, pois afeta diretamente a taxa de dissolução, uma vez que a espessura da camada de difusão é inversamente proporcional à velocidade de agitação (BANAKAR, 1992). Velocidades de agitação baixa e alta podem ser utilizadas para notar diferenças dependendo da formulação a ser testada (WOOD, 1967), já que vários fatores e as características de cada formulação podem influenciar a extensão em que a velocidade de agitação afeta a dissolução (ABDOU, 1989). Uma variação de 4-5 % nas velocidades é permitida pelas farmacopéias americana e britânica (BRITISH, 2003; UNITED, 2007).

A posição de amostragem pode interferir em maior ou menor grau nos resultados da dissolução dependendo do tamanho das partículas de desintegração do produto e da diferença de densidade entre as partículas e o meio de dissolução. As farmacopéias trazem a indicação de qual é o local mais apropriado para retirar alíquotas do meio de dissolução (PEZOA, 1990). A introdução de coletores de amostra também pode causar modificações na hidrodinâmica do sistema (BANAKAR, 1992).

4.5.2.4 Relacionados ao meio de dissolução

Vários fatores relacionados ao meio de dissolução devem ser considerados, tais como o volume, a degaseificação, o pH e a temperatura adequados e a viscosidade do meio dentre outros.

O volume apropriado do meio de dissolução depende principalmente da solubilidade do fármaco. De forma a manter as condições *sink*, a concentração do fármaco não deve exceder 10-15 % da sua solubilidade máxima no meio selecionado. Para a maioria dos fármacos, com exceção daqueles pouco solúveis, cerca de 1 litro de meio é suficiente (ABDOU, 1989).

A presença de gases dissolvidos no meio de dissolução pode gerar vários problemas. Eles podem afetar o pH e impedir o fluxo adequado do meio de dissolução, provocar mudanças no movimento das partículas e diminuir o contato entre o líquido e o sólido formando pequenas bolhas na superfície da forma farmacêutica, uma vez que os gases podem formar bolhas durante mudanças de temperatura (PEZOA et al., 1990; VANDEL, 1999).

A escolha do pH do meio deve considerar, principalmente, o tipo de liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica (imediate ou não) e o sítio de absorção do mesmo. Nem sempre o pH que favorece a absorção é aquele em que o fármaco melhor se dissolve (STORPIRTIS, 1999). É permitida uma variação de pH de 0,05 unidades em relação ao especificado no teste de dissolução de cada monografia. Apesar de combatida por alguns, a utilização de água como meio de dissolução se justifica principalmente porque ela não exerce nenhuma ação corrosiva no equipamento e apresenta freqüentemente resultados comparáveis àqueles obtidos quando se utiliza um meio ácido (ABDOU, 1989).

A temperatura do meio deve ser monitorada para não permitir grandes variações, no máximo meio grau, da temperatura considerada adequada (geralmente 37°C), tendo em vista que normalmente temperaturas elevadas favorecem a dissolução e a solubilidade do fármaco. E a evaporação do meio pode ser minimizada aquecendo-se o meio a 37°C antes de introduzi-lo na cuba de dissolução (MARCOLONGO, 2003).

Outro fator importante a ser observado é a viscosidade do meio de dissolução. De modo geral, quanto maior for a viscosidade, mais lenta será a dissolução, uma vez que as moléculas dissolvidas têm seu trânsito dificultado pela viscosidade, principalmente nos processos controlados por difusão (BANAKAR, 1992).

Outros fatores relacionados ao meio que afetam o teste de dissolução são a força iônica e a pressão osmótica. Geralmente um aumento nos valores de força iônica ou pressão osmótica favorecem a dissolução (ABUZARUR-ALOUL et al., 1997; KHAN, 1996).

Os tensoativos diminuem a tensão superficial entre o sólido e o meio de dissolução favorecendo a dissolução, e podem ser utilizados mesmo abaixo da concentração micelar crítica (ABDOU, 1989). Os tensoativos orgânicos (sais biliares) normalmente são aniônicos ou não iônicos, com valores de EHL entre 16 e 20

(ABUZARUR-ALOUL et al., 1997). Dessa forma, a opção pelo uso de tensoativos pode levar esses fatores em consideração, quando se deseja aproximar o teste *in vitro* da situação *in vivo*.

4.5.2.5 Relacionados com o meio ambiente

Durante a estocagem, o produto pode passar por mudanças nas suas características físico-químicas que podem, de alguma forma, afetar o seu desempenho *in vitro* e *in vivo* (RODRIGUES, 1999). Por isso é importante que o produto seja mantido nas condições indicadas pelo fabricante. Um outro aspecto muito importante em relação à estocagem é a embalagem, que deve proteger o produto da melhor forma possível (MURTHY, GHEBRE-SELASSIË, 1993). O grau em que os produtos podem ser afetados pela estocagem depende dos componentes da formulação. Um dos principais fatores que afetam a dissolução de produtos estocados é umidade presente antes da compactação e a sensibilidade dos excipientes a ela (ABDOU, 1989).

4.5.3 VALIDAÇÃO DO MÉTODO

O objetivo da validação do método é demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida. Para a garantia da qualidade analítica dos resultados, todos os equipamentos utilizados na validação devem estar devidamente calibrados e os analistas devem ser qualificados e adequadamente treinados (BRASIL, 2003b).

Antes de prosseguir com a validação do método de dissolução deve-se ter certeza de que o aparato a ser utilizado está calibrado. A USP comercializa comprimidos calibradores de prednisona, que desintegram, e de ácido salicílico, que não desintegram, a serem testados utilizando água ou tampão fosfato (pH 7,4), respectivamente. Os aparatos são considerados adequados caso a percentagem de

fármaco dissolvido em 30 minutos esteja dentro de uma faixa pré-estabelecida determinada em estudos colaborativos organizados pela USP (QURESHI, MCGILVERAY, 1995).

Em geral, a abordagem da validação para o método de dissolução é similar a dos outros métodos e os seguintes aspectos devem ser determinados (SKOUG et al., 1997):

- Seletividade: é a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto na presença de outros componentes (BRASIL, 2003b). Não é necessária a determinação de especificidade/ seletividade para impurezas de processo ou produtos de decomposição;
- Exatidão: é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro. Deve ser determinada após o estabelecimento da linearidade e da especificidade/ seletividade (BRASIL, 2003b). É expressa pela relação entre a concentração média determinada e a concentração teórica correspondente;
- Precisão: representa a dispersão de resultados entre ensaios independentes, repetidos de uma mesma amostra, amostras semelhantes ou padrões, sob condições definidas. É avaliada pelo desvio padrão ou desvio padrão relativo (coeficiente de variação) de uma série de medidas (BRASIL, 2003b);
- Amostragem automática: deve-se garantir a não adsorção da substância nos tubos do aparelho. Os perfis de dissolução obtidos através da amostragem automática e manual devem ser comparados, visando garantir a não ocorrência de irregularidades no processo automático;
- Efeito de gases dissolvido: é feito um perfil comparativo entre os perfis de dissolução obtidos em um meio desaerado e outro não desaerado;
- Estabilidade: deve ser determinada em temperatura ambiente, da solução estoque do fármaco e das diluições de trabalho.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Material

5.1.1 REAGENTES E SOLVENTES

Foram utilizados reagentes de grau pró-análise e solventes de grau espectroscópico e cromatográfico.

- Acetonitrila (Vetec)
- Ácido clorídrico (Vetec)
- Ácido fosfórico (Vetec)
- Ácido sulfúrico (Vetec)
- Acetona (Vetec)
- Dimetilformamida (Vetec)
- Etanol 96% (Vetec)
- Fosfato de potássio monobásico (Vetec)
- Hidróxido de sódio (Vetec)
- Hidróxido de potássio (Vetec)
- Metanol (Vetec)
- Metanol (CRQ)

5.1.2 PRODUTOS FARMACÊUTICOS E SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA

- Amostra A comprimidos de meloxicam 15 mg, lote 50011, Fab. 01/2005 e Val. 01/2007.
- Amostra B comprimidos de meloxicam 15 mg, lote 067021, Fab. 03/2006 e Val. 03/2008.
- Movatec® 15 mg comprimidos (medicamento de referência), lote 8222, Fab. 09/2006 e Val. 09/2008.
- Meloxicam substância química de referência (SQR), lote 010710-03001, val. 05/07, teor declarado 99,6 %.

5.1.3 EQUIPAMENTOS

- Aparelho de desintegração ÉTICA modelo 301
- Aparelho de dissolução NOVA ÉTICA modelo 299/6
- Aparelho de ultra-som UNIQUE modelo USC 2800A
- Aparelho para teste de dureza NOVA ÉTICA modelo 298
- Aparelho para teste de friabilidade ÉTICA modelo 300.1
- Balança analítica kern, modelo 410
- Balança eletrônica MARTE modelo AL 500
- Bomba de vácuo NOVA TÉCNICA modelo NT 613
- Cromatógrafo SHIMADZU modelo série 10 VP, com detector UV/Vis, com sistema de integração CLASS-VP 5.05, bomba LC-ADVP, degaseificador DGU-14 A, injetor manual 7725i com loop de 20 µL, detector SPD-10AVP, válvula FCV-10ALVP, forno de coluna CTO-10AVP e controlador SCL-10AVP ver. 5.33.
- Coluna cromatográfica SUPERCOSIL® RP LC-18 100 x 4,6 mm, diâmetro de partículas 3 µm e pré-coluna SUPERGUARD® LC-18 2 cm de comprimento
- Coluna cromatográfica MERCK® RP LC-18 100 x 4,6 mm, diâmetro de partículas 5 µm.
- Espectrofotômetro UV/Vis SHIMADZU modelo UV-1601PC

- Sistema de purificação de água TKA LAB-UPW
- Potenciômetro MARCONI modelo PA 200

5.1.4 PROGRAMAS ESTATÍSTICOS

Para tratamento estatístico dos dados foram utilizados os programas Origin Graphics versão 3.0, Sisvar versão 4.0 e Microsoft Excel.

5.2 Métodos

5.2.1 TESTES DE QUALIDADE PARA MELOXICAM SQR

5.2.1.1 Descrição

Realizou-se análise da amostra quanto ao aspecto, cor e odor.

5.2.1.2 Solubilidade

A solubilidade do meloxicam SQR foi verificada pesando-se 100 mg e transferindo-se para tubos de ensaio de 10 mL. Utilizou-se a classificação descrita na Farmacopéia Brasileira IV (1988). O ensaio foi realizado à temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Muito solúvel.....	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel.....	1 a 10 partes
Solúvel.....	10 a 30 partes
Ligeiramente solúvel.....	30 a 100 partes
Pouco solúvel.....	100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel.....	1000 a 10000 partes
Praticamente insolúvel ou insolúvel.....	Mais de 10000 partes

A solubilidade do meloxicam SQR foi avaliada em água, acetona, dimetilformamida, metanol, etanol 96 %, ácido clorídrico e hidróxido de sódio 0,1M.

5.2.1.3 Perda por dessecação

Foi avaliado o teor de água na SQR, utilizando o método da perda por dessecação, preconizado na Farmacopéia Britânica (BRITISH, 2003), onde a amostra foi dessecada em estufa a 105°C até peso constante.

5.2.1.4 Cinzas sulfatadas

Foram pesados, cerca de 1,0 g de meloxicam, que foram transferidos para cadinho previamente calcinado e tarado, onde foram adicionados 2 mL de ácido sulfúrico. Aqueceu-se brandamente sobre chapa quente até carbonização e incinerou-se a 800°C até desaparecimento do carvão. Resfriou-se e adicionou-se 1 mL de ácido sulfúrico para umedecer o resíduo. Aqueceu-se sobre chapa quente e incinerou-se novamente. Resfriou-se e pesou-se novamente, conforme Farmacopéia Brasileira IV (1988).

5.2.1.5 Ensaio limite de metais pesados

Foram pesados cerca de 1,0 g de meloxicam SQR e transferidos para cadinho de platina, e procedeu-se conforme descrito no método II da Farmacopéia Brasileira IV (1988).

5.2.2 DETERMINAÇÃO DE MELOXICAM EM COMPRIMIDOS POR ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA

5.2.2.1 Varreduras espectrais

Foram pesados exatamente 15 mg de meloxicam SQR, que foram transferidos quantitativamente para balão volumétrico de 100mL. Foram adicionados cerca de 50 mL de solvente (metanol ou hidróxido de sódio 0,1M) e deixado em banho de ultra-som por 20 minutos, completando-se o volume do balão com o solvente. Foram transferidos 20,0 mL desta solução para balão volumétrico de 200 mL, completando-se o volume com o solvente. Obteve-se, assim, concentração final de 15 µg/mL.

Os espectros foram traçados na faixa de 240 a 450 nm, utilizando cubetas de quartzo de 1 cm. Foram utilizados os solventes (metanol ou hidróxido de sódio 0,1M), como branco, para ajuste do zero do aparelho, antes da leitura da amostra.

5.2.2.2 Validação da metodologia

5.2.2.2.1 *Linearidade*

A curva analítica foi construída a partir de diluições da solução de meloxicam SQR 150,0 µg/mL, com 5 pontos, na faixa de concentração de 6,0 a 18,0 µg/mL, com quatro réplicas para cada nível de concentração, conforme demonstrado na Tabela 1.

As leituras das absorvâncias das soluções utilizando-se como solventes metanol e hidróxido de sódio 0,1M foram efetuadas a 356 nm e 362 nm, respectivamente. A curva analítica foi construída plotando-se os valores de absorvâncias obtidos em função da concentração das soluções. Foram determinados o valor do coeficiente de correlação linear (r) e a equação da reta, pelo método dos mínimos quadrados. Foram também calculados os valores de DPR em cada ponto da curva.

Tabela 1 - Concentração das soluções utilizadas no preparo da curva de calibração do meloxicam SQR por espectrofotometria no ultravioleta.

Solução	Volume de solução padrão concentrada 150,0 µg/mL (mL)	Solvente q.s.p. (mL)	Concentração final (µg/mL)
1	1,0	25	6
2	1,5	25	9
3	2,0	25	12
4	2,5	25	15
5	3,0	25	18

5.2.2.2.2 Exatidão

A exatidão foi avaliada através do percentual de recuperação onde quantidades conhecidas de meloxicam SQR foram adicionadas às amostras dos comprimidos dos laboratórios A e B, respectivamente.

Foram pesados exatamente 30 mg de meloxicam SQR, que foram transferidos quantitativamente para balão volumétrico de 100 mL. Foram adicionados cerca de 50 mL de solvente (metanol ou hidróxido de sódio 0,1M) e levado em banho de ultra-som por 20 minutos, completando-se o volume com o solvente. Foram transferidos 20,0 mL desta solução para balão volumétrico de 200 mL, completando-se o volume com o solvente. Assim, foi obtida solução com

concentração final de 30 µg/mL de meloxicam. Cinco alíquotas de 5,0 mL desta solução foram transferidas, respectivamente, para balões volumétricos de 25 mL.

A partir do peso médio das amostras A e B, pesou-se, do pó dos comprimidos, o equivalente a 30 mg de meloxicam, que foram transferidos para balão volumétrico de 100 mL. Foram adicionados 50 mL de solvente (metanol ou hidróxido de sódio 0,1M), que foram levados ao banho de ultra-som por 20 minutos. Completou-se o volume do balão com o solvente e filtrou-se em papel de filtro quantitativo. Foram transferidos 20 mL do filtrado para balão volumétrico de 200 mL, completando-se o volume com o solvente. Obteve-se, assim, solução com concentração final de 30 µg/mL de meloxicam. Cinco alíquotas de 5,0 mL desta solução foram transferidas respectivamente, para balões volumétricos de 25 mL.

Preparou-se soluções de padrão de meloxicam de concentrações 15 µg/mL, 30 µg/mL e 45 µg/mL nos solventes metanol e hidróxido de sódio 0,1M e procedeu-se às diluições conforme apresentado nas Tabelas 2, 3 e 4. Posteriormente procedeu-se a leitura das absorvâncias das soluções a 356 nm e 362 nm, considerando os solventes metanol e NaOH 0,1M, respectivamente.

Tabela 2 - Preparo das soluções a serem utilizadas no teste de recuperação, como primeira adição, empregando-se como solventes metanol e hidróxido de sódio 0,1M, por espectrofotometria a 356 nm e 362 nm, respectivamente.

Amostra 30 µg/mL Padrão 15 µg/mL (mL)	Volume de solvente qsp (mL)	Concentração Incorporada Amostra + Padrão (µg/mL)	Concentração final (µg/mL)
5,0	25	6 + 3	9,0
5,0	25	6 + 3	9,0
5,0	25	6 + 3	9,0
5,0	25	6 + 3	9,0
5,0	25	6 + 3	9,0

Tabela 3 - Preparo das soluções a serem utilizadas no teste de recuperação, como segunda adição, empregando-se como solventes metanol e hidróxido de sódio 0,1M, por espectrofotometria a 356 nm e 362 nm, respectivamente.

Amostra 30 µg/mL Padrão 30 µg/mL (mL)	Volume de solvente qsp (mL)	Concentração Incorporada Amostra + Padrão (µg/mL)	Concentração final (µg/mL)
5,0	25	6 + 6	12,0

5,0	25	6 + 6	12,0
5,0	25	6 + 6	12,0
5,0	25	6 + 6	12,0
5,0	25	6 + 6	12,0

Tabela 4 - Preparo das soluções a serem utilizadas no teste de recuperação, como terceira adição, empregando-se como solventes metanol e hidróxido de sódio 0,1M, por espectrofotometria a 356 nm e 362 nm, respectivamente.

Amostra 30 µg/mL Padrão 45 µg/mL (mL)	Volume de solvente qsp (mL)	Concentração Incorporada Amostra + Padrão (µg/mL)	Concentração (µg/mL)
5,0	25	6 + 9	15,0
5,0	25	6 + 9	15,0
5,0	25	6 + 9	15,0
5,0	25	6 + 9	15,0
5,0	25	6 + 9	15,0

5.2.2.2.3 Precisão intra-dia

Foram preparadas seis amostras de solução de meloxicam SQR conforme descrito em 5.2.2.1, na concentração de 15 µg/mL. A leitura das absorvâncias das soluções foi realizada logo após o preparo das mesmas e também no final do dia, após 8 horas aproximadamente. Foi calculado o DPR a partir dos resultados obtidos (n=12).

5.2.2.2.4 Precisão inter-dias

Foram preparadas seis amostras de solução padrão, em dois dias consecutivos, conforme descrito em 5.2.2.1, na concentração de 15 µg/mL e foi realizada a leitura das absorvâncias das soluções a 356 nm e 362 nm, considerando

os solventes metanol e NaOH 0,1M, respectivamente. Foi calculado o DPR a partir dos resultados obtidos (n=12).

5.2.2.2.5 *Especificidade/ Seletividade*

A seletividade foi avaliada analisando-se os espectros das soluções de meloxicam SQR, das soluções amostras dos comprimidos de meloxicam dos fornecedores A e B, respectivamente, das soluções de excipientes dos comprimidos e das soluções de meloxicam incorporadas de excipientes. As soluções de padrão e amostras, foram preparadas na concentração de 15 µg/mL de meloxicam, conforme descrito em 5.2.2.1.

5.2.2.2.6 *Robustez*

Para o método que empregou metanol como solvente, variou-se a marca e o grau de pureza do solvente utilizado. Foram comparados os valores de absorvâncias de soluções de meloxicam em metanol grau espectroscópico e grau pa na mesma concentração (15 µg/mL). Calculou-se a média dos DPR a partir das leituras de absorvâncias para os solventes testados (n=12).

No método que empregou hidróxido de sódio 0,1 M como solvente, variou-se a concentração do hidróxido de sódio 0,1 M para 0,01 M. Foram comparados os valores de absorvâncias de soluções de meloxicam em hidróxido de sódio 0,1 M e em hidróxido de sódio 0,01 M na mesma concentração (15 µg/mL). Calculou-se o DPR a partir das leituras de absorvância dos dois solventes testados (n=12).

5.2.3 DETERMINAÇÃO DE MELOXICAM EM COMPRIMIDOS POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA

A técnica de CLAE foi utilizada para identificação e doseamento de comprimidos de meloxicam do medicamento de referência e dos fornecedores A e B. Analisou-se, inicialmente, a metodologia descrita na literatura, para determinação de meloxicam em fluidos biológicos (ALTINÖZ et al., 2002; BAEYENS et al., 2003; PORTA et al., 2005; VELPANDIAN et al., 2000; WIESNER et al., 2003; JI et al., 2005), e após variações nos parâmetros cromatográficos, foi possível propor as condições para a execução do método cromatográfico.

5.2.3.1 Condições cromatográficas:

As condições cromatográficas estabelecidas foram:

- Coluna: C18 (10 cm x 4.6 mm, 3 μ m)
- Fase móvel: Fosfato de potássio monobásico 0,05 M, pH 4,5 \pm 0,1 : Acetonitrila (60:40)
- Vazão: 1,0 mL/min
- Volume de injeção: 20 μ L
- Comprimento de onda de detecção: 364 nm
- Temperatura do forno: 30°C

5.2.3.2 Preparo da solução de meloxicam SQR

Foram pesados, analiticamente, 15 mg de meloxicam SQR e transferidos para balão volumétrico de 100 mL, com auxílio de cerca de 60 mL de fase móvel. Levou-se em ultra-som por 10 minutos para completa solubilização. Posteriormente, o volume foi completado com fase móvel e homogeneizado. As

diluições para a construção da curva analítica foram realizadas a partir desta solução, utilizando bureta de 10 mL.

5.2.3.3 Validação da metodologia

5.2.3.3.1 *Linearidade*

Foi construída a curva analítica com cinco pontos na faixa de concentração de 6,0 a 18,0 µg/mL, com cinco réplicas para cada concentração.

A curva analítica foi obtida, plotando-se os valores das áreas obtidas em função da concentração. A equação da reta e o coeficiente de correlação (r) foram calculados utilizando-se o método dos mínimos quadrados, e calculados os valores de DPR para as áreas de cada ponto da curva.

5.2.3.3.2 *Exatidão*

A exatidão foi avaliada através do percentual de recuperação, onde quantidades conhecidas de meloxicam SQR foram adicionadas às amostras.

Foram pesados 30 mg de meloxicam SQR, que foram transferidos quantitativamente para balão volumétrico de 100 mL. Foram adicionados cerca de 60 mL de fase móvel e levado em banho de ultra-som por 20 minutos, completando-se o volume com a fase móvel. Foram transferidos 20,0 mL desta solução para balão volumétrico de 200 mL, completando-se o volume com a fase móvel. Obteve-se, assim, concentração final de 30 µg/mL de meloxicam. Cinco alíquotas de 5,0 mL

desta solução foram transferidas respectivamente, para balões volumétricos de 25 mL. Foram realizadas cinco injeções da solução da SQR a 30 µg/mL.

A partir do peso médio das amostras dos comprimidos A e B, pesou-se, do pó dos comprimidos, o equivalente a 30 mg de meloxicam e transferiu-se para balão volumétrico de 100 mL. Foram adicionados cerca de 60 mL de fase móvel e levou-se ao banho de ultra-som por 20 minutos. Completou-se o volume com a fase móvel e filtrou-se. Foram transferidos 20 mL do filtrado para balão volumétrico de 200 mL, completando-se o volume com fase móvel. Obteve-se, assim, concentração final de 30 µg/mL de meloxicam. Cinco alíquotas de 5,0 mL de cada solução amostra, contendo 30 µg/mL de meloxicam, foram transferidas respectivamente, para balões volumétricos de 25 mL.

A partir de três níveis de concentração dentro do intervalo de concentrações da curva de calibração, descrita no item 5.2.3.3.1, prepararam-se soluções de meloxicam SQR nas concentrações 15 µg/mL, 30 µg/mL e 45 µg/mL, que foram incorporadas às amostras dos comprimidos A e B, respectivamente, conforme demonstrado nas Tabelas 5, 6 e 7.

Tabela 5 - Preparo das soluções a serem utilizadas no teste de recuperação, como primeira adição, empregando-se como fase móvel Tampão fosfato pH 4,5 ± 0,1: Acetonitrila (60:40) e determinação cromatográfica a 364 nm.

Amostra 30 µg/mL Padrão 15 µg/mL (mL)	Volume de fase móvel qsp (mL)	Concentração Incorporada Amostra + Padrão (µg/mL)	Concentração final (µg/mL)
5,0	25	6 + 3	9,0
5,0	25	6 + 3	9,0
5,0	25	6 + 3	9,0
5,0	25	6 + 3	9,0
5,0	25	6 + 3	9,0

Tabela 6 - Preparo das soluções a serem utilizadas no teste de recuperação, como segunda adição, empregando-se como fase móvel Tampão fosfato pH 4,5 ± 0,1: Acetonitrila (60:40) e determinação cromatográfica a 364 nm.

Amostra 30 µg/mL Padrão 30 µg/mL (mL)	Volume de fase móvel qsp (mL)	Concentração Incorporada Amostra + Padrão (µg/mL)	Concentração final (µg/mL)
5,0	25	6 + 6	12,0

5,0	25	6 + 6	12,0
5,0	25	6 + 6	12,0
5,0	25	6 + 6	12,0
5,0	25	6 + 6	12,0

Tabela 7 - Preparo das soluções a serem utilizadas no teste de recuperação, como segunda adição, empregando-se como fase móvel Tampão fosfato pH 4,5 ± 0,1: Acetonitrila (60:40) e determinação cromatográfica a 364 nm.

Amostra 30 µg/mL Padrão 45 µg/mL (mL)	Volume de fase móvel qsp (mL)	Concentração Incorporada Amostra + Padrão (µg/mL)	Concentração final (µg/mL)
5,0	25	6 + 9	15,0
5,0	25	6 + 9	15,0
5,0	25	6 + 9	15,0
5,0	25	6 + 9	15,0
5,0	25	6 + 9	15,0

As soluções de amostra foram analisadas por CLAE e foi calculada a percentagem de recuperação em cada uma das amostras incorporadas.

5.2.3.3.3 Precisão intra-dia

Foram preparadas seis soluções de meloxicam SQR conforme descrito em 5.2.2.1, na concentração de 15 µg/mL. As soluções foram analisadas por CLAE, logo após o preparo e também no final do dia, após 8 horas aproximadamente. Foi calculado o DPR com os resultados obtidos (n=12).

5.2.3.3.4 Precisão inter-dias

Foram preparadas seis amostras de meloxicam SQR, em dois dias consecutivos, conforme descrito em 5.2.2.1, na concentração de 15 µg/mL e analisadas por CLAE. Foi calculado o DPR a partir dos resultados obtidos (n=12).

5.2.3.3.5 *Especificidade/ Seletividade*

A seletividade foi avaliada analisando-se os cromatogramas de soluções de meloxicam SQR, soluções de amostras dos comprimidos de meloxicam dos fornecedores A e B, soluções de excipientes dos comprimidos A e B e soluções de meloxicam SQR incorporadas de excipientes. As soluções foram analisadas por CLAE com sobreposição dos cromatogramas.

5.2.3.3.6 *Robustez*

A robustez foi avaliada partindo-se de pequenas variações nas condições de análise.

Primeiramente, variou-se a proporção dos solventes da fase móvel. Foram comparados os valores de área do pico de meloxicam empregando a fase móvel otimizada para o método (tampão fosfato de potássio 0,05 M, pH 4,5 : acetonitrila (60:40)) e os valores de área obtidos empregando-se como fase móvel: tampão fosfato de potássio 0,05 M, pH 4,5 : acetonitrila (55 : 45). Calculou-se os valores de DPR correspondentes às áreas de picos obtidos empregando as duas fases móveis testadas (n=12).

Em seguida, substituiu-se a fase estacionária por outra, apresentando tamanho de partículas de 5 µm em vez de 3 µm e procedeu-se o teste como descrito anteriormente. Calculou-se o DPR para os valores de área de pico obtidos empregando as duas fases estacionárias testadas (n=12).

5.2.4 TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE PARA COMPRIMIDOS

Os testes de controle de qualidade foram aplicados para os comprimidos dos laboratórios disponíveis: medicamento referência, A e B.

5.2.4.1 Aspecto

Os comprimidos foram examinados a olho nu para a descrição de suas características relacionadas à forma, superfície, cor e odor.

5.2.4.2 Determinação de peso

A determinação de peso foi realizada conforme critérios estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira IV (1988). Foram pesados separadamente 20 comprimidos de cada fornecedor, foram determinados o peso médio e os desvios individuais em relação ao peso médio. Pode-se admitir não mais que duas unidades fora dos limites especificados pela Tabela 8, em relação ao peso médio, porém nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Tabela 8 - Variação de peso em comprimido, segundo Farmacopéia Brasileira IV (1988).

Forma farmacêutica	Peso médio ou valor nominal declarado	Limite de variação
Comprimidos	até 80,0 mg	± 10,0%
	entre 80,0 e 250,0 mg	± 7,5%
	acima de 250,0 mg	± 5,0%

5.2.4.3 Determinação da friabilidade

O teste de friabilidade foi realizado conforme critérios estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira IV (1988). Foram utilizados 20 comprimidos de cada fornecedor, previamente pesados, que foram, em seguida, submetidos à ação do friabilômetro e retirados após efetuadas 100 rotações num período de 5 minutos. Após remoção de qualquer resíduo de poeira dos comprimidos, estes foram novamente pesados. O resultado do teste deve estar de acordo com os critérios estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira IV (1988), que determina que a diferença entre o peso inicial e o final dos comprimidos, que representa a friabilidade em função da percentagem de pó perdido, deve ser inferior a 1,5 % do seu peso ou à percentagem estabelecida na monografia, quando submetidos ao teste descrito.

5.2.4.4 Determinação da dureza

Foram utilizados 10 comprimidos de cada fornecedor para o teste. Estes foram submetidos à ação do aparelho que mede a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo, em Newton (N), seguindo os critérios estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira IV (1988), que preconiza 30 N (aproximadamente 3 Kgf) como mínimo aceitável. O resultado é expresso em Kgf.

5.2.4.5 Desintegração

Os medicamentos de referência, A e B, foram submetidos ao teste de desintegração seguindo os critérios estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira IV (1988). Foram utilizados 6 comprimidos de cada fornecedor, nas seguintes condições:

Meio: água

Temperatura: 37 °C ±1 °C

Tempo: 30 minutos

5.2.4.6 Identificação por espectrofotometria no ultravioleta

A solução de meloxicam SQR (15 µg/mL) foi preparada como descrito em 5.2.2.1.

Para o preparo das amostras, utilizou-se 20 comprimidos de cada fornecedor (medicamento de referência, A e B, respectivamente), previamente pesados e pulverizados. A partir do peso médio das amostras, pesou-se, do pó dos comprimidos, o equivalente a 15 mg de meloxicam, que foram transferidos para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de cerca de 60 mL de solvente (metanol ou hidróxido de sódio 0,1 M). Filtrou-se, desprezando os primeiros mililitros do filtrado. Transferiu-se alíquotas de 5,0 mL para balão volumétrico de 50 mL, completando-se o volume com o solvente. Obteve-se, desta forma, solução com concentração de 15,0 µg/mL, nos solventes metanol e hidróxido de sódio 0,1M.

Traçaram-se espectros na faixa de 240 a 450 nm. Compararam-se os espectros obtidos considerando os comprimentos de onda onde foram observados os máximos e mínimos de absorção do meloxicam SQR e das amostras.

5.2.4.7 Identificação por corrida cromatográfica

A solução de meloxicam SQR foi preparada como descrito no item 5.2.2.1, sendo que o solvente utilizado no preparo das soluções foi a fase móvel: tampão fosfato pH 4,5 ± 0,1: acetonitrila (60:40).

As amostras de comprimidos referência, A e B foram preparadas como descrito no item 5.2.4.6, utilizando como solvente a fase móvel.

As amostras foram analisadas por CLAE, de acordo com as condições descritas em 5.2.3.1. Foram realizadas cinco réplicas do padrão e de cada amostra e comparou-se os tempos de retenção das amostras com o tempo de retenção obtido para meloxicam SQR.

5.2.5 DOSEAMENTO DAS AMOSTRAS

O doseamento dos comprimidos contendo meloxicam foi realizado por espectrofotometria de absorção no ultravioleta e por cromatografia líquida de alta eficiência.

5.2.5.1 Espectrofotometria de absorção no ultravioleta

A solução de meloxicam SQR foi preparada como descrito em 5.2.2.1, na concentração de 15 µg/mL. O ensaio foi realizado com cinco réplicas e efetuadas as leituras das absorvâncias em espectrofotômetro.

A partir do peso médio das amostras dos comprimidos do medicamento referência, A e B, pesou-se, do pó dos comprimidos, o equivalente a 15 mg de meloxicam, que foram transferidos para balão volumétrico de 100 mL. Foram adicionados cerca de 60 mL de solvente e levou-se ao banho de ultra-som por 20 minutos. Completou-se o volume com o solvente e filtrou-se. Transferiu-se uma alíquota de 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completou-se o volume do balão com o solvente. Obteve-se, assim, concentração final de 15 µg/mL de meloxicam. O ensaio, empregando cada solvente (metanol ou hidróxido de sódio 0,1M), foi realizado em cinco réplicas.

Foram efetuadas as leituras das absorvâncias das soluções em 356 nm, empregando-se metanol como solvente e em 362 nm, para soluções empregando-se hidróxido de sódio 0,1 M como solvente.

5.2.5.2 Cromatografia Líquida de alta eficiência

A solução de meloxicam SQR foi preparada como descrito em 5.2.4.7, na concentração de 15 µg/mL. Foram feitas cinco diluições, resultando em cinco réplicas.

A partir do peso médio das amostras dos comprimidos do medicamento referência, A e B, pesou-se, do pó dos comprimidos, o equivalente a 15 mg de meloxicam, que foram transferidos para balão volumétrico de 100 mL. Foram adicionados cerca de 60 mL de fase móvel e levou-se ao banho de ultra-som por 20 minutos. Completou-se o volume com a fase móvel e filtrou-se. Transferiu-se, 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL, completando-se o volume com a fase móvel. Obteve-se, assim, concentração final de 15 µg/mL de meloxicam. Foram feitas cinco diluições, resultando em cinco réplicas.

As amostras foram analisadas de acordo com as condições descritas em 5.2.3.1. Foram realizadas cinco injeções da SQR e de cada amostra do medicamento referência, A e B, respectivamente. Foram calculados os valores de percentagem do valor rotulado, utilizando os valores de área obtidos.

Para a análise estatística dos resultados obtidos pelos métodos espectrofotométricos e pelo método cromatográfico, utilizou-se a comparação de médias pelo teste de Tukey ao nível de significância de 5%.

5.2.6 DESENVOLVIMENTO DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

Inicialmente realizou-se a varredura espectral de soluções de meloxicam SQR em tampão fosfato pH 6,8, tampão fosfato pH 6,8 adicionado de LSS 0,001%, e tampão fosfato pH 7,5, para a definição do comprimento de onda a ser utilizado para quantificação do fármaco nos meios de dissolução a serem empregados.

5.2.6.1 Otimização do método

Para estabelecer as condições adequadas para o teste de dissolução foi empregado o medicamento de referência e variou-se as condições do ensaio de dissolução em relação à composição do meio, velocidade de agitação e aparato, de acordo com as condições apresentadas na Tabela 9.

Os ensaios foram realizados a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, com coletas nos tempos de 15, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos e tomada de ensaio de 15 mL. A concentração de meloxicam dissolvida, em intervalos de tempo pré-determinados, foi quantificada por espectrofotometria na região do ultravioleta a 362 nm, utilizando-se solução de meloxicam SQR, preparada de acordo com o item 5.2.6.1.1, para comparação.

Tabela 9 - Condições testadas para realização dos perfis de dissolução para meloxicam, medicamento de referência, na forma farmacêutica comprimidos.

Condição	Aparato	Meio de dissolução (900mL)	Velocidade (rpm)
I	Pá	Tampão fosfato pH 6,8	50
II	Pá	Tampão fosfato pH 6,8	75
III	Pá	Tampão fosfato pH 6,8	100
IV	Cesta	Tampão fosfato pH 6,8	50
V	Cesta	Tampão fosfato pH 6,8	100
VI	Pá	Tampão fosfato pH 6,8 + LSS 0,001%	50
VII	Pá	Tampão fosfato pH 6,8 + LSS 0,001%	75
VIII	Pá	Tampão fosfato pH 6,8 + LSS 0,001%	100
IX	Cesta	Tampão fosfato pH 6,8 + LSS 0,001%	50
X	Cesta	Tampão fosfato pH 6,8 + LSS 0,001%	100
XI	Pá	Tampão fosfato pH 7,5	50
XII	Pá	Tampão fosfato pH 7,5	75
XIII	Pá	Tampão fosfato pH 7,5	100
XIV	Cesta	Tampão fosfato pH 7,5	50
XV	Cesta	Tampão fosfato pH 7,5	100

Os resultados obtidos com a matriz da Tabela 9 foram otimizados através da aplicação do teste de Pareto, definindo-se como menor nível as variáveis tampão fosfato pH 6,8, velocidade de agitação do meio de dissolução de 50 rpm e aparato cesta e como maior nível as variáveis tampão fosfato pH 7,5, velocidade de agitação do meio de dissolução de 100 rpm e aparato pá.

5.2.6.1.1 *Preparo da solução padrão*

Foram pesados, cerca de 16,67 mg de meloxicam SQR e transferidos, quantitativamente para balão volumétrico de 100mL. Foram adicionados cerca de 50 mL de meio de dissolução (tampão fosfato pH 6,8 ou tampão fosfato pH 6,8 + LSS

0,001% ou tampão fosfato pH 7,5) e deixado em banho de ultra-som por 20 minutos, completando-se o volume com o solvente. Foram transferidos 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL e completou-se o volume com o meio de dissolução, obtendo-se assim, concentração de 16,67 µg/mL de meloxicam.

5.2.6.1.2 Construção do perfil de dissolução

Os perfis de dissolução dos medicamentos referência, A e B, foram construídos, a partir das condições otimizadas, plotando-se a percentagem de fármaco dissolvido em função do tempo em minutos.

Calculou-se a eficiência de dissolução (ED) a partir das curvas de percentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo. A ED foi calculada utilizando o programa Origin, sendo definida como a razão entre a área sob a curva de dissolução do fármaco entre os tempos zero e sessenta minutos ($ASC_{0-60\text{minutos}}$) e a área total do retângulo (ASC_{TR}) definido pela ordenada (100% de dissolução) e abcissa (tempo igual a sessenta minutos), expressa em percentagem, ou seja:

$$ED = \frac{(ASC_{0-60\text{minutos}})}{ASC_{TR}} \times 100\%$$

Os resultados referentes à ED% para os produtos avaliados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e com a finalidade de determinar diferenças entre as médias obtidas, foi aplicado o teste de Tukey.

Para o estudo da cinética de dissolução, foram aplicados os modelos de ordem zero, plotando-se os valores da quantidade de fármaco não dissolvido *versus* tempo, e de primeira ordem, plotando-se o logaritmo neperiano (ln) da quantidade de fármaco não dissolvido *versus* tempo (EL YAZIGI, 1981, NIKOLIC et al., 1992). Os parâmetros cinéticos da dissolução como a constante de velocidade de dissolução (k) e a meia-vida de dissolução ($t_{50\%}$), foram determinados a partir das equações definidas pelo modelo matemático que apresentou o melhor e mais significativo índice de correlação linear.

A comparação dos perfis de dissolução obtidos para os medicamentos referência, testes A e B também foi realizada através da determinação dos fatores f_1 e f_2 (fator de diferença e fator de similaridade) onde a semelhança ou equivalência de dois perfis é observada quando valores de f_1 estiverem entre 0 e 15 e f_2 entre 50 e 100 (BRASIL, 2004; MOORE; FLANNER, 1996).

5.2.6.2 Validação do ensaio de dissolução

A validação do ensaio de dissolução foi realizada de acordo com critérios estabelecidos pela Resolução nº 899 da ANVISA (BRASIL, 2003b) e AOAC (ASSOCIATION, 1995), através da determinação dos parâmetros de especificidade, linearidade, precisão e exatidão.

5.2.6.2.1 Linearidade

O intervalo de concentração a ser trabalhado foi estabelecido através da construção da curva de calibração com solução de meloxicam SQR nas seguintes concentrações: 09, 11, 13, 15 e 17 $\mu\text{g/mL}$, preparadas em tampão fosfato pH 7,5. Foram feitas quatro réplicas para cada concentração.

5.2.6.2.2 Precisão (intra-dias e inter-dias)

A precisão do ensaio foi determinada através da análise repetitiva (sextuplicata) de amostras de comprimidos contendo meloxicam dos medicamentos referência, teste A e B, que foram submetidas ao ensaio de dissolução. Após filtração em papel de filtro quantitativo, as amostras foram analisadas por espectrofotometria na região do ultravioleta em 362 nm. Foi realizada ainda, além da

análise intra-dias, a avaliação da precisão do ensaio em dias consecutivos (inter-dias).

5.2.6.2.3 *Exatidão*

A exatidão foi verificada pelo método de adição de padrão, onde quantidades crescentes da substância química de referência foram adicionadas aos excipientes dos medicamentos testes A e B, para obtenção de três níveis de concentração da curva de calibração, 9,0 µg/mL, 13 µg/mL e 17 µg/mL e submetidos ao ensaio de dissolução de cada medicamento. As soluções previamente filtradas em papel de filtro foram analisadas pelo método proposto. O ensaio foi realizado em sextuplicata e foram calculadas as percentagens de recuperação.

5.2.6.2.4 *Seletividade*

A seletividade foi verificada através da análise dos espectros de absorção da substância química de referência e das amostras simuladas de excipientes dos comprimidos testes A e B que foram preparadas e submetidas ao ensaio de dissolução. Após filtração em membrana de 0,45 µm, as amostras foram analisadas por espectrofotometria na região do ultravioleta em 362nm.

5.2.6.3 Validação da metodologia analítica para o teste de dissolução

A validação da metodologia analítica para a quantificação de meloxicam no teste de dissolução foi embasada em critérios estabelecidos pela Resolução nº 899 da ANVISA (BRASIL, 2003a), através da determinação dos parâmetros de seletividade, precisão e exatidão.

5.2.6.3.1 *Linearidade*

A linearidade para a metodologia analítica empregada no teste de dissolução é a mesma verificada na validação do ensaio de dissolução, conforme item 5.2.6.2.1.

5.2.6.3.2 *Precisão (intra-dias e inter-dias)*

A precisão do ensaio foi determinada através da análise repetitiva (sextuplicata) de amostras de soluções de meloxicam SQR na concentração de 16,67 µg/mL. As amostras foram analisadas por espectrofotometria na região do ultravioleta em 362 nm. Foi realizada ainda, além da análise intra-dias, a avaliação da precisão do ensaio em dias consecutivos (inter-dias).

5.2.6.3.3 *Exatidão*

A exatidão foi verificada pelo método de adição de padrão, onde quantidades crescentes da substância química de referência foram adicionadas às amostras de comprimidos dos medicamentos testes A e B, para obtenção de três níveis de concentração da curva de calibração, 9,0 µg/mL, 13 µg/mL e 17 µg/mL. As soluções foram analisadas por espectrofotometria na região do ultravioleta em 362

nm. O ensaio foi realizado em sextuplicata e foram calculadas as percentagens de recuperação.

5.2.6.3.4 *Seletividade*

A seletividade foi verificada através da análise dos espectros de absorção da substância química de referência e das amostras simuladas de excipientes dos comprimidos testes A e B. Após filtração em membrana de 0,45 μm , as amostras foram analisadas por espectrofotometria na região do ultravioleta em 362nm.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Testes de Controle de qualidade para a substância química de referência

6.1.1 DESCRIÇÃO

A amostra de meloxicam utilizada como SQR apresentou-se como pó amarelo, homogêneo, inodoro. A amostra cumpriu com a especificação da Farmacopéia Britânica (BRITISH, 2003).

6.1.2 SOLUBILIDADE

A SQR mostrou-se praticamente insolúvel em água e em soluções diluídas de ácidos, ligeiramente solúvel em acetona, solúvel em dimetilformamida, muito levemente solúvel em etanol, metanol e em soluções diluídas de bases fortes. Estes dados de solubilidade foram decisivos na escolha dos solventes a serem utilizados na quantificação do fármaco.

6.1.3 PERDA POR DESSECAÇÃO

O valor encontrado para meloxicam SQR foi de 0,1 %, sendo que a especificação de acordo com a Farmacopéia Britânica (BRITISH, 2003) é de 1,0 % no máximo.

6.1.4 CINZAS SULFATADAS

O valor encontrado foi de 0,02 %, sendo inferior ao limite especificado pela Farmacopéia Britânica (BRITISH, 2003), que é no máximo 0,1 %.

6.1.5 ENSAIO LIMITE DE METAIS PESADOS

A solução de meloxicam SQR apresentou coloração menos intensa que a solução padrão de metais pesados, mostrando nível de contaminação por metais pesados abaixo do limite máximo permitido de 0,001% (10 ppm), atribuído ao preparo e acondicionamento da amostra.

6.2 Determinação de meloxicam em comprimidos por espectrofotometria de absorção no ultravioleta

6.2.1 ESPECTRO DE ABSORÇÃO DE MELOXICAM SQR

Os espectros de absorção no ultravioleta da solução de meloxicam SQR, obtidos na faixa de 240 a 450 nm estão apresentados nas Figuras 2 e 3.

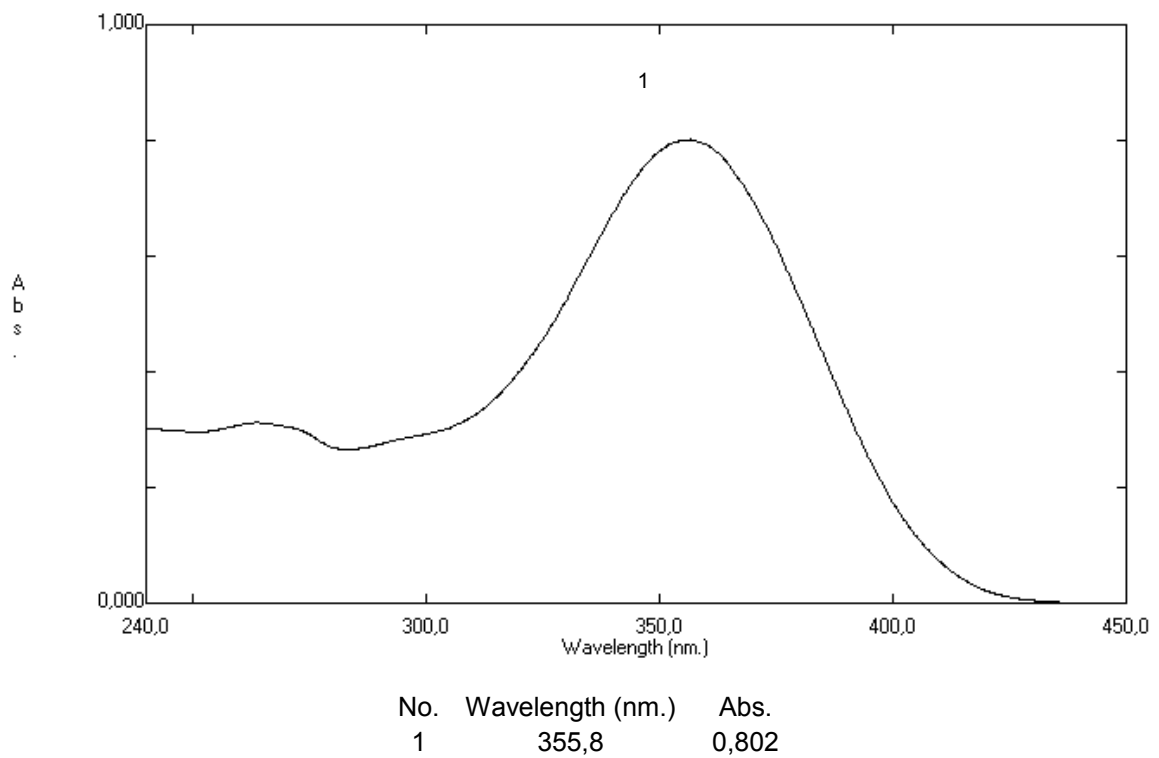


Figura 2 - Espectro de absorção no ultravioleta da solução de meloxicam SQR na concentração de 15 µg/mL, utilizando metanol como solvente.

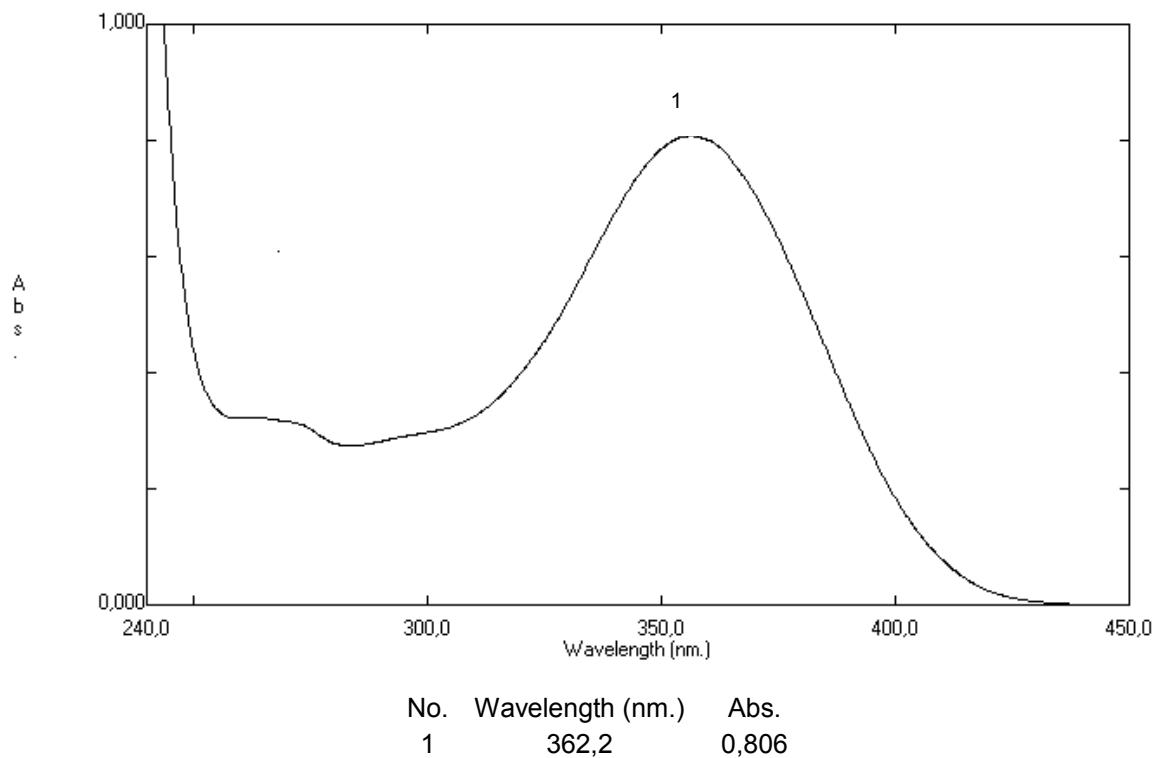


Figura 3 - Espectro de absorção no ultravioleta da solução de meloxicam SQR na concentração de 15 µg/mL, utilizando hidróxido de sódio 0,1M como solvente.

De acordo com as Figuras 2 e 3, verificou-se que o comprimento de onda de máxima absorção para meloxicam foi 356 nm, quando empregou-se metanol como solvente e 362 nm, quando utilizou-se hidróxido de sódio 0,1M, respectivamente. Estes comprimentos de onda foram utilizados para o desenvolvimento de métodos para quantificação espectrofotométrica de meloxicam na forma farmacêutica comprimidos.

A Farmacopéia Britânica preconiza 354 nm como comprimento de onda de máxima absorção para meloxicam matéria-prima, utilizando-se como solvente metanol. Como demonstrado na Figura 2, o espectro de absorção pode ser utilizado para identificação do fármaco.

6.2.2 VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA.

6.2.2.1 Linearidade

A Tabela 10 apresenta os valores de absorvâncias obtidos para a construção da curva de calibração de meloxicam SQR, por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, empregando metanol como solvente.

Tabela 10 - Valores de absorvâncias obtidos na construção da curva de calibração de meloxicam, pelo método espectrofotométrico, utilizando metanol como solvente a 356 nm.

Concentração (µg/mL)	6	9	12	15	18
Absorvâncias	0,282	0,426	0,570	0,716	0,866
	0,283	0,426	0,569	0,715	0,871
	0,283	0,427	0,572	0,718	0,872
	0,283	0,424	0,572	0,718	0,871
Média das absorvâncias	0,283	0,426	0,571	0,717	0,870
DPR(%)	0,18	0,30	0,26	0,21	0,31

Os valores de absorvâncias obtidos para a construção da curva analítica de meloxicam SQR, por espectrofotometria de absorção em ultravioleta, empregando hidróxido de sódio 0,1M como solvente estão apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 - Valores de absorvâncias obtidos na construção da curva de calibração de meloxicam, pelo método espectrofotométrico, utilizando hidróxido de sódio 0,1M como solvente, a 362 nm.

Concentração (µg/mL)	6	9	12	15	18
Absorvâncias	0,315 0,317 0,315 0,317	0,472 0,476 0,474 0,474	0,628 0,628 0,630 0,629	0,787 0,785 0,784 0,786	0,945 0,947 0,944 0,946
Média das absorvâncias	0,316	0,474	0,629	0,786	0,946
DPR(%)	0,36	0,34	0,15	0,16	0,14

A representação gráfica da curva analítica para meloxicam, utilizando como solvente metanol e hidróxido de sódio 0,1M, e respectivas equações da reta, podem ser visualizados nas Figuras 4 e 5, respectivamente.

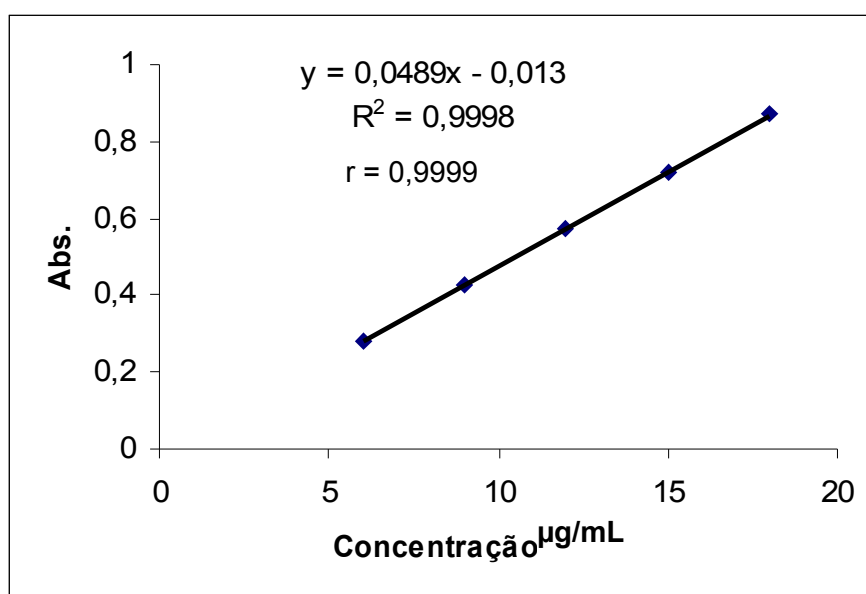


Figura 4 - Curva de calibração de meloxicam SQR obtida por espectrofotometria na região ultravioleta, utilizando metanol como solvente, a 356 nm.

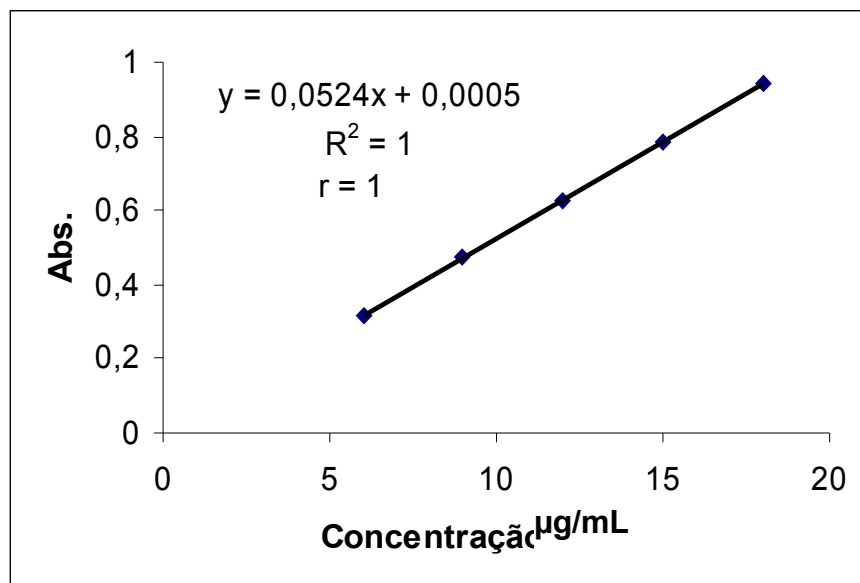


Figura 5 - Curva de calibração de meloxicam SQR obtida por espectrofotometria na região ultravioleta, utilizando hidróxido de sódio 0,1M como solvente, a 362 nm.

O valores dos coeficientes de correlação ($r = 0,9999$, para solvente metanol e $r = 1$, para solvente hidróxido de sódio 0,1M), indicam a existência de correlação linear entre as concentrações de meloxicam e os valores de absorvâncias obtidos na faixa de concentração de 6,0 a 18,0 µg/mL com os solventes utilizados. Os baixos valores de DPR indicam boa precisão nas leituras, em termos de repetibilidade (inferior a 2%).

6.2.2.2 Exatidão

Os valores de absorvâncias obtidos para as amostras de comprimidos dos laboratórios A e B, no teste de recuperação, empregando como solventes metanol e hidróxido de sódio 0,1M, estão demonstrados nas Tabelas 12, 13, 14 e 15, respectivamente.

Tabela 12 - Valores de absorvâncias obtidos no teste de recuperação para a amostra A empregando metanol como solvente a 356 nm.

Amostra	Amostra incorporada de padrão 9,0 µg/mL	Amostra incorporada de padrão 12,0 µg/mL	Amostra incorporada de padrão 15,0 µg/mL
	0,451	0,594	0,732
	0,447	0,598	0,736
Absorvâncias	0,449	0,594	0,735
	0,449	0,595	0,736
	0,448	0,598	0,732
Média das absorvâncias	0,449	0,596	0,734
DPR(%)	0,33	0,34	0,28
Porcentagem de recuperação	99,7	102,0	100,7
Recuperação média (%)		100,8	

Tabela 13 - Valores de absorvâncias obtidos no teste de recuperação para a amostra B empregando metanol como solvente a 356 nm.

Amostra	Amostra incorporada de padrão 9,0 µg/mL	Amostra incorporada de padrão 12,0 µg/mL	Amostra incorporada de padrão 15,0 µg/mL
	0,442	0,576	0,697
	0,442	0,574	0,697
Absorvâncias	0,443	0,576	0,697
	0,444	0,573	0,696
	0,441	0,572	0,696
Média das absorvâncias	0,442	0,574	0,697
DPR(%)	0,26	0,31	0,10
Porcentagem de recuperação	106,8	99,9	95,4
Recuperação média (%)		100,7	

Tabela 14 - Valores de absorvâncias obtidos no teste de recuperação para a amostra A, empregando hidróxido de sódio 0,1M como solvente a 362 nm.

Amostra	Amostra incorporada de padrão 9,0 µg/mL	Amostra incorporada de padrão 12,0 µg/mL	Amostra incorporada de padrão 15,0 µg/mL
	0,462	0,620	0,777
	0,462	0,619	0,778
Absorvâncias	0,463	0,620	0,779
	0,463	0,619	0,777
	0,462	0,622	0,772
Média das absorvâncias	0,462	0,620	0,777
DPR(%)	0,12	0,20	0,35
Porcentagem de recuperação	100,1	100,1	99,9
Recuperação média (%)		100,0	

Tabela 15 - Valores de absorvâncias obtidos no teste de recuperação para a amostra B empregando hidróxido de sódio 0,1M como solvente a 362 nm.

Amostra	Amostra incorporada de padrão 9,0 µg/mL	Amostra incorporada de padrão 12,0 µg/mL	Amostra incorporada de padrão 15,0 µg/mL
	0,460	0,618	0,777
	0,461	0,616	0,778
Absorvâncias	0,461	0,617	0,777
	0,460	0,616	0,778
	0,458	0,616	0,775
Média das absorvâncias	0,460	0,617	0,777
DPR(%)	0,27	0,14	0,16
Porcentagem de recuperação	99,1	99,3	100,2
Recuperação média (%)		99,5	

Na avaliação da exatidão, a porcentagem de recuperação variou de 99,7 a 102,0% para a amostra A, empregando-se metanol como solvente (Tabela 12) e variou de 99,9 a 100,1%, utilizando-se hidróxido de sódio 0,1M como solvente (Tabela 14). O valor médio de recuperação, assim como os valores obtidos para as três adições, para ambos os solventes, indicam boa exatidão para os métodos propostos.

Para a amostra B, o mesmo foi observado, quando utilizou-se hidróxido de sódio 0,1M como solvente (Tabela 15), mostrando valores de percentagem de recuperação entre 99,1 a 100,2%.

Por outro lado, os valores de percentagem de recuperação obtidos para a amostra B, empregando-se metanol como solvente (Tabela 13), não foram tão homogêneos quanto aos obtidos para a amostra A, no decorrer das três adições de padrão, pois variaram de 95,4 a 106,8%. Mas o valor de recuperação médio (100,7%) encontra-se dentro da faixa de valores aceitáveis.

Os resultados encontrados para a percentagem de recuperação nas três adições de padrão realizadas demonstram que o processo de preparação das amostras para análise não é um fator causador de perdas.

6.2.2.3 Precisão intra-dia

Os valores de absorvâncias obtidos na análise da precisão intra-dia estão demonstrados nas Tabelas 16 e 17.

Tabela 16 - Valores de absorvâncias obtidos na avaliação da precisão intra-dia, pelo método espectrofotométrico, utilizando metanol como solvente a 356 nm.

Período	Início do dia	Fim do dia
	0,835	0,845
	0,833	0,839
Absorvâncias	0,830	0,842
	0,835	0,844
	0,835	0,846
	0,838	0,844
Média das absorvâncias	0,834	0,843
DPR médio (%)		0,63

Tabela 17 - Valores de absorvâncias obtidos na avaliação da precisão intra-dia, pelo método espectrofotométrico, utilizando hidróxido de sódio 0,1M como solvente a 362 nm.

Período	Início do dia	Fim do dia
	0,800	0,807
	0,797	0,805
Absorvâncias	0,796	0,806
	0,797	0,807
	0,800	0,808
	0,796	0,806
Média das absorvâncias	0,798	0,806
DPR médio (%)	0,60	

Os valores de DPR encontrados para ambos os solventes (metanol e hidróxido de sódio 0,1M), demonstram que o método possui boa precisão entre uma análise e outra, realizadas no decorrer de um mesmo dia. Valores de DPR abaixo de 5,0% são aceitáveis (BRASIL, 2003b).

6.2.2.4 Precisão inter-dias

Os valores de absorvâncias obtidos na análise da precisão inter-dias estão demonstrados nas Tabelas 18 e 19.

Tabela 18 - Valores de absorvâncias obtidos na avaliação da precisão inter-dias, pelo método espectrofotométrico, utilizando metanol como solvente a 356 nm.

Dias	1	2
	0,839	0,841
	0,839	0,839
Absorvâncias	0,844	0,840
	0,838	0,841
	0,842	0,845
	0,843	0,848
Média das absorvâncias	0,840	0,842
DPR(%)	0,35	

Tabela 19 - Valores de absorvâncias obtidos na avaliação da precisão inter-dias, pelo método espectrofotométrico, utilizando hidróxido de sódio 0,1M como solvente a 362 nm.

Dias	1	2
	0,788	0,771
	0,788	0,767
Absorvâncias	0,784	0,769
	0,787	0,768
	0,786	0,766
	0,789	0,77
Média das absorvâncias	0,787	0,768
DPR(%)	1,26	

O valores de DPR encontrados de 0,35 % empregando metanol como solvente e 1,26% utilizando hidróxido de sódio 0,1M como solvente, demonstram que o método possui boa precisão quando empregado em dias diferentes, independente do solvente. Valores de DPR abaixo de 5,0% são aceitáveis (BRASIL, 2003b).

6.2.2.5 Especificidade/ seletividade

Os espectros obtidos para meloxicam SQR, excipientes, amostras, e padrão incorporado dos excipientes estão demonstrados nas Figuras 6 e 7.

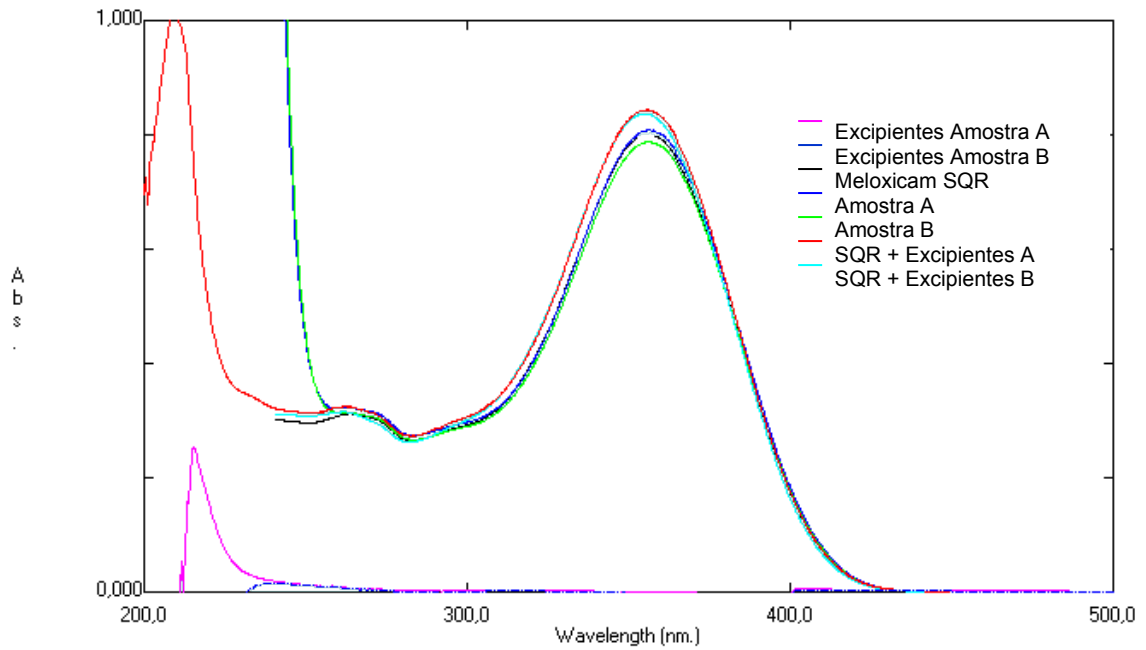


Figura 6 - Espectros de absorção de meloxicam obtidos para o teste de seletividade, empregando-se metanol como solvente.

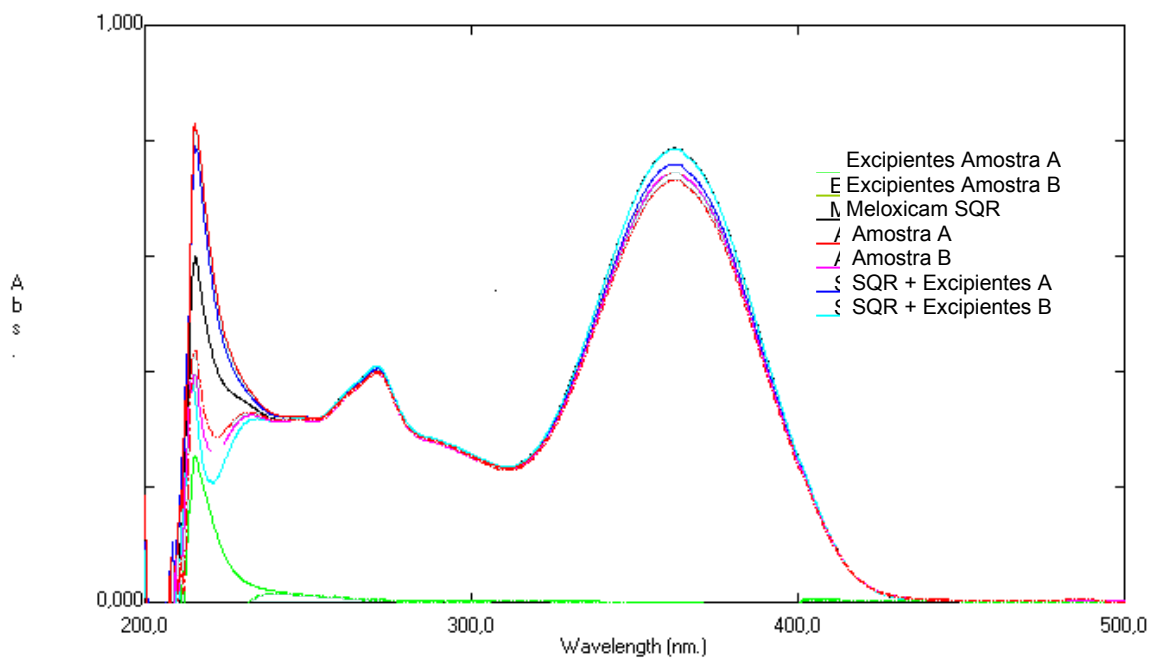


Figura 7 - Espectros de absorção de meloxicam obtidos para o teste de seletividade, empregando-se hidróxido de sódio 0,1M como solvente.

Pelos espectros apresentados, verificou-se que não houve interferência dos excipientes das formulações, tanto da amostra A como da B, na determinação de meloxicam na forma farmacêutica comprimidos.

6.2.2.6 Robustez

Os resultados para o parâmetro robustez, variando-se o solvente (molaridade/ grau de pureza), estão expressos nas Tabelas 20 e 21.

Tabela 20 - Valores de absorvâncias obtidos para avaliação da robustez para soluções de meloxicam 15 µg/mL, empregando-se NaOH 0,1M e NaOH 0,01M como solvente, respectivamente a 362 nm.

Solvente	NaOH 0,1M	NaOH 0,01M
	0,779	0,783
	0,783	0,769
Absorvâncias	0,783	0,766
	0,783	0,766
	0,784	0,767
Média das absorvâncias	0,782	0,7702
DPR total (%)	1,05	

Tabela 21 - Valores de absorvâncias obtidos para avaliação da robustez para soluções de meloxicam 15,0 µg/mL, empregando metanol de diferentes graus de pureza como solvente.

Solvente	Metanol 1 (grau HPLC)	Metanol 2 (grau pa)
	0,761	0,699
	0,758	0,701
Absorvâncias	0,767	0,702
	0,766	0,700
	0,765	0,698
Média das absorvâncias	0,763	0,700
DPR total (%)	4,58	

Através dos resultados apresentados, pode-se observar que o método apresentou-se robusto ($DPR < 2,0\%$), em relação a pequenas variações no solvente, para o hidróxido de sódio diluído. O mesmo não foi observado para os diferentes graus de pureza de metanol ($DPR > 2,0\%$), mostrando a importância da utilização do solvente orgânico com elevado grau de pureza.

Os resultados obtidos através da validação da metodologia espectrofotométrica empregando metanol e hidróxido de sódio 0,1M como solvente demonstraram seletividade, linearidade, exatidão, precisão e robustez satisfatórias aos limites especificados.

6.3 Determinação de meloxicam em comprimidos por cromatografia líquida de alta eficiência

Os resultados obtidos a partir dos testes realizados utilizando diferentes composições para a fase móvel, diferentes colunas cromatográficas e diferentes solventes (PORTA et al., 2005), foram avaliados considerando resolução, maior eficiência na determinação do teor e menor interferência dos solventes.

A determinação analítica de meloxicam foi executada conforme método descrito no item 5.2.3. A Figura 8 mostra o cromatograma da solução de meloxicam SQR a 15,0 $\mu\text{g/mL}$.

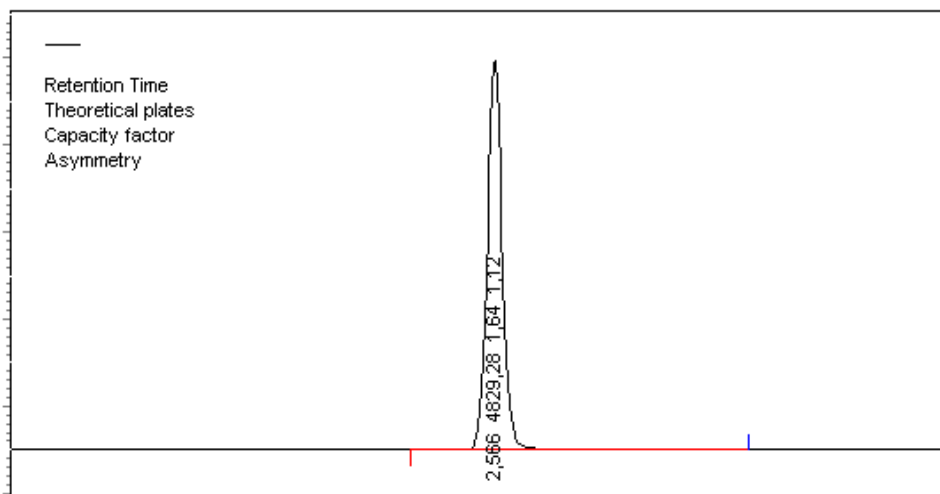


Figura 8 - Cromatograma de solução de meloxicam SQR, com concentração de 15,0 $\mu\text{g/mL}$. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μm , comprimento de onda de detecção 364 nm, n^o pratos teóricos médio 4829,28, fator de assimetria médio 1,12, fator capacidade médio 1,64 e tempo de retenção 2,566.

Os picos obtidos nas diversas injeções da solução de meloxicam SQR se mostraram simétricos e com tempo de retenção de cerca de 2,6 minutos, nas condições apresentadas na Figura 8.

6.3.1 VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA

6.3.1.1 Linearidade

A Tabela 22 apresenta os valores de área obtidos para a construção da curva de calibração de meloxicam SQR, por CLAE.

Tabela 22 - Valores de área obtidos para a construção da curva de calibração de meloxicam SQR, por CLAE. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μ m, comprimento de onda de detecção 364 nm .

Concentração (μ g/mL)	6	9	12	15	18
Áreas	200254	302294	403682	506053	615153
	198493	302277	404731	505945	609590
	199944	300341	410236	504948	612695
	199923	299056	406783	502658	610197
	200778	300922	408366	503167	614014
Média das áreas	199878	300978	406760	504554	612330
DPR(%)	0,42	0,46	0,65	0,31	0,39

A representação gráfica da curva de calibração e respectiva equação da reta, podem ser visualizados na Figura 9.

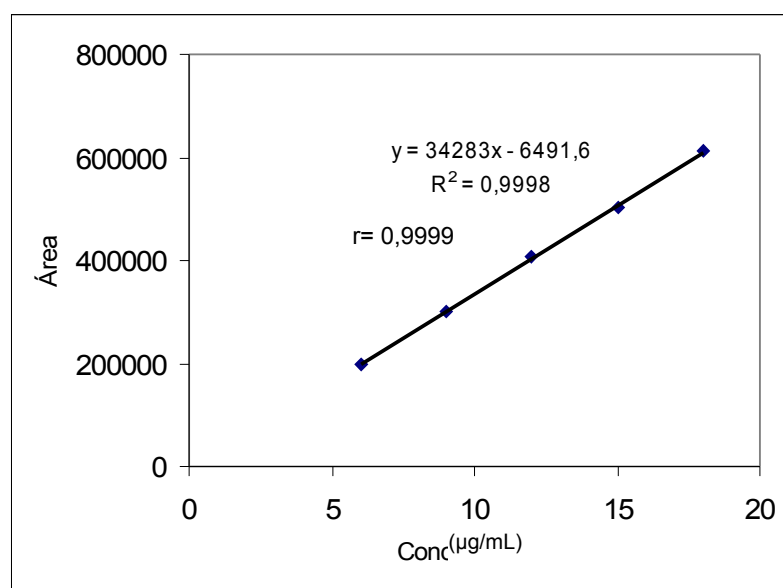


Figura 9 - Representação gráfica da curva de calibração de meloxicam SQR obtida por CLAE. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μ m, comprimento de onda de detecção 364 nm

O valor do coeficiente de correlação ($r=0,9999$), demonstra que há correlação linear entre as concentrações e os valores de área, na faixa de concentração de 6,0 a 18,0 $\mu\text{g/mL}$. Os baixos valores de DPR demonstram que o método apresenta boa precisão.

6.3.1.2 Exatidão

Os valores de área obtidos para as amostras de comprimidos dos laboratórios A e B, incorporadas de padrão, estão demonstrados nas Tabelas 23 e 24, respectivamente.

Tabela 23 - Valores de área obtidos no teste de recuperação para a Amostra A. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μm , comprimento de onda de detecção 364 nm .

Amostra	Amostra incorporada de padrão 9,0 $\mu\text{g/mL}$	Amostra incorporada de padrão 12,0 $\mu\text{g/mL}$	Amostra incorporada de padrão 15,0 $\mu\text{g/mL}$
	289224	377766	467181
	290352	377176	467998
Áreas	286891	379938	466948
	286356	380644	471060
	285819	381036	469808
	285271	380163	470454
Média das áreas	287322	379454	468908
DPR(%)	0,70	0,42	0,37
Porcentagem de recuperação	99,9	97,8	96,1
Recuperação média (%)		98,0	

Tabela 24 - Valores de área obtidos no teste de recuperação para a Amostra B. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 µm, comprimento de onda de detecção 364 nm .

Amostra	Amostra incorporada de padrão 9,0 µg/mL	Amostra incorporada de padrão 12,0 µg/mL	Amostra incorporada de padrão 15,0 µg/mL
	283576	374086	481983
	289349	381673	484520
Áreas	290201	381250	483981
	289766	380975	484907
	290680	382018	485166
	291547	382573	485752
Média das áreas	289186	380429	484385
DPR(%)	0,99	0,83	0,27
Porcentagem de recuperação	101,9	99,2	102,9
Recuperação média (%)		101,3	

Os valores médios de recuperação para as amostras A e B apresentaram-se adequados, reforçando que o processo de preparação das amostras para análise dos comprimidos de meloxicam dos laboratórios A e B, não é um fator causador de perdas, comprovando exatidão.

Entretanto, os valores de percentagem de recuperação obtidos tanto para a amostra A, quanto para a amostra B, variaram, individualmente, no decorrer das três adições de padrão, pois apresentaram valores de 96,1 a 99,9% (Tabela 23) e valores de 101,9 a 102,9 (Tabela 24), respectivamente. Mas esta variação é pouco significativa, frente à percentagem média de recuperação e aos valores reduzidos de DPR em cada nível de concentração adicionada de padrão.

6.3.1.3 Precisão intra-dia

Os valores de área obtidos na avaliação da precisão intra-dia estão apresentados na Tabela 25.

Tabela 25 - Valores de área obtidos para avaliação da precisão intra-dia, pelo método cromatográfico. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3µm, comprimento de onda de detecção 364 nm .

Período	Início do dia	Fim do dia
Áreas	500244	499210
	499808	496739
	500778	496464
	500058	500447
	499441	500836
	498484	499043
Média das áreas	499802	498790
DPR(%)	0,29	

O valor de DPR médio encontrado (0,29 %), para as análises realizadas no mesmo dia, demonstra que o método possui boa precisão entre uma análise e outra. Valores de DPR abaixo de 5,0% são aceitáveis (BRASIL, 2003b).

6.3.1.4 Precisão inter-dias

Os valores de área obtidos na análise da precisão inter-dias estão demonstrados na Tabela 26.

Tabela 26 - Valores de área utilizados para avaliação da precisão inter-dias. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3µm, comprimento de onda de detecção 364 nm .

Dias	1	2
Áreas	484203	480177
	484025	470776
	482438	474872
	479679	474185
	481568	477928
	482463	480216
Média das áreas	479377	
DPR (%)	0,87	

O valor de DPR encontrado (0,57 %) demonstra que o método possui boa precisão quando empregado para análises realizadas em dias diferentes. Valores de DPR abaixo de 5,0% são aceitáveis (BRASIL, 2003b).

6.3.1.5 Especificidade/ Seletividade

Os cromatogramas obtidos para meloxicam SQR, excipientes, amostras dos medicamentos A e B, padrão incorporado dos excipientes, estão demonstrados nas Figuras 10 e 11.

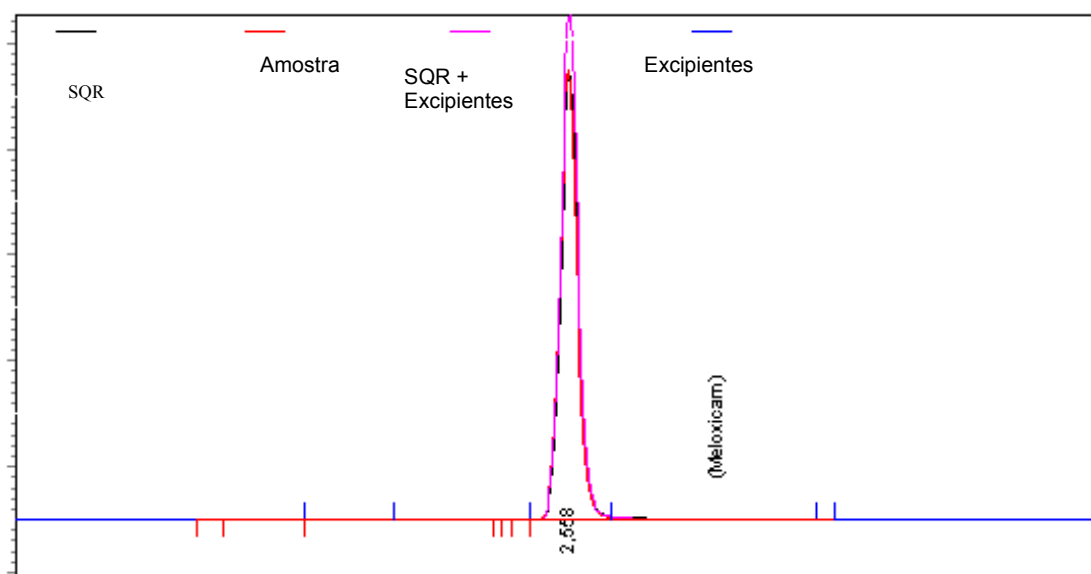


Figura 10 - Cromatogramas de meloxicam obtidos para o teste de seletividade para a amostra A. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μ m, comprimento de onda de detecção 364 nm .

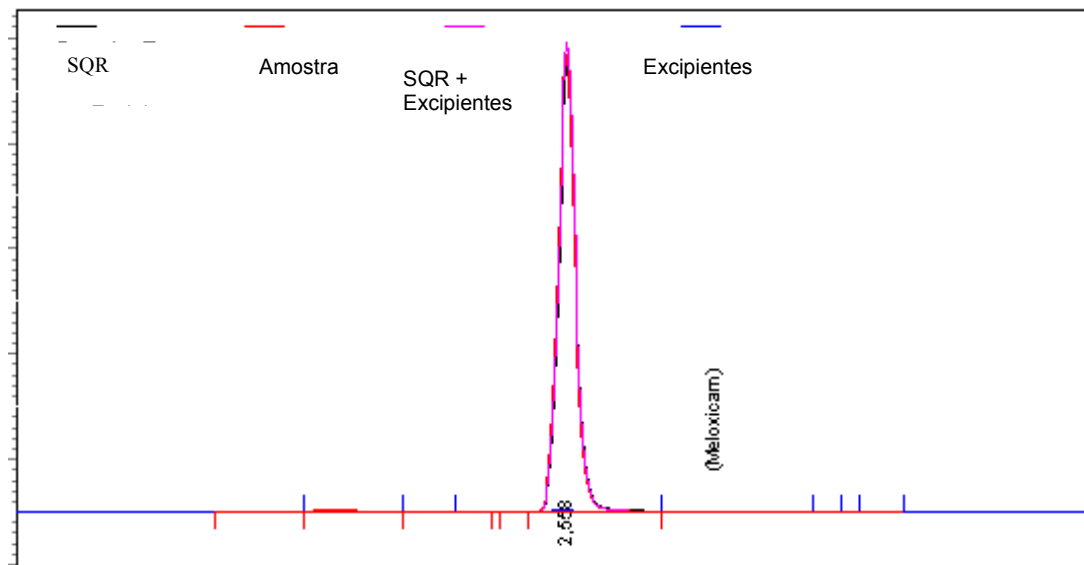


Figura 11 - Cromatogramas de meloxicam obtidos para o teste de seletividade para a amostra B. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (55:45), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μ m, comprimento de onda de detecção 364 nm .

Os cromatogramas apresentados demonstram não haver interferência dos excipientes das formulações testadas na determinação de meloxicam na forma farmacêutica comprimidos, sendo considerado seletivo para o meloxicam nas condições estudadas.

6.3.1.6 Robustez

Os resultados para o parâmetro robustez, variando-se a composição da fase móvel e a fase estacionária, de acordo com o item 5.2.3.3.6, estão expressos nas Tabelas 27 e 28 e nas Figuras 12 e 13, respectivamente.

Tabela 27 - Valores de área obtidos na análise de robustez, para soluções de meloxicam 15,0 µg/mL, empregando-se como fase móvel tampão fosfato pH 4,5: acetonitrila (60:40) e tampão fosfato pH 4,5: acetonitrila (55:45).

Fase móvel	60:40	55:45
Áreas	480177	486584
	470776	482263
	474872	482687
	474185	483158
	477928	482912
	480216	482417
Média das áreas	476359	483337
DPR total (%)	0,95	

Tabela 28 - Valores de área obtidos na análise de robustez, para soluções de meloxicam 15,0 µg/mL, empregando-se como fase estacionária Coluna C18, 4,6mm x 100 mm x 3 µm (Coluna 1) e Coluna C18, 4,6mm x 100mm x 5 µm (Coluna 2)

Fase móvel	(Coluna 1)	(Coluna 2)
Áreas	480177	471665
	470776	470819
	474872	467489
	474185	470797
	477928	469693
	480216	469556
Média das áreas	476359	470003
DPR total (%)	0,90	

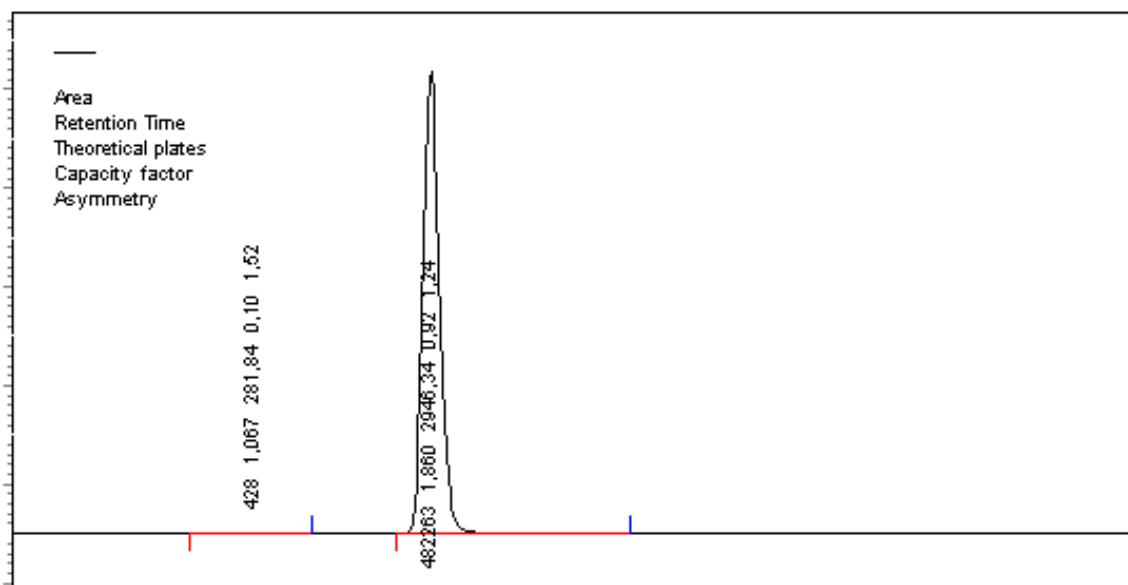


Figura 12 - Cromatograma de solução de meloxicam SQR, empregando-se como fase móvel tampão fosfato pH 4,5: acetonitrila (55:45), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 mm x 100mm, 3 μ m, comprimento de onda de detecção 364 nm, nº pratos teóricos médio 2940,34, fator de assimetria médio 1,24, fator capacidade médio 0,92, tempo de retenção 1,860 e área 482260.

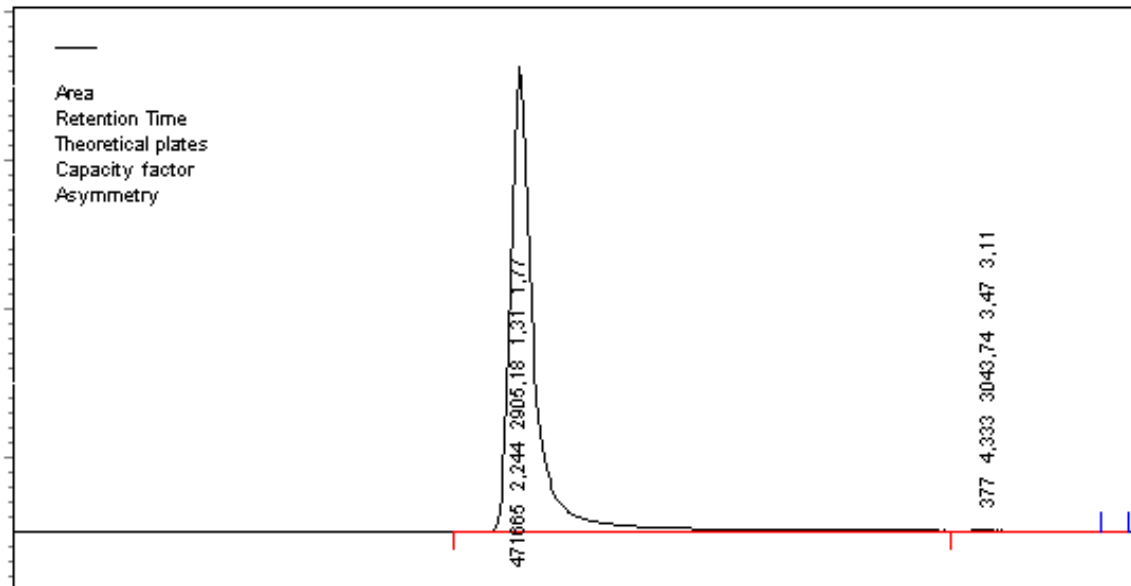


Figura 13 - Cromatograma de solução de meloxicam SQR, empregando-se como fase estacionária Coluna C18, 4,6mm x 100mm x 5 um, fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, comprimento de onda de detecção 364 nm, nº pratos teóricos médio 2905,10, fator de assimetria médio 1,77, fator capacidade médio 1,31, tempo de retenção 2,244 e área 471665.

Através dos resultados apresentados, pode-se observar que o método apresentou-se robusto, comparando valores de área ($DPR < 2,0\%$), em relação a pequenas variações no diâmetro das partículas da fase estacionária. Por outro lado, pequenas variações na proporção da fase móvel ocasionaram uma diminuição significativa do tempo de retenção (de 2,5 para cerca de 1,8 minutos).

Os resultados de validação da metodologia por CLAE mostraram que o método pode ser empregado na determinação de meloxicam em comprimidos, com seletividade, linearidade, exatidão e precisão.

6.4 Testes de controle de qualidade para comprimidos

6.4.1 ASPECTO

Os comprimidos do medicamento referência possuem cor amarela, forma circular, sulcado no centro, em uma das faces e marcado com logotipo na outra face. Há homogeneidade quanto à cor e aspecto.

Os comprimidos do laboratório A possuem cor amarela, são circulares, com sulco central em uma das faces e marcado com o nome do medicamento na outra face.

Os comprimidos do laboratório B possuem cor amarela, são circulares, sem sulco central e possuem aspecto homogêneo.

6.4.2 DETERMINAÇÃO DE PESO

Os resultados da determinação de peso médio dos comprimidos do medicamento referência, dos laboratórios A e B, respectivamente, estão apresentados na Tabela 29.

Tabela 29 - Valores de peso médio de comprimidos em amostras de comprimidos de meloxicam para o medicamento referência, laboratório A e laboratório B.

Amostras	Peso médio (mg)	DPR (%)	Resultado
Referência	182,76	2,80 (n=20)	De acordo
Laboratório A	224,02	1,48 (n=20)	De acordo
Laboratório B	258,86	1,10 (n=20)	De acordo

Os comprimidos dos medicamentos referência, teste A e B se apresentaram dentro da faixa especificada, segundo a qual o limite de variação permitido para comprimidos com peso médio entre 80,0 e 250,0 mg é $\pm 7,5\%$, e para aqueles com peso médio superior a 250,0 mg é de $\pm 5,0\%$, segundo a Farmacopéia Brasileira IV (1988). Podendo-se tolerar até duas unidades fora dessa faixa, porém nenhuma poderá estar acima do dobro dessa percentagem. Além disso, possuem pesos médios com valores próximos entre si, indicando reprodutibilidade na produção do lotes.

6.4.3 FRIABILIDADE

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O teste se aplica, unicamente, aos comprimidos não-revestidos, sendo esse parâmetro fundamental também no controle de processo de núcleos intermediários de drágeas.

Os resultados obtidos no teste de friabilidade para o medicamento de referência, A e B estão apresentados na Tabela 30.

Tabela 30 - Valores obtidos no teste de friabilidade para comprimidos de meloxicam.

Amostras	Perdas (%)
Referência	0,2
Laboratório A	0,3
Laboratório B	0,5

O máximo aceitável para o teste de friabilidade é de 1,5%, segundo a Farmacopéia Brasileira IV (1988). Portanto, as percentagens de perda de massa para todas as amostras analisadas encontram-se dentro do intervalo aceitável.

6.4.4 DETERMINAÇÃO DA DUREZA

Os resultados obtidos para o teste de dureza estão expressos na Tabela 31. O mínimo preconizado para este teste é 3,0 kgf, segundo a Farmacopéia Brasileira IV (1988).

Tabela 31 - Valores obtidos no teste de dureza para comprimidos de meloxicam.

Amostras	Dureza média (kgf)
Referência	4,7
Laboratório A	5,1
Laboratório B	5,0

O teste de dureza avalia a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Este parâmetro está relacionado à força de compressão que, à medida que é aumentada, diminui a porosidade do comprimido, aumentando a sua resistência.

Todas as amostras de comprimidos testadas apresentaram dureza média superior a 3,0 kgf, atendendo ao requisito farmacopéico.

6.4.5 DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração avalia o tempo necessário para que o comprimido ou cápsula se desintegre. Segundo a Farmacopéia Brasileira IV (1988), desintegração é o estado no qual nenhum resíduo da unidade (comprimido ou cápsula), salvo fragmentos de revestimento ou matriz de cápsulas insolúveis, permanece na tela metálica do aparelho.

Alguns fatores influenciam a desintegração do comprimido e devem ser considerados, tais como: a quantidade de aglutinantes, umidade, desintegrante utilizado, porosidade, tamanho e forma dos grânulos e força de compressão (PRISTA, 1988).

Todas as amostras submetidas ao teste de desintegração cumpriram o teste. Todos os comprimidos estavam completamente desintegrados ao final de 30 minutos. Observou-se que a desintegração, para os três medicamentos testados, ocorreu em menos de 10 minutos.

6.4.6 IDENTIFICAÇÃO

A identificação de meloxicam nos comprimidos analisados foi realizada por espectrofotometria no UV e por corrida cromatográfica, de acordo com os itens 5.2.4.6 e 5.2.4.7, respectivamente. As Figuras 14 e 15 mostram os espectros sobrepostos de meloxicam SQR e amostras do medicamento de referência, medicamentos teste A e B, empregando-se metanol ou hidróxido de sódio 0,1 M, como solvente, respectivamente.

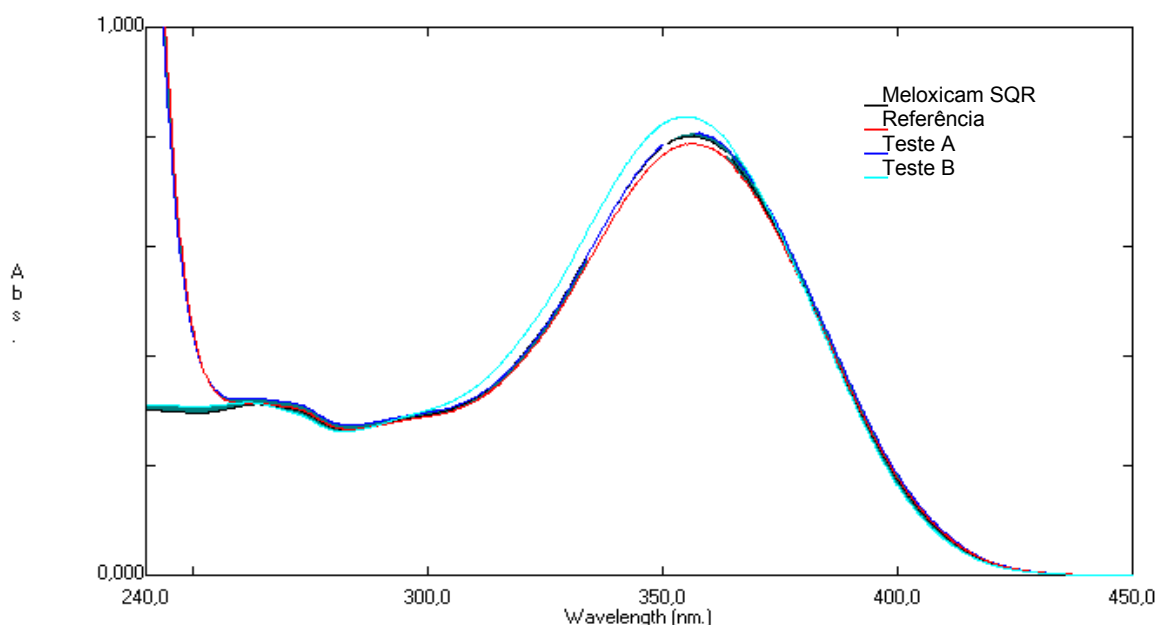


Figura 14 - Espectros de absorção no ultravioleta de meloxicam SQR e das soluções das amostras do medicamento de referência, laboratórios A e B, respectivamente, na concentração de 15 µg/mL, utilizando-se metanol como solvente.

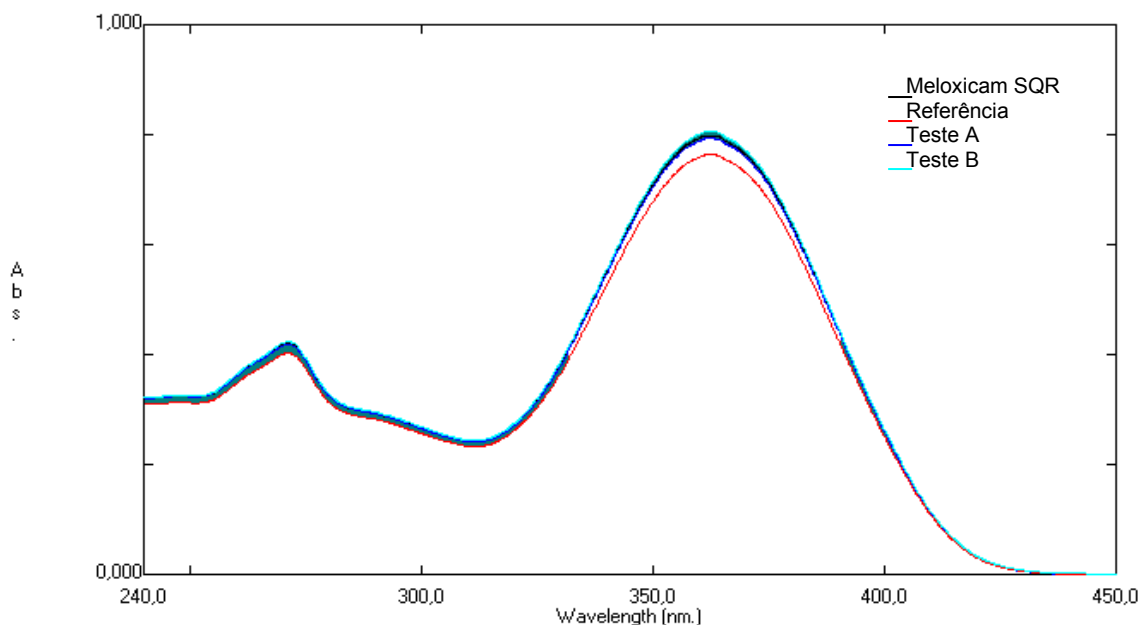


Figura 15 - Espectros de absorção no ultravioleta de meloxicam SQR e das soluções das amostras do medicamento de referência, laboratórios A e B, respectivamente, na concentração de 15 µg/mL, utilizando-se hidróxido de sódio 0,1 M como solvente.

Nota-se que todos os espectros são coincidentes, com máximo de absorção em torno de 356 nm e 362 nm em metanol e hidróxido de sódio 0,1 M, respectivamente, demonstrando se tratar da mesma substância.

Os cromatogramas obtidos por CLAE para meloxicam substância química de referência e amostra do medicamento de referência, comprimidos testes A e B, estão apresentados na Figuras 16.

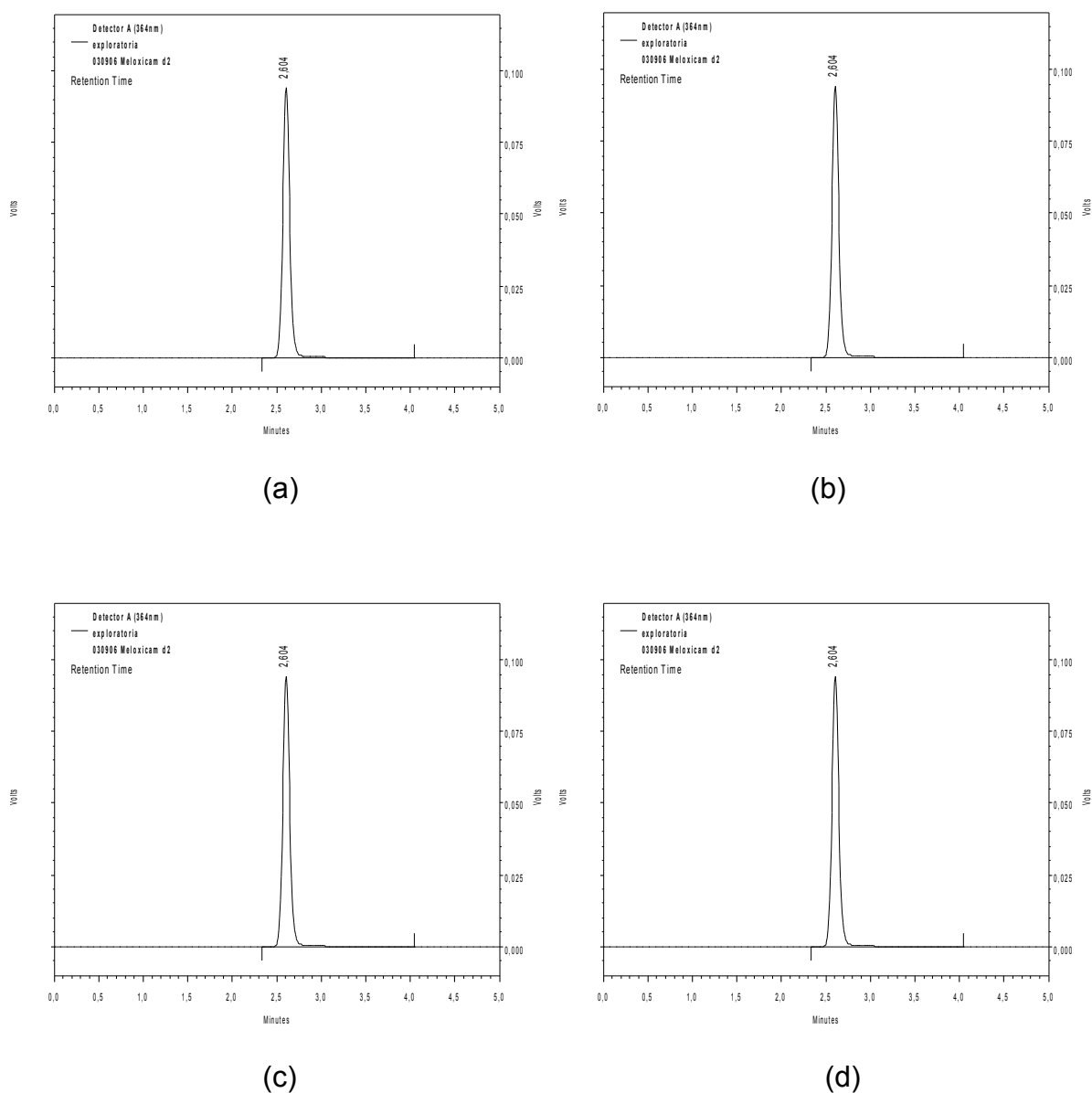


Figura 16 - Cromatogramas de meloxicam SQR (a), medicamento referência (b), medicamento A (c) e medicamento B (d) com concentração 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40), vazão 1,0 mL/min, coluna C18, 4,6 x 100mm, 3 μm , comprimento de onda de detecção 364 nm .

6.5 Doseamento

6.5.1 ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA

Os resultados do doseamento das amostras dos comprimidos do medicamento de referência, medicamentos A e B, por espectrofotometria de absorção no ultravioleta utilizando-se metanol e hidróxido de sódio 0,1 M, estão demonstrados nas Tabelas 32 e 33, respectivamente.

Tabela 32 - Valores obtidos no doseamento das amostras dos comprimidos por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, empregando metanol como solvente, a 356 nm.

Amostras	Meloxicam SQR	Referência	Amostra A	Amostra B
	0,719	0,721	0,713	0,709
	0,718	0,720	0,709	0,711
Valores de	0,719	0,721	0,711	0,710
Abs.	0,720	0,720	0,715	0,712
	0,720	0,721	0,715	0,713
Média das abs.	0,719	0,721	0,713	0,711
DPR %	0,12	0,08	0,36	0,20
Percentagem de pureza		99,88	98,77	98,49

Tabela 33 - Valores obtidos no doseamento das amostras dos comprimidos por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, empregando hidróxido de sódio 0,1 M como solvente, a 362 nm.

Amostras	Meloxicam SQR	Referência	Amostra A	Amostra B
	0,755	0,749	0,735	0,747
	0,755	0,746	0,740	0,748
Valores de	0,755	0,746	0,738	0,748
Abs.	0,755	0,746	0,735	0,747
	0,755	0,746	0,733	0,747
Média das abs.	0,755	0,747	0,736	0,747
DPR %	0,00	0,18	0,38	0,07
Percentagem de pureza		98,54	97,09	98,54

De acordo com a Farmacopéia Brasileira IV (1988), o teor de pureza do produto acabado deve estar entre 90,0% e 110,0%.

Como pode-se observar pelos resultados de percentagem de pureza apresentados na Tabela 32, a metodologia espectrofotométrica, utilizando-se metanol como solvente, se mostrou adequada para quantificar o fármaco no medicamento referência e nas amostras A e B.

De acordo com a Tabela 33, o mesmo pode-se observar em relação à metodologia espectrofotométrica, utilizando-se hidróxido de sódio 0,1M como solvente.

Comparando-se os solventes utilizados (metanol e hidróxido de sódio 0,1M) verificou-se que, tanto para o medicamento referência, quanto para a amostra A, houve diferença estatisticamente significativa quando se utilizava um ou outro, sendo superior a percentagem de pureza em metanol (Teste Tukey $p < 0,05$).

Entretanto, para a amostra B, não houve diferença estatisticamente significativa quando se utilizava um ou outro solvente (Teste Tukey $p > 0,05$).

6.5.2 CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.

Os resultados do doseamento dos comprimidos por CLAE estão demonstrados na Tabela 34.

Tabela 34 - Valores obtidos no doseamento dos comprimidos por CLAE.

Amostras	Meloxicam SQR	Referência	Amostra A	Amostra B
	483180	484043	480816	487502
	483890	483842	486419	491088
Valores de área	487043	479747	481041	496098
	484555	484768	481887	495181
	489118	484376	485696	496314
	488254	483669	487264	495560
Média das áreas	486006,7	483407,5	483853,8	493623,8
DPR %	0,51	0,38	0,60	0,72
Percentagem de pureza		99,07	99,16	101,16

Como pode-se observar (Tabela 35), os produtos acabados analisados por cromatografia líquida de alta eficiência apresentaram percentagem de pureza dentro da faixa especificada (90,0% a 110%).

Comparando-se as metodologias utilizadas para quantificação do fármaco no teste de doseamento (espectrofotometria e cromatografia), verificou-se que, para o medicamento referência, houve diferença estatisticamente significativa quando se utilizava uma ou outra, sendo superior a percentagem de pureza obtida por espectrofotometria, empregando-se como solvente metanol (Teste Tukey $p < 0,05$). Para a amostra A, as metodologias que obtiveram maior percentagem de pureza foram a metodologia espectrofotométrica, empregando-se como solvente metanol e também a metodologia por CLAE (Teste Tukey $p < 0,05$). E, para a amostra B, obteve-se percentagem de pureza superior, empregando-se o método cromatográfico (Teste Tukey $p < 0,05$).

6.6 Desenvolvimento do ensaio de dissolução

6.6.1 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DO TESTE DE DISSOLUÇÃO

Para definir as condições mais adequadas para avaliar a dissolução de comprimidos contendo meloxicam, diferentes meios de dissolução, incluindo adição de agente tensoativo, utilização dos aparatos tipo pá e cesta e velocidades de agitação do meio variando em 50, 75 e 100 rpm foram testadas com o medicamento de referência.

Os valores de percentagem de liberação obtidos na comparação das condições para o teste de dissolução para os comprimidos do medicamento de referência estão demonstrados na Tabela 35. Os perfis de dissolução estão apresentados nas Figuras 18, 19 e 20.

Tabela 35 - Valores de percentagem de liberação para o medicamento de referência obtidos na comparação das condições do perfil de dissolução, obtidas em função do tempo.

Meio	Tempo (min)	cesta a 50 rpm	cesta a 100 rpm	pá a 50 rpm	pá a 75 rpm	pá a 100 rpm
Tampão fosfato 0,2 M, pH 6,8	15	33,97	42,21	47,39	59,54	59,43
	30	44,91	53,53	59,49	74,01	73,76
	45	51,00	61,68	67,56	80,02	80,81
	60	55,10	65,33	74,42	83,17	81,82
	75	57,04	65,97	46,82	86,47	83,13
	90	59,28	65,64	76,64	86,21	83,00
Tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5	15	52,62	63,78	52,92	75,55	74,49
	30	66,88	69,45	64,59	82,21	82,39
	45	72,84	72,72	72,53	85,52	84,85
	60	76,89	74,67	76,84	86,69	86,30
	75	78,84	73,79	78,28	85,69	86,06
	90	78,29	73,93	79,74	84,95	86,20
Tampão fosfato 0,2 M, pH 6,8 + LSS 0,001%	15	41,95	47,05	47,14	66,61	67,60
	30	53,70	56,88	67,43	80,30	80,08
	45	61,38	62,19	70,60	88,36	88,02
	60	66,23	62,50	75,92	85,70	91,66
	75	67,94	63,05	75,54	86,86	90,29
	90	67,56	62,90	75,92	86,60	89,09

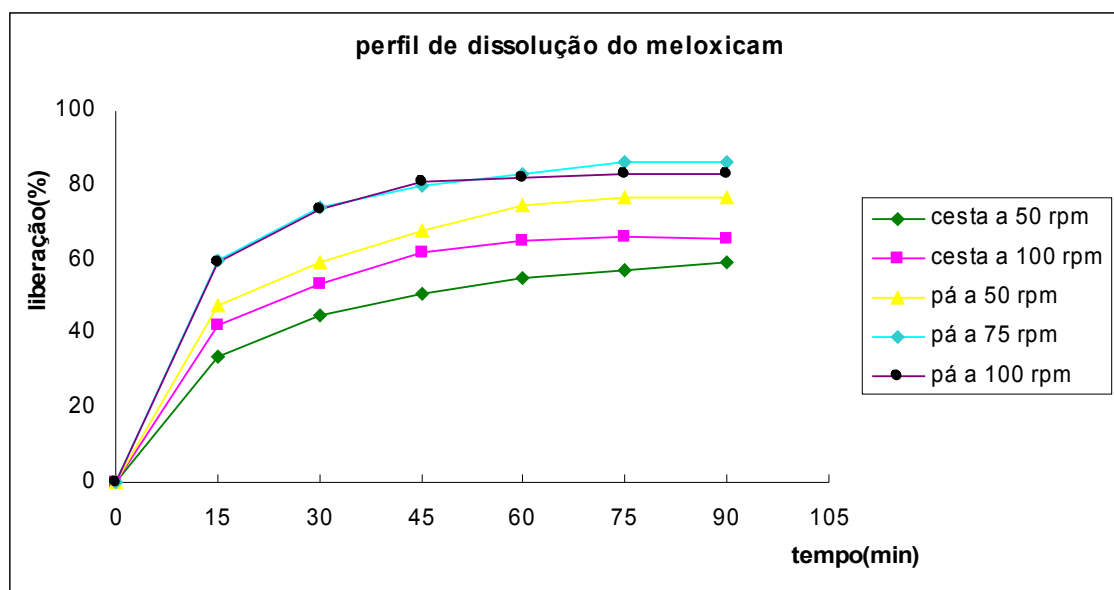


Figura 17 - Perfil de dissolução do medicamento de referência, utilizando como meio de dissolução tampão fosfato 0,2 M, pH 6,8.

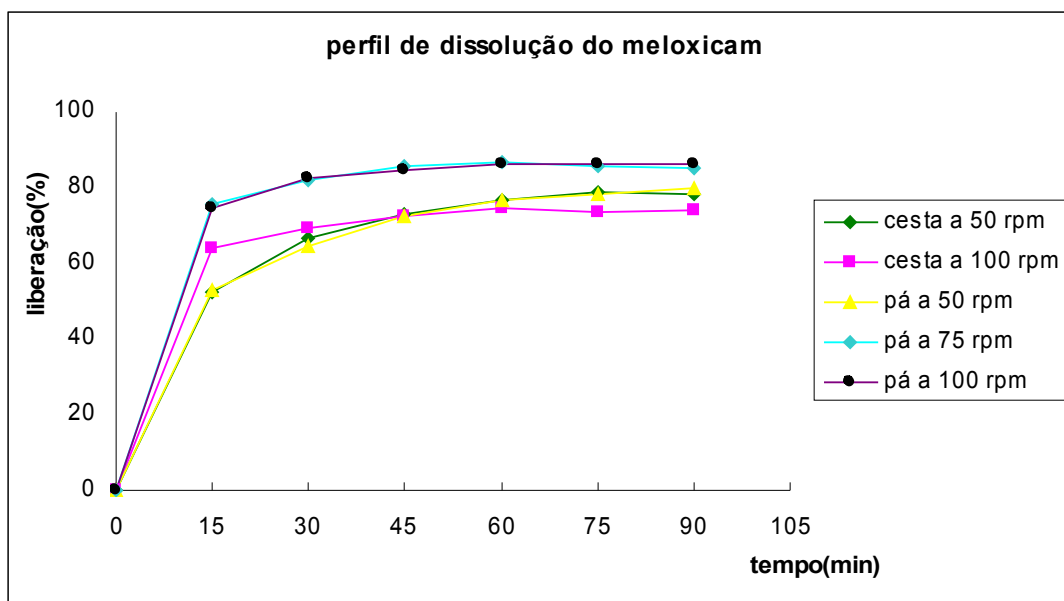


Figura 18 - Perfil de dissolução do medicamento de referência, utilizando como meio de dissolução tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5.

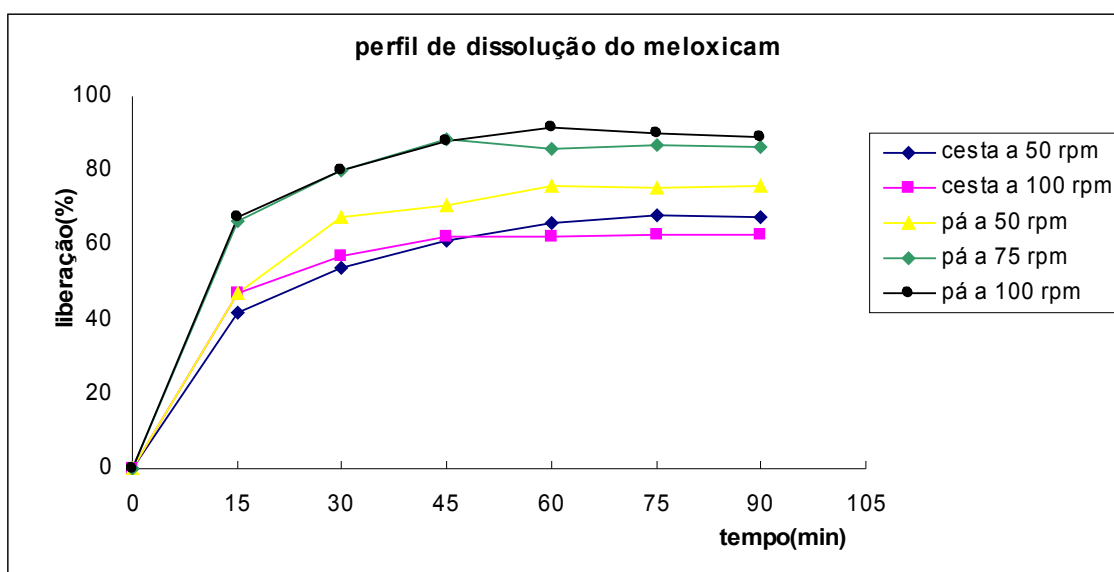


Figura 19 - Perfil de dissolução do medicamento de referência, utilizando como meio de dissolução tampão fosfato 0,2 M, pH 6,8 + LSS 0,001%.

Ao utilizar o tampão fosfato 0,2 M, pH 6,8 como meio de dissolução, os resultados mostraram percentual de liberação do fármaco acima de 80% a partir de 60 minutos, quando da utilização do aparato pá com velocidade de agitação do meio de dissolução de 100 rpm e 75 rpm, conforme Tabela 35 e Figura 17.

A adição do tensoativo ao meio de dissolução objetivou melhorar a liberação do fármaco, segundo recomendação da literatura (ABDOU, 1989). Quando da utilização do aparato pá com velocidade de agitação do meio de dissolução a 75 rpm e a 100 rpm, o percentual de liberação do fármaco foi acima de 80 % a partir de 40 minutos, como pode-se observar na Tabela 35 e Figura 19.

Os resultados dos estudos realizados demonstraram que ao utilizar o meio de dissolução tampão fosfato 0,2 M, pH 6,8 e, também, este meio adicionado de lauril sulfato de sódio 0,001%, com emprego dos dois tipos de aparatos e com variação da velocidade de agitação em 50, 75 e 100 rpm, a dissolução dos comprimidos foi incompleta com percentual de liberação inferior a 80 % em até noventa minutos, não satisfazendo aos requisitos mínimos estabelecidos pela ANVISA (BRASIL, 2003b)

Por outro lado, resultados obtidos utilizando como meio de dissolução tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 mostraram que a liberação do fármaco foi superior a 85% em sessenta minutos quando da utilização do aparato pá com velocidade de agitação do meio de dissolução a 100 rpm e 75 rpm, respectivamente, conforme exposto na Tabela 35 e Figura 18.

Através da análise combinatória, utilizando o teste de Pareto, estabelecendo o intervalo de confiança de 95% (Apêndice A), foi possível verificar que as variáveis mais relevantes no estudo envolveram a utilização de tampão fosfato em pH 7,5 como meio de dissolução, aparato pá e velocidade de agitação do meio de dissolução de 100 rpm e que as interações entre as variáveis não afetaram o estudo de maneira significativa.

Para a comparação das três formulações disponíveis: medicamento de referência, amostra A e amostra B, foram avaliados os respectivos perfis de dissolução nas condições otimizadas para o experimento, sendo que, foi realizada uma coleta no tempo de 5 minutos, para melhor visualização da percentagem de liberação dos três medicamentos, conforme apresentado na Tabela 36 e Figura 20.

Tabela 36 - Valores de percentagem de liberação para o medicamento de referência, testes A e B, em tampão fosfato pH 7,5 a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, aparato pá e velocidade de agitação a 100 rpm.

Amostra	Tempo de coleta (min)	% de liberação
Referência	5	60,76
	15	77,69
	30	84,15
	45	84,46
	60	89,71
	75	88,49
	90	88,22
	Teste A	5
15		64,11
30		76,33
45		83,70
60		87,41
75		85,51
90		86,04
Teste B	5	55,66
	15	67,46
	30	78,09
	45	83,33
	60	86,66
	75	84,37
	90	85,03

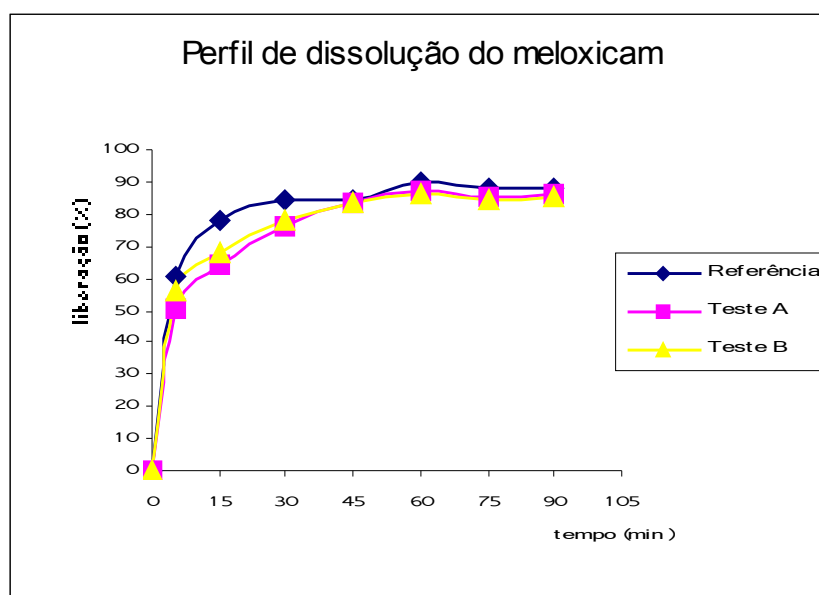


Figura 20 - Perfis de dissolução de meloxicam a partir de comprimidos de 15 mg, produtos referência, A e B, em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, aparato pá e velocidade de agitação a 100 rpm.

A avaliação dos perfis de dissolução, representados na Figura 20, indica que os produtos testes A e B apresentam similaridade entre si, e diferenciaram-se bastante do comportamento do medicamento de referência nos primeiros 30 minutos. Pela análise de variância (ANOVA) os produtos testes A e B foram estatisticamente diferentes entre si ($p < 0,05$). O medicamento de referência apresentou maior percentual de liberação (Teste Tukey $p < 0,05$).

No entanto, a determinação dos parâmetros cinéticos é importante, pois permite análise comparativa em relação ao comportamento *in vitro* dos produtos analisados.

Foi realizado o estudo da cinética do processo de dissolução, empregando-se os modelos de ordem zero e de primeira ordem. O modelo considerado mais adequado, ou seja, o que apresentou melhor correlação, como demonstrado na Tabela 37 e Figuras 21 a 23, foi o de primeira ordem para todos os produtos, sendo o esperado para formas farmacêuticas sólidas de liberação convencional (ISHI et al., 1996).

Tabela 37 - Parâmetros estatísticos dos estudos de regressão aplicando modelo de ordem zero e primeira ordem, derivados dos perfis de dissolução dos medicamentos referência e testes A e B, após o ensaio de dissolução em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 (100 rpm, aparato pá, $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$)

Medicamento	Ordem Zero (r)	Primeira Ordem (r)
Referência	0,8565	0,9405
Teste A	0,8492	0,9114
Teste B	0,8478	0,9418

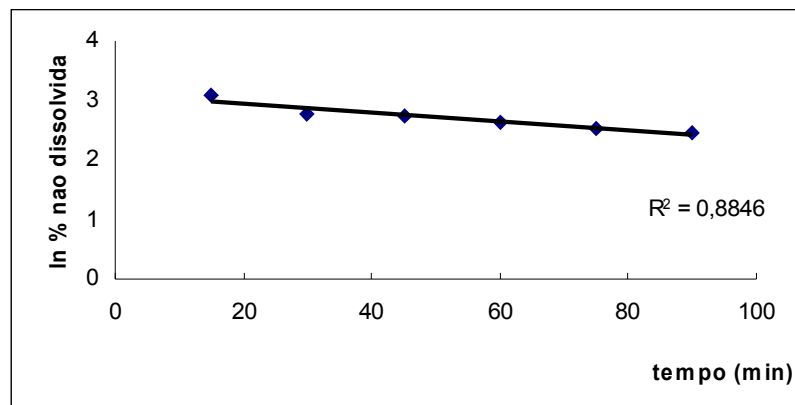


Figura 21 - Transformação logarítmica da porcentagem de meloxicam não dissolvida a partir dos comprimidos do medicamento de referência, após o ensaio de dissolução em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 (100 rpm, aparato pá, 37°C ± 0,5°C). Aplicação do modelo de primeira ordem.

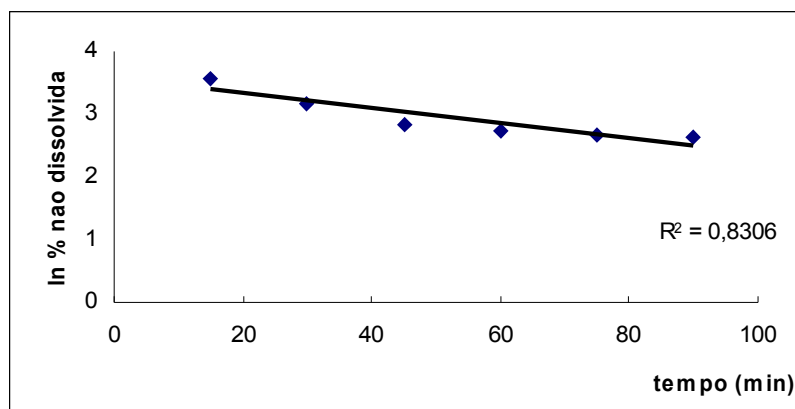


Figura 22 - Transformação logarítmica da porcentagem de meloxicam não dissolvida a partir dos comprimidos do medicamento teste A, após o ensaio de dissolução em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 (100 rpm, aparato pá, 37°C ± 0,5°C). Aplicação do modelo de primeira ordem.

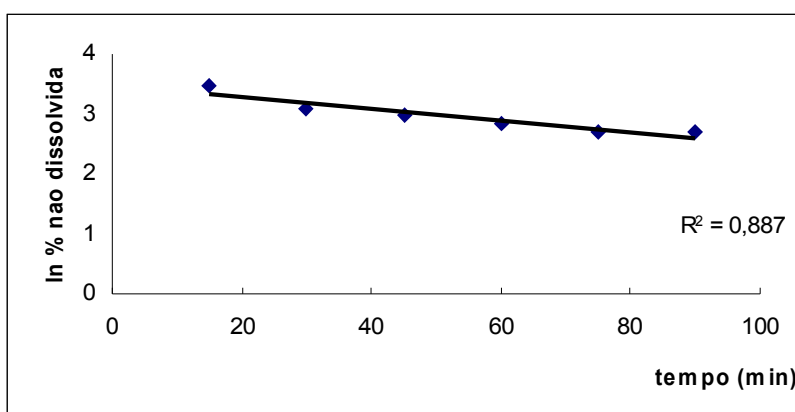


Figura 23 - Transformação logarítmica da porcentagem de meloxicam não dissolvida a partir dos comprimidos do medicamento teste B, após o ensaio de dissolução em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 (100 rpm, aparato pá, 37°C ± 0,5°C). Aplicação do modelo de primeira ordem.

A partir do modelo de primeira ordem foram determinados os parâmetros cinéticos da constante de velocidade de dissolução (k) e meia vida de dissolução ($t_{50\%}$). Embora os valores de k não possam ser utilizados para comparação direta dos perfis, a sua importância está relacionada ao cálculo da meia vida de dissolução ($t_{50\%}$) que é de grande importância, na medida em que se estabelece o tempo necessário para que 50% do fármaco esteja dissolvido. Os resultados indicaram perfis de dissolução diferenciados para os produtos analisados nos primeiros 20 minutos (Figura 20). Todavia, os valores apresentados na Tabela 38, apontam o tempo médio necessário para dissolução de 50% ($t_{50\%}$) de meloxicam presente nos comprimidos dos medicamentos testes A, B e referência.

Tabela 38 - Valores de constante de velocidade de dissolução (k) e meia vida de dissolução para meloxicam medicamentos testes A e B e referência, após o ensaio de dissolução em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 (100 rpm, aparato pá, $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$).

Modelo	$t_{50\%}$ (min)	k (min^{-1})
Referência	8,55	0,081
Teste A	7,22	0,096
Teste B	8,06	0,086

A eficiência de dissolução (ED%) também permite comparar os perfis de dissolução de fármaco (KHAN, 1975), estando relacionada com a quantidade real do fármaco que se encontra dissolvida no meio, e desta forma, ter um melhor prognóstico dos resultados *in vivo*. De acordo com os resultados da eficiência de dissolução (ED%) apresentados na Tabela 39, os medicamentos testes A e B foram diferentes quando comparados isoladamente ao medicamento referência e apresentaram menor percentual de eficiência de dissolução (teste de Tukey, $p < 0,05$).

Tabela 39 - Valores de eficiência de dissolução dos lotes de comprimidos analisados em tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 (100 rpm, aparato pá, 37°C ± 0,5°C).

Medicamento	Eficiência de Dissolução (%)
Referência	88,10
Teste A	83,73
Teste B	83,25

Os fatores f_1 e f_2 foram calculados seguindo critérios da literatura (BRASIL, 2004, MOORE, FLANNER, 1996). Os resultados obtidos demonstraram haver similaridade das formulações entre os medicamentos testes A e B com o medicamento de referência. Comparando-se o medicamento teste A ao medicamento de referência observou-se um fator de semelhança (f_2) de 77,54 e fator de diferença (f_1) de 8,63. Para o medicamento teste B, o fator de semelhança (f_2) obtido foi de 81,20 e o fator de diferença (f_1) de 8,44. Dessa forma, os medicamentos testes A e B podem ser considerados semelhantes ao medicamento de referência.

6.6.2 VALIDAÇÃO DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

6.6.2.1 Linearidade

A Tabela 40 apresenta os valores de absorvâncias obtidos para a construção da curva de calibração de meloxicam SQR por espectrofotometria de absorção no ultravioleta.

Tabela 40 - Valores de absorvâncias obtidos para a construção da curva de calibração de meloxicam para validação do ensaio de dissolução.

Concentração (µg/mL)	9	11	13	15	17
Absorvâncias	0,451	0,532	0,635	0,723	0,812
	0,453	0,534	0,632	0,720	0,810
	0,452	0,533	0,637	0,726	0,813
	0,450	0,531	0,636	0,722	0,811
Média das absorvâncias	0,451	0,532	0,635	0,723	0,812
DPR(%)	0,29	0,24	0,34	0,35	0,16

A representação gráfica da curva de calibração está apresentada na Figura 24.

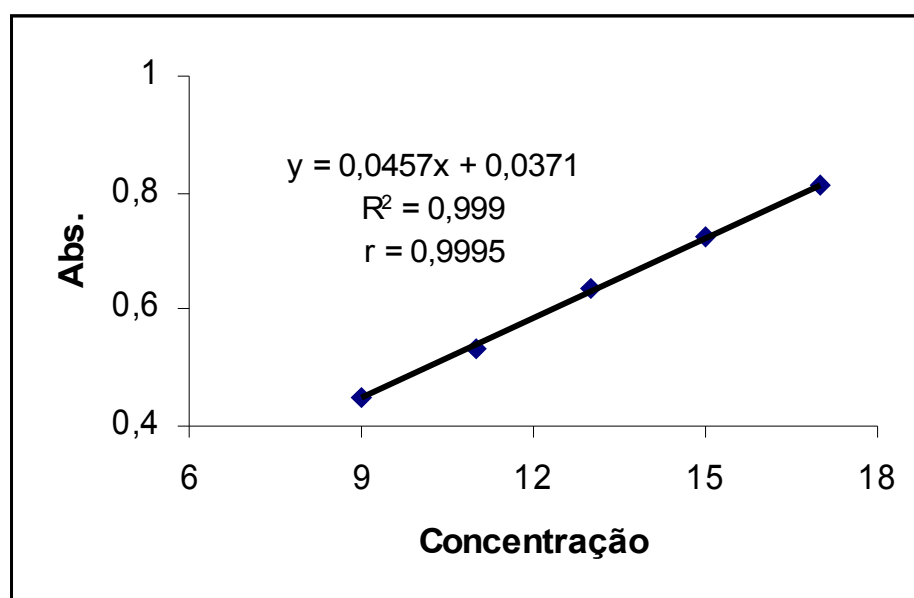


Figura 24 - Representação gráfica da curva de calibração de meloxicam obtida por espectrofotometria no ultravioleta.

O valor do coeficiente de correlação ($r = 0,9995$) indica a existência de correlação linear entre as concentrações e os valores de absorvâncias obtidos na faixa de concentração de 9,0 a 17,0 µg/mL. Os baixos valores de DPR indicam boa precisão nas leituras, em termos de repetibilidade.

6.6.2.2 Precisão intra-dia

Os resultados obtidos na avaliação da precisão intra-dia estão demonstrados na Tabela 41.

Tabela 41 - Valores de absorvâncias obtidos para avaliação da precisão intra-dia, empregando a concentração de 16,67 µg/mL de meloxicam.

Período	Início do dia	Fim do dia
Absorvâncias	0,769	0,764
	0,772	0,780
	0,772	0,775
	0,762	0,775
	0,771	0,780
	0,767	0,768
Média das absorvâncias	0,771	
DPR (%)	0,72	

O valor de DPR das absorvâncias no início e no final do dia foi de 0,72%, demonstrando que o método possui boa precisão quando avaliado em intervalos de tempo no mesmo dia. Isto se reforça, pelo fato de que o meloxicam SQR foi introduzido nas cubas do dissolutor e submetido às condições do ensaio de dissolução, o que torna a comparação mais fiel. Valores inferiores a 5,0 % são aceitáveis (BRASIL, 2003b).

6.6.2.3 Precisão inter-dias

Os resultados obtidos na avaliação da precisão inter-dias estão demonstrados na Tabela 42.

Tabela 42 - Valores de absorvâncias utilizados para avaliação da precisão inter-dias.

Dias	1	2
	0,763	0,764
	0,775	0,762
Absorvâncias	0,763	0,780
	0,774	0,783
	0,771	0,765
	0,764	0,769
Média das absorvâncias		0,769
DPR (%)		0,89

O valor de DPR das absorvâncias em dois dias diferentes foi de 0,89%, demonstrando que o método possui boa precisão quando avaliado em dias diferentes. Valores inferiores a 5,0 % são aceitáveis (BRASIL, 2003b).

6.6.2.4 Exatidão

Os valores obtidos para o teste de recuperação do ensaio de dissolução estão apresentados na Tabela 43.

Tabela 43 - Valores de absorvâncias obtidos para o teste de recuperação do ensaio de dissolução para amostras meloxicam (medicamento de referência), com quantificação espectrofotométrica, utilizando como meio de dissolução tampão fosfato 0,02 M, pH 7,5 a 362 nm.

Amostra	Amostra incorporada de padrão (1)	Amostra incorporada de padrão (2)	Amostra incorporada de padrão (3)
	0,371	0,510	0,776
	0,375	0,513	0,783
Absorvâncias	0,379	0,519	0,769
	0,381	0,508	0,791
	0,369	0,522	0,765
	0,377	0,507	0,778
Média das absorvâncias	0,375	0,513	0,777
DPR(%)	1,23	1,19	1,21
Porcentagem de recuperação	98,03	97,51	97,22

Na avaliação da exatidão, a percentagem de recuperação variou de 97,41 a 98,11% para o procedimento de dissolução (Tabela 41). Segundo Marques; Brown (2002), a recuperação deve estar entre 95 a 105%.

6.6.2.5 Seletividade/ Especificidade

Os espectros obtidos para os excipientes da formulação A e para a substância química de referência estão representados nas Figura 25 e 26, respectivamente.

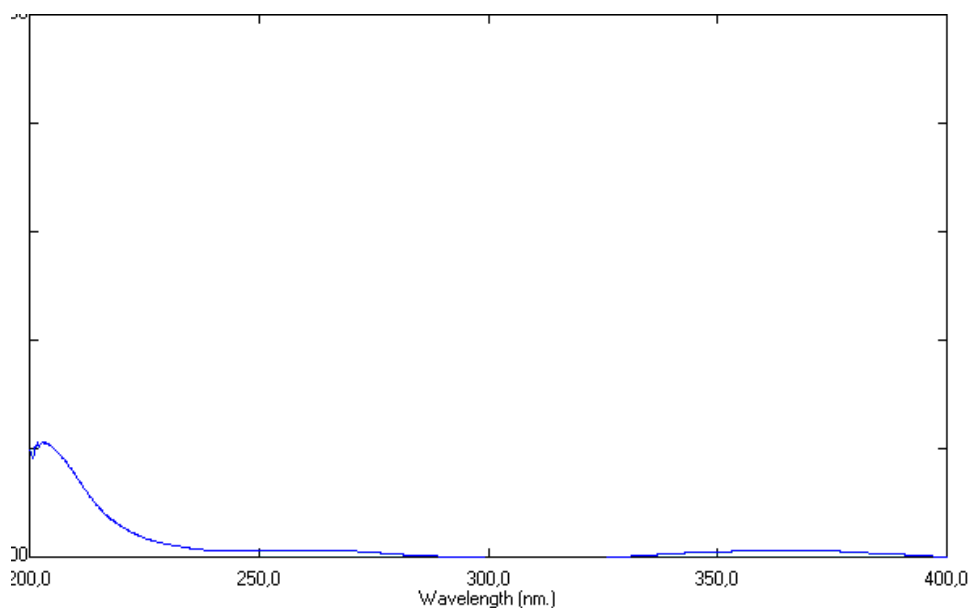


Figura 25 - Varredura espectral dos excipientes da formulação A, utilizando como meio de dissolução tampão fosfato pH 7,5, aparato pá a 100 rpm.

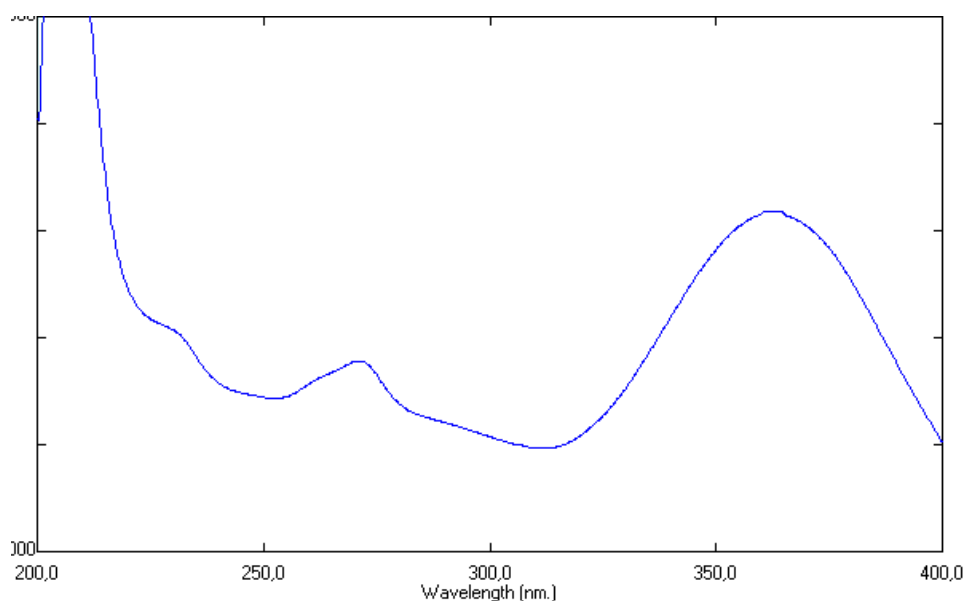


Figura 26 - Varredura espectral de meloxicam SQR, utilizando como meio de dissolução tampão fosfato pH 7,5, aparato pá a 100 rpm.

Na Figura 26 está apresentado o espectro dos excipientes, onde se verifica que não houve interferência dos excipientes no comprimento de onda de máxima absorção do meloxicam.

Nenhum dos objetivos dos ensaios de dissolução será devidamente alcançado se o teste não for confiável e apresentar, no mínimo, precisão, exatidão e repetibilidade dos resultados. O conhecimento dos fatores que afetam a dissolução e seu controle favorece a obtenção de resultados reprodutíveis (MARCOLONGO, 2003).

6.6.3 VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA PARA O TESTE DE DISSOLUÇÃO

6.6.3.1 Precisão intra-dia

Os resultados obtidos na avaliação da precisão intra-dia estão demonstrados na Tabela 44.

Tabela 44 - Valores de absorvâncias utilizados para avaliação da precisão intra-dia.

Período	Início do dia	Fim do dia
	0,809	0,808
	0,805	0,807
Absorvâncias	0,809	0,815
	0,807	0,816
	0,805	0,816
	0,808	0,808
Média das absorvâncias		0,809
DPR médio (%)		0,47

O valor de DPR médio das absorvâncias no início e no final do dia foi de 0,8 %, demonstrando que o método possui boa precisão quando avaliado em intervalos de tempo maiores. Valores inferiores a 5,0 % são aceitáveis (BRASIL, 2003b).

6.6.3.2 Precisão inter-dias

Os resultados obtidos na avaliação da precisão inter-dias estão demonstrados na Tabela 45.

Tabela 45 - Valores de absorvâncias utilizados para avaliação da precisão inter-dias.

Dias	1	2
	0,810	0,804
	0,813	0,802
Absorvâncias	0,800	0,813
	0,806	0,807
	0,807	0,806
	0,808	0,806
Média das absorvâncias		0,807
DPR médio (%)		0,47

O valor de DPR médio das absorvâncias em dois dias diferentes foi de 0,8%, demonstrando que o método possui boa precisão quando avaliado em dias diferentes. Valores inferiores a 5,0 % são aceitáveis (BRASIL, 2003b).

6.6.3.3 Recuperação

Os valores obtidos para o teste de recuperação para demonstrar exatidão da metodologia analítica do ensaio de dissolução estão apresentados na Tabela 46.

Tabela 46 - Valores de absorvâncias obtidos para o teste de recuperação da metodologia analítica do ensaio de dissolução para amostras meloxicam (medicamento de referência), com quantificação espectrofotométrica, utilizando como meio de dissolução tampão fosfato pH 7,5 a 362 nm.

Amostra	Amostra incorporada de padrão (1)	Amostra incorporada de padrão (2)	Amostra incorporada de padrão (3)
	0,412	0,517	0,781
	0,410	0,523	0,787
Absorvâncias	0,413	0,514	0,775
	0,411	0,520	0,779
	0,414	0,512	0,782
	0,412	0,519	0,783
Média das absorvâncias	0,412	0,517	0,781
DPR(%)	0,34	0,78	0,51
Porcentagem de recuperação	98,17	99,60	101,28

Na avaliação da exatidão, a porcentagem de recuperação variou de 97,98 a 98,22% para o procedimento de dissolução (Tabela 46). Segundo Marques, Brown (2002), a recuperação deve estar entre 95 a 105%.

6.6.3.4 Seletividade/ Especificidade

Os espectros obtidos para os excipientes da formulação B e para a substância química de referência estão representados na Figura 27 e 28.

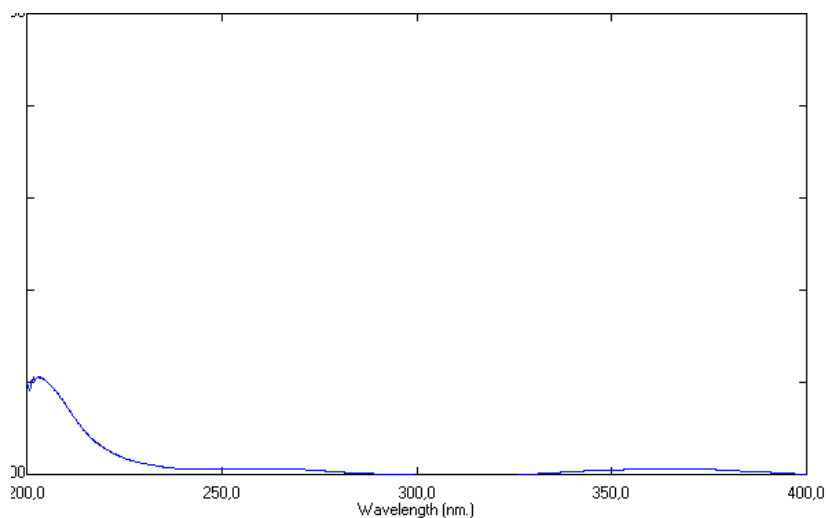


Figura 27 - Varredura espectral de solução dos excipientes da formulação B, utilizando como solvente tampão fosfato pH 7,5.

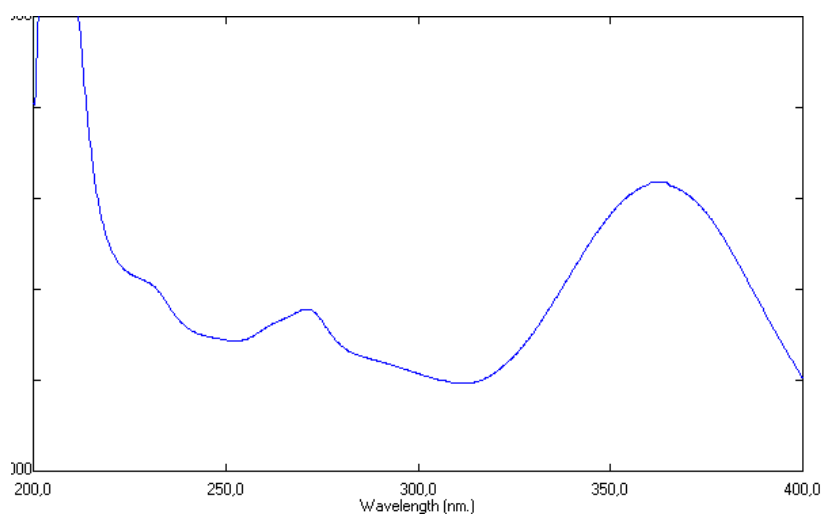


Figura 28 - Varredura espectral de solução de meloxicam SQR, utilizando como solvente tampão fosfato pH 7,5.

Na Figura 27 está apresentado o espectro dos excipientes, onde se verifica que não houve interferência dos excipientes no comprimento de onda de máxima absorção do meloxicam, sendo aplicável para quantificação do fármaco no procedimento de dissolução.

7 CONCLUSÃO

O método de quantificação de meloxicam em comprimidos por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, empregando metanol como solvente apresentou seletividade, linearidade, precisão e exatidão na faixa de trabalho considerada (6,0 a 18,0 µg/mL).

O método de quantificação de meloxicam em comprimidos por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, empregando hidróxido de sódio 0,1M como solvente apresentou seletividade, linearidade, precisão e exatidão na faixa de trabalho considerada (6,0 a 18,0 µg/mL).

O método de quantificação de meloxicam em comprimidos por cromatografia líquida de alta eficiência apresentou seletividade, precisão, linearidade e exatidão na faixa de trabalho considerada (6,0 a 18,0 µg/mL).

Ambos os métodos de quantificação de meloxicam em comprimidos por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, empregando metanol e hidróxido de sódio 0,1 M como solvente apresentaram seletividade, linearidade, precisão e exatidão na faixa de trabalho considerada (6,0 a 18,0 µg/mL).

O método de quantificação de meloxicam em comprimidos por cromatografia líquida de alta eficiência apresentou seletividade, precisão, linearidade e exatidão na faixa de trabalho considerada (6,0 a 18,0 µg/mL).

Contudo, os dois métodos são aplicáveis para quantificar o fármaco, tanto a cromatografia líquida de alta eficiência como a espectrofotometria no UV. Ambos os métodos são sensíveis, rápidos e de fácil execução para serem aplicados na rotina do controle de qualidade de meloxicam na forma farmacêutica comprimidos.

A realização dos ensaios de qualidade para meloxicam na forma farmacêutica comprimidos constitui um importante suporte para elaboração da monografia farmacopeica, o que vem de encontro com os objetivos do presente trabalho.

As condições para realização do teste de dissolução de meloxicam, na forma farmacêutica comprimidos, consistem na utilização de tampão fosfato 0,2 M, pH 7,5 como meio de dissolução, aparato pá e velocidade de agitação do meio de

100rpm, com tempo de coleta da amostra em 60 minutos e tolerância de, no mínimo, 80%.

A validação do ensaio de dissolução mostrou-se apropriada para quantificação de meloxicam, na forma farmacêutica comprimidos, em estudos de liberação *in vitro* obtendo-se resultados adequados de seletividade, linearidade, precisão e exatidão.

A dissolução dos medicamentos testados seguiram cinética de dissolução de primeira ordem e, baseando-se nos parâmetros de cinética de dissolução (k e $t_{50\%}$) e na eficiência de dissolução (ED%), verificou-se que o medicamento de referência e os medicamentos testes A e B apresentaram perfis de dissolução estatisticamente diferentes (medicamento A em relação ao medicamento referência e B em relação ao medicamento referência). No entanto, os resultados de f_1 e f_2 demonstraram haver similaridade das formulações dos produtos testes A e B em relação ao medicamento de referência.

Para conclusões definitivas sobre a biodisponibilidade e bioequivalência desses produtos faz-se necessário a realização de estudos *in vivo*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOU, H. M. *Dissolution, bioavailability & bioequivalence*. Easton: Mack Publishing Company, 1989. 554 p.

ABUZARUR-ALOUL, R. et al. Critical dissolution test of oral systems based on statistically designed experiments. I. Screening of critical fluids and *in vitro/in vivo* modeling of extended release coated spheres. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 23, n. 8, p. 749-760, 1997.

ALBENGRES, E. et al. Clinical pharmacology of oxicams: new insights into the mechanisms of their dose-dependent toxicity. *Int. J. Tissue React.*, v. 15, p. 125-134, 1993.

ALTINÖZ, S. et al. Polarographic behaviour of meloxicam and its determination in tablet preparations and spiked plasma. *Il Farmaco*, v. 57, n. 6, p. 463-468, 2002.

AMIDON, G.L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm. Res.*, Ann Arbor, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

ANDERSON, R. et al. An *in vivo* and *in vitro* investigation of the phototoxic potential of tenoxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent. *Dermatologica*, v. 175, p. 229-234, 1987.

ANDRIOLI, G. et al. Study on paradoxical effects of NSAIDs on platelet activation. *Inflammation* v. 21, p. 519-530, 1997.

ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. *Official methods of analysis of AOAC international*. 16. ed. Arlington: AOAC, 1995. v.1, pt.1, p. 18.

BANAKAR, U. V. *Pharmaceutical dissolution testing*. New York: Marcel Dekker, 1992. 437 p.

BAEYENS, W. R. G et al. Application of an alkyl-diol silica precolumn in a column-switching system for the determination of meloxicam in plasma. *J. Pharmac. Biom. Anal.*, v. 32, n. 4-5, p. 839-846, 2003.

BAYERL, C.; PAGUNG, R.; JUNG, E.G. Meloxicam in acute UV dermatitis - a pilot study, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*, v. 14, p. 167-169, 1998.

BORDNER, J.; HAMMEN, P.D.; WHIPPLE, E.B. Deuterium isotope effects on carbon 13NMR shifts and the tautomeric equilibrium in N-substituted pyridyl derivatives of piroxicam, *J. Am. Chem. Soc.*, v. 111, p. 6572–6578, 1989.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC n.10, de 2 de janeiro de 2001. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 15 jan. 2001. Seção 1, p. 30-39.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº901 de 29 de maio de 2003a. Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI). *Diário Oficial da União*, Brasília, 02 de jun 2003a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 899 de 29 de maio de 2003b. Aprova o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 02 de jun. 2003. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 135, de 29 de maio de 2003c. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. Disponível em <<http://e-legis.bvs.br/leisref./public/showAct.php?id=7909&word=>>> . Acesso em 20 set. 2005

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003d. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento técnico das boas práticas para a fabricação de medicamentos. Disponível em <<http://e-legis.bvs.br/leisref./public/showAct.php?id=22321&word=>>>. Acesso em 20 out. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Matéria-prima de medicamentos terá maior controle. Disponível em <<http://www.opas.org.br/medicamentos/urm>>. Acesso em 23 out. 2005.

BRASIL. Resolução nº 310, 1 de setembro de 2004, Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução, *Diário Oficial da União*, Brasília, 3 set. 2004. 5 p. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 14 abr. 2007.

BRATER, D. C. et al. Effects of ibuprofen, naproxen, and sulindac on prostaglandins in men. *Kidney Int.*, v. 27, p. 66-73, 1985.

BRITISH PHARMACOPOEIA. Her majesty's stationery office. London: United Kingdom, 2003.

BUSCARIOLO, I. A. Analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios. In: DELUCIA, R. (2.ed.) *Farmacologia integrada*. 2.ed Rio de Janeiro: Revinter, 2004. Cap. 38, p.335-341.

CHAKRABORTY, H.; ROY, S.; SARKAR, M. Interaction of oxicam NSAIDs with DMPC vesicles: differential partitioning of drugs. *Chem. Phys. Lipids*, v. 138, p. 20-28, 2005.

COOK, M. E et al., Comparative effects of nabumetone, sulindac, and ibuprofen on renal function. *J. Rheumatol.*, v. 24, p. 1137-1144, 1997.

DELUCIA, R.; SERTIÉ, J. A. A. Absorção, biodisponibilidade e bioequivalência de fármacos. In: DELUCIA, R. *Farmacologia integrada*. 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. Cap.5, p.35-43.

DISTEL, M. et al. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br. J. Rheum.*, v. 35, p. 68-77, 1996. suppl. 1.

DRESSMAN, J. B et al. Dissolution testing as prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm. Res.*, New York, v. 15, n. 01, p. 11-22, 1998.

DRESSMAN, J.B.; FLEISHER, D. Mixing tank model for predicting dissolution rate control of oral absorption. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 75, n. 2, p. 109-116, 1986.

EL-YAZIGI, A. Disintegration: dissolution analysis of percent dissolved time data. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 70, n. 5, p. 535-537, 1981

ENGELHARDT, G. et al. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favorable gastrointestinal tolerance. *Inflamm. Res.*, v. 44, p. 423-433, 1995.

ENGELHARDT, G. et al. UTZMANN, R. Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism; part I: in vitro findings. *Biochem. Pharmacol.*, v. 51, p. 21-28, 1996a.

ENGELHARDT, G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Br. J. Rheum.*, v. 35, p. 4-12, 1996b, suppl. 1.

EUSTICE, R. C. FDA Approves Mobic (Meloxicam) for AO. Disponível em <<http://www.arthritis.about.com/cs/mobic/a/mobicforoa.htm>>. Acesso em 10 out. 2005.

FARMACOPÉIA Brasileira, 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt. 1 e 2.

FARROW, D. C. et al. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 7, p. 97–102, 1998.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Guidance for industry, immediate release solid oral dosage forms scale-up and post-approval changes: chemistry, manufacturing and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation*. Rockville: FDA, 1995. p. 2-25.

FINAL draft labeling Mobic, 2000. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/200/20938lbl.pdf>>. Acesso em 10 set. 2005.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for drug evaluation and research -CDER. Consumer information sheet meloxicam (marketed as Mobic). Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/druginfo/mobic.htm>>. Acesso em 20 set. 2005.

FURST D. E. Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice. *Semin. Arthritis Rheum.*, v. 26, p. 21–27, 1997. Suppl. 1.

FURST, D.E.; MUNSTER, T. Antiinflamatórios não-esteróides, agentes anti-reumáticos modificadores da doença, analgésicos não opióides e drogas utilizadas na gota. In: KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. Cap. 36, p. 481-501.

GALIA, E. et al. Evaluation of various dissolution media for predicting *in vivo* performance of class I and II drugs. *Pharm. Res.*, New York, v.15, n. 5, p. 698-705, 1998.

GEBHARDT, M.; WOLLINA, U. Cutaneous side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Z. Rheumatol.*, v. 54, p. 405–412, 1995.

GECKLE, J. M.; RESCEK, D. M. ; WHIPPLE, E. B. Zwitterionic piroxicam in polar solution. *Magn. Reson. Chem.*, v. 27, p. 150-154, 1989.

GIBALDI, M. *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. p. 352-406.

GOLDMAN, A.P. et al. Meloxicam inhibits the growth of colorectal cancer cells. *Carcinogenesis*, v 19, p. 2195–2199, 1998.

GROSSMAN, E.M.; LONGO, W.E.; PANESAR, N.; MAZUSKI J.E. ; KAMINSKI, D.L. The role of cyclooxygenase enzymes in the growth of human gall bladder cancer cells, *Carcinogenesis*, v. 21, p. 1403-1409, 2000.

HAWKEY, C. J. COX-2 inhibitors. *Lancet*, v. 353, p. 307–314, 1999.

INSEL, P. A. Fármacos Analgésico-antipiréticos e antiinflamatórios e medicamentos usados no tratamento da gota. In: HARDMAN, I. E.; LIMBIRD, L. E. (9.ed.). *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1996. Cap. 27, p. 450-479.

ISHI, K. et al. Novel approach determination of correlation between *in vivo* and *in vitro* dissolution using the optimization technique. *Chem. Pharm. Bull.*, Tokyo, v. 44, n. 8, p.1550-1555, 1996.

JI, H. Y. et al. Simultaneous determination of piroxicam, meloxicam and tenoxicam in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry . *J. Chromatog. B*, v.826, n.1-2, p. 214-219, 2005.

KAUS, L. C. The effect of *in vivo* dissolution, gastric emptying rate, and intestinal transit time on the peak concentration and area-under-the curves of drugs with different gastrointestinal permeabilities. *Pharm. Res.*, New York, v. 16, n. 2, p. 272-280, 1999.

KHAN, K.A.; RHODES, C.T. Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, v. 47, p. 594-607, 1972.

KHAN, K. A. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v. 27, p.48-49, 1975.

KHAN, M.Z.I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with *in vivo* data: challenges and opportunities. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.140, p.131-43, 1996.

KYRIKOU, I. et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in membrane bilayer. *Chem. Phys. Lipids*, v. 132, p. 157-169, 2004.

KOROLKOVAS, A. *Dicionário terapêutico Guanabara 2006/2007*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 21, p. 21.7-21.8.

KURUMBAIL, R. G. et al., Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, v. 384, p. 644–647, 1996.

LEAL, L. B. et al. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para doseamento simultâneo de quatro fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas. *Rev. Bras. Farm*, 2007.

LEVY, G. Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals. *Am. J. Pharm.*, Philadelphia, v.135, n. 3, p.78-92, 1963.

LIMA, D.R. *Manual de farmacologia clínica, terapêutica e toxicologia*. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 2003. p.1532-1533

MACEDO, J.M.S.; OLIVEIRA, I. R. Corticosteróides. In: SILVA, P. 7.ed. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap.82, p.824-839.

MANADAS, R. et al.. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev. Bras. Cien. Farm.*, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MARCOLONGO, R. *Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica*.2003. 107 f. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Ciências Farmacêuticas -Universidade de São Paulo, 2003.

MARQUES, M. R. C; BROWN, W. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. *Rev. Analytica*, n. 1, p. 48-51, 2002.

MEIJER, A. et al. Meloxicam, 15 mg/day, spares platelet function in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Therap.*, v. 66, n. 4, p. 425-430, 1999.

MONOGRAF Ubat 160 Meloxicam, 2000. Disponível em <<http://www.bpfk.gov.my/pdfworddownload/publication/160%20Meloxicam-July200pdf>>. Acesso 6 set. 2005.

MOORE, J. W., FLANNER, H. H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm. Technol.*, v. 20, n. 6, p. 64-74, 1996.

MURTHY, K. S.; GHEBRE-SELASSIÉ, I. Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. *J. Pharm. Sci.*, v. 82, p. 113-126, 1993.

NIKOLIC, L., DJURIC, Z., JOVANOVIC, M. Influence of in vitro test conditions on release of aspirin from commercial tablets. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v. 81, n.4, p. 386-391, 1992.

NOYES, A., WHITNEY, W. J. *Am. Chem. Soc.*, v.19, p.930-934, 1897. Apud: CAMELLA, C., Utilizzazione dei parametri granulometrici nella progettazione di forme farmaceutiche. *Boll. Chim. Farm.*, Milan, v.130, n.2, p.43-51, 1991.

PEZOA, R.; CONCHA, A.M.; GAETE, G. Disolución de formas farmacêuticas sólidas. *Revista del Colegio Químico Farmacêutico*, Santiago, v. 46, n. 2, p. 43-51, 1990.

PILLAI, O.; DHANIKULA, A.B., PANCHAGNULA, R. Drug delivery: odyssey of 100 years. *Current opinion in Chemical Biology*, Punjab, v.5, p. 439-446, 2001.

PORTA, V. et al. Método analítico para determinação de meloxicam em plasma humano por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). *Rev. Bras. de Ciênc. Farm.*, v.41, n.2, p. 215-222, 2005.

PRISTA, L.N. *Segurança e eficácia de medicamentos e controle de qualidade*. *Rev. Port. Farmácia*, v.38, p. 1-8, 1988.

QURESHI, S.A.; MCGILVERAY, I.J. A critical assessment of the USP dissolution apparatus suitability test criteria. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.21(8), p.905-924, 1995.

RANG, H. P. et al. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 16, p.277-295.

REDENTI, E. et al. Raman and solid state ^{13}C -NMR investigation of the structure of the 1:1 amorphous piroxicam: β -cyclodextrin inclusion compound. *Biospectroscopy*, v. 5, p. 243–251, 1999.

RITLAND, S.R.; GENDLER, S.J. Chemoprevention of intestinal adenomas in the APC^{min} mouse by piroxicam: kinetics, strain effects and resistance to chemosuppression, *Carcinogenesis*, v. 20, p. 51-58, 1999.

RODRIGUES, D. Estudo comparativo de cápsulas de omeprazol do mercado nacional: avaliação biofarmacotécnica, 1999. 103f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

SANTORO, M.I.R.M. *Introdução ao controle de qualidade de medicamentos*. São Paulo: Atheneu, 1988.

SCHIMMER, B.P.; PARKER, K.L. Hormônio Adreno-corticotrófico; esteróides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais. In: HARDMAN, I. E.; LIMBIRD, L. E. (9.ed.). *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1996. Cap. 59, p.1091-1101.

SERRANO, G. et al. Oxycam-induced photosensitivity. Patch and photo-patch testing studies with tenoxicam and piroxicam photoproducts in normal subjects and in piroxicam-droxicam photosensitive patients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 26, p. 545-548, 1992.

SKOUG, J.W. et al. Roteiro para desenvolvimento e validação do teste de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral. *Pharm. Technol.*, New York, v.1, p.34-43, 1997.

SPORN M. B.; SUH, N. Chemoprevention of cancer. *Carcinogenesis*, v. 21, p. 525–530, 2000.

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo*, v.31, p.63-70, 1995.

STORPIRTIS, S. Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos. São Paulo: [s.n], 1999. 78p.

TAHA, E. A. et al. Spectrofluorimetric and Spectrophotometric Stability-Indicating Methods for Determination of Some Oxicams Using 7-Chloro-4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazole (NBD-Cl). *Chem. Pharm. Bull*, v.54, p. 653-658, 2006.

TSAI, R. S. et al. Physicochemical and structural properties of non-steroidal anti-inflammatory oxicams, *Helv. Chim. Acta* , v. 76, p. 842–854, 1993.

UNITED States Pharmacopoeia National Formulary, 30. ed . Rockville: United States Pharmacopoeial Convention. 2007, p.3813 - 3815. Supp. 1.

VANE, J. R. ; Towards a better aspirine. *Nature*, v. 367, p. 215–216, 1994.

VANKEL TECHNOLOGY GROUP. Advanced dissolution, [s.l.:s.n], 1999.

VELPANDIAN, T. Development and validation of a new high-performance liquid chromatographic estimation method of meloxicam in biological samples . *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, v. 738, n. 2, p. 431-436, 2000.

WIESNER, J. L. Sensitive and rapid liquid chromatography - tandem mass spectrometry method for the determination of meloxicam in human plasma . *Journal of Chromatography B*, v. 785, n.1, p.115-121, 2003.

WILDING, I.R. Evolution of the biofarmaceutics classification system (BCS) to oral modified release (MR) formulations; what do we need to consider? *Europ. J. Pharm. Scie.*, Oberursel, v.8, p.157-159, 1999.

WOOD, J.H. *In vitro* evaluation of physiological availability of compressed tablets. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, v.42, n.3, p.120-51, 1967.

WOLFESBERGER, B; WALTER, I.; HOELZL, C.; THALHAMMER J.G. and EGERBACHER, M. Antineoplastic effect of the cyclooxygenase inhibitor meloxicam on canine osteosarcoma cells. *Res. Veter. Scie.*, v. 22, n.09, p. 1-9, 2005.

YATES, T. Consideraciones generales sobre solubilidad y disolución de medicamentos. In: ARANCIBIA, A; PEZOA, R. *Biodisponibilidad de medicamentos: Simposio Internacional I*. Santiago: Editorial Universitaria, 1992. p.165-170.

YOON, M.; CHOL, H.N.; KWON, H.W.; PARK, K.H. Solvent dependence of absorption and fluorescence spectra of piroxicam. A possible intramolecular proton transfer in the excited state. *Bull. Korean Chem. Soc.*, v. 9, p. 171-175, 1998.

ZAWILLA, N. H. et al. Determination of meloxicam in bulk and pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 32, n.6, p. 1135-1144, 2003.

APÊNDICE A – Análise estatística

Amostras de meloxicam comprimidos

Foi realizada a comparação de médias pelo teste de Tukey ao nível de significância de 5%.

MEDICAMENTOS: referência, A e B

TRATAMENTO: métodos 1, 2 e 3

Método 1: Método espectrofotométrico, empregando metanol como solvente.

Método 2: Método espectrofotométrico, empregando hidróxido de sódio 0,1M como solvente.

Método 3: Método cromatográfico.

TESTE TUKEY PARA O MEDICAMENTO REFERÊNCIA

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
2	98.200000	a1
3	98.833333	a2
1	100.000000	a3

TESTE TUKEY PARA O MEDICAMENTO A

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
2	97.200000	a1
1	98.600000	a2
3	99.400000	a2

TESTE TUKEY PARA O MEDICAMENTO B

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	98.400000	a1
2	99.000000	a1
3	101.200000	a2

Teste de dissolução

As Tabelas I e II apresentam a definição dos níveis utilizados para realização do delineamento experimental e as combinações possíveis entre as variáveis em um planejamento 2^4 para análise pelo teste de Pareto, respectivamente.

Tabela I - Definição dos níveis das variáveis de interesse para realização do delineamento experimental para meloxicam, medicamento de referência.

Variável	Menor nível	Maior nível
Aparato	Cesta	Pá
Meio	Tampão fosfato pH 6,8	Tampão fosfato pH 7,5
Velocidade	50 rpm	100 rpm
Tempo	45 minutos	60 minutos

TABELA II - Combinações possíveis entre as variáveis em um planejamento 2^4 para análise pelo teste de Pareto.

Combinações	Aparato	Meio	Velocidade	Tempo
1	-	-	-	-
2	+	-	-	+
3	-	+	-	+
4	+	+	-	-
5	-	-	+	+
6	+	-	+	-
7	-	+	+	-
8	+	+	+	+
9	-	-	-	-
10	+	-	-	+
11	-	+	-	+
12	+	+	-	-
13	-	-	+	+
14	+	-	+	-
15	-	+	+	-
16	+	+	+	+

A Figura I apresenta o diagrama de Pareto utilizado para a definição das melhores condições para realização dos perfis de dissolução de meloxicam na forma farmacêutica comprimidos.

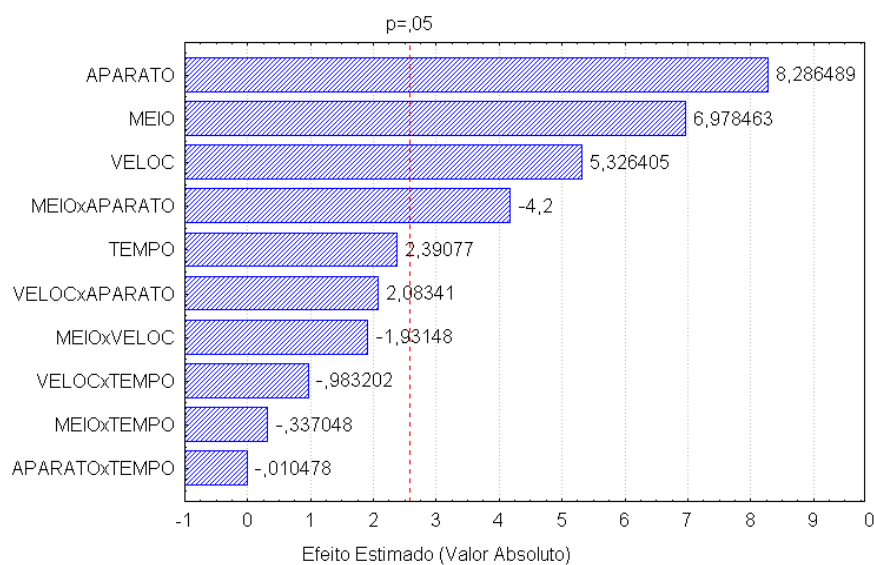


Figura I - Diagrama de Pareto utilizado para a definição das melhores condições para realização dos perfis de dissolução de meloxicam, na forma farmacêutica comprimidos.

APÊNDICE B – Proposta de monografia

MELOXICAM COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14.-3), utilizando como solvente metanol e hidróxido de sódio 0,1 M.

Solução (1): a partir do peso médio, pesar do pó dos comprimidos, o equivalente a 15 mg de meloxicam e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar cerca de 60 mL de solvente (metanol, hidróxido de sódio 0,1 M), deixar ultra-som por 20 minutos. Completar o volume com o solvente e filtrar. Transferir, 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com solvente, homogeneizar e filtrar.

Solução (2): preparar solução a 15 µg/mL de meloxicam padrão nos respectivos solventes (metanol, hidróxido de sódio 0,1 M).

Efetuar a leitura das absorvâncias a 356 nm e 362 nm, em metanol e hidróxido de sódio 0,1 M, respectivamente. A região de máxima absorvância obtida com a *solução (1)* corresponde em localização na região do espectro ultravioleta àquela obtida com a *solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da solução amostra, obtida no Doseamento, corresponde àquele do pico principal da solução padrão.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

A. Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14.-3)

Solução amostra: preparo conforme descrito para *Solução (1)* do item identificação.

Solução padrão: preparo conforme descrito para *Solução (2)* do item identificação.

Procedimento: efetuar a leitura das absorvâncias das soluções padrão e amostra, registrar os valores de absorvâncias a 356 nm e 362 nm em metanol e hidróxido de sódio, respectivamente. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

B. Por *cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 364 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 μ m), mantida à temperatura de 30° C; vazão da fase móvel de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de tampão fosfato pH 4,5 (v/v) e acetonitrila (60:40).

Solução amostra: a partir do peso médio, pesar do pó dos comprimidos, o equivalente a 15 mg de meloxicam e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar cerca de 60 mL de fase móvel deixar ultra-som por 20 minutos. Completar o volume com a fase móvel e filtrar. Transferir, 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com fase móvel, homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: transferir 15,0 mg de meloxicam padrão para balão volumétrico de 100 mL, adicionar cerca de 60 mL fase móvel, deixar em ultra-som por 20 minutos completar o volume com a fase móvel. Homogeneizar e filtrar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 7,5, 900 mL

Aparelhagem: pá, 100 rpm

Tempo: 60 minutos

Procedimento: imediatamente após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Preparar solução padrão na mesma concentração, tampão fosfato pH 7,5 como solvente. Efetuar a leitura das absorvâncias das soluções padrão e amostra, registrar os valores de absorvâncias a 362 nm. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ se dissolvem em 60 minutos.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.