

Desenvolvimento de teste de dissolução para o meloxicam utilizando o planejamento fatorial: estudo comparativo de produtos industrializados x produtos magistrais

Meloxicam dissolution test development by factorial analysis: comparative study between industrialized and manipulated capsules

Leila Bastos Leal¹, Maria de Cássia Temóteo da Silva², Danilo César Galindo Bedor³,
Maria Fernanda Pimentel⁴ & Davi Pereira de Santana⁵

RESUMO – O meloxicam, analgésico e antiinflamatório não-esteroidal, pertencente à classe do ácido enólico, é um potente inibidor da ciclooxygenase. Atualmente é encontrado nas concentrações de 7,5 e 15mg em cápsulas e comprimidos, seja como fármaco isolado ou associado a outras substâncias, como especialidade farmacêutica (referência, similar, genérico) ou como produto manipulado. Contudo, não existe ainda uma metodologia para ensaio de dissolução dessa substância preconizada em compêndios oficiais. Em função disso, o objetivo deste trabalho foi desenvolver um teste de dissolução para o meloxicam, utilizando para isso, o medicamento referência (Movatec 7,5 e 15mg), além da aplicação do método na avaliação comparativa de cápsulas manipuladas e comprimidos industrializados contendo o meloxicam. Empregando a análise fatorial, as condições de dissolução adotadas para o teste de dissolução do meloxicam foram: meio: tampão pH 7,4; aparato 2; rotação: 100rpm/min; volume: 700mL; tempo: 30min; especificação: maior que 80%. Essas condições deverão ser melhor definidas após a correlação entre esses resultados *in vitro* e aqueles resultantes do estudo da biodisponibilidade de formulações contendo o meloxicam. No estudo *in vitro* comparativo entre os diversos produtos à base do meloxicam, verificou-se que todas as preparações atendem às especificações, ora industrializadas ora manipuladas, na forma comprimido ou cápsula.

PALAVRAS-CHAVE – Meloxicam, teste de dissolução *in vitro*, planejamento fatorial.

SUMMARY – Meloxicam, an analgesic, anti-inflammatory and non-steroid, belonging to the enolic acid class, is a cyclooxygenase powerful inhibitor. It is currently found in 7,5 and 15mg concentrations in capsules and pills, be as pharmacaco alone or associated to other substances, such as pharmaceutical specialties (reference, similar, generic) or as a manipulated product. However, there isn't as yet a methodology for dissolution test publicly recognized in official compendiums. Therefore the objective of this work was to develop a dissolution test for meloxicam products using the reference drug (Movatec 7,5 and 15mg), as well as the comparative manipulated capsules and industrialized pills containing meloxicam. Employing the factorial analysis, the conditions adopted to meloxicam's dissolution test was: Medium: Phosphate buffer pH 7,4; apparatus 2; rotation: 100rpm/min; volume: 700mL; time: 30 minutes; specification: higher than 80%. These conditions will be better defined between these results *in vitro* and those from the bioavailability formulations containing meloxicam. In the *in vitro* comparative study between many products with meloxicam, all preparations, industrialized or manipulated, pills or capsules, showed up in accordance with the specifications

KEYWORDS – Meloxicam, *in vitro* dissolution test, factorial analysis.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, ANVISA e FDA (World Health Organization, 1996; Brasil, 2001; USP 24), os medicamentos genéricos devem satisfazer os mesmos padrões de qualidade, eficácia e segurança que o produto original, ou inovador, além de

serem clinicamente intercambiáveis com estes últimos. No entanto, para a maioria dos produtos, incluindo grande parte das formas farmacêuticas sólidas orais, a intercambialidade deve ser demonstrada por meio dos ensaios de equivalência e bioequivalência. Nesse sentido, variações na formulação ou técnica de preparação podem gerar diferenças substanciais na absorção do

Recebido em 29/11/2007

¹Farmacêutica, Doutora em Ciências Farmacêuticas/NUDFAC/FECPA/UFPE; ²Estudante de Iniciação Científica/UFPE;

³Farmacêutico, Mestre em Ciências Farmacêuticas/NUDFAC/UFPE;

⁴Engenheira Química, Doutora em Química, Professora do Depto. de Engenharia Química/UFPE;

⁵Farmacêutico, Prof. do Depto. de Farmácia/UFPE, Doutor em Tecnologia de Medicamentos,

Coordenador do NUDFAC/UFPE, Coordenador da FECDA/UFPE

fármaco, uma vez que este depende de sua liberação na forma farmacêutica. Assim, as características de desintegração e dissolução tornam-se fatores importantes, sendo necessária a avaliação durante o desenvolvimento farmacotécnico da preparação (Ferraz, 1997). Desse modo, inicialmente, é preciso avaliar os parâmetros biofarmacotécnicos das especialidades farmacêuticas.

O meloxicam, um analgésico e antiinflamatório não-esteroidal, pertencente à classe do ácido enólico, um dos derivados do oxicam, é um potente inibidor da ciclooxygenase. Vários modelos mostram preferência e seletividade pela isoenzima COX-2. Também foi considerado um potente inibidor da biossíntese *in vitro* e *in vivo* da prostaglandina E₂ (Velpandian, 2000; Matindale, 1996). É ainda, bastante utilizado no tratamento de doenças reumatológicas, apresentando-se levemente menos ulcerogênico do que o piroxicam, o diclofenaco ou a nabumetona (Katzung, 2003).

Atualmente, o meloxicam é encontrado nas concentrações de 7,5 e 15mg, na forma cápsula e comprimido, seja como fármaco isolado e associado a outras substâncias, como medicamento referência, similar, genérico e manipulado. Assim sendo, o objetivo deste trabalho foi desenvolver um teste de dissolução para o meloxicam, utilizando como medicamento referência o Movatec 7,5 e 15mg, empregando planejamento fatorial, além da aplicação do método na avaliação comparativa de cápsulas manipuladas e comprimidos industrializados contendo o meloxicam.

MATERIAIS E MÉTODOS

• **Materiais**

Para o desenvolvimento do teste de dissolução, foi utilizado o Movatec® (Boehringer-Ingelheim) comprimidos em concentrações distintas contendo 7,5 e 15mg de meloxicam, lotes 5272 e 4906, respectivamente.

• **Metodologia**

Em virtude da ausência de monografia nos principais códigos oficiais relacionadas à dissolução do meloxicam, foi necessária, inicialmente, a avaliação da solubilidade do referido fármaco em diferentes meios para dissolução (diferentes pH, presença ou não de tensoativo), de modo a selecionar o conjunto de parâmetros mais discriminante para ser adotado nos ensaios de dissolução dos comprimidos.

• **Análise quantitativa dos fármacos**

Empregou-se cromatografia em fase reversa com coluna Phenomenex Gemini® C 18 (150x4,6 mm) à temperatura de 30°C e fase móvel constituída por mistura de tampão fosfato de sódio monobásico pH 3,00 e acetona trila a um fluxo de 2,0mL/min e temperatura do forno 40°C. Os analitos foram detectados por UV a 230nm. O tempo de retenção para o meloxicam foi 6.56 minutos, respectivamente (Leal, 2007).

• **Determinação da solubilidade dos fármacos**

Devido à baixa hidrossolubilidade do meloxicam, foram utilizados meios com tensoativos, além daqueles usualmente utilizados pela *United States Pharmacopeia*. Os meios testados a 37±1°C foram:

- água;
- HCL 0,1N;
- tampão fosfato pH 5,8 (USP 24);
- tampão fosfato pH 7,4 (USP 24);

- soluções aquosas contendo lauril sulfato de sódio (LSS) 0,5% p/v;
- HCL 0,1N contendo lauril sulfato de sódio (LSS) 0,5% p/v;
- tampão fosfato pH 5,8 contendo lauril sulfato de sódio (LSS) 0,5% p/v;
- tampão fosfato pH 7,4 contendo Lauril sulfato de sódio (LSS) 0,5% p/v.

O último tampão foi preparado com sais monohidrogênio e dihidrogeno fosfato de sódio e não de potássio normalmente utilizado, em função da incompatibilidade física entre íons K e o LSS (Wade, 1994).

• **Determinação do pH do meio**

O pH dos meios foi determinado através de potenciômetro Analion, à temperatura ambiente.

• **Determinação da tensão superficial**

A tensão superficial dos meios foi determinado através de tensiômetro (Kruss, modelo K10).

• **Caracterização geral dos comprimidos**

Os medicamentos utilizados no presente trabalho foram classificados quanto aos ensaios clássicos de determinação de peso médio (Farm. Bras, 1998), teor, uniformidade de conteúdo (*British Pharmacopoeia*, 2004).

• **Teste de dissolução através do planejamento fatorial**

O estudo de dissolução foi realizado seguindo-se um planejamento fatorial 2⁴ (Barros, 1995; Petry, 1998; Teófilo, 2006). Os fatores avaliados foram: volume da cuba (700 e 900mL), rotação do aparato 2 (50 e 100 rpm), tempo de coleta da amostra (30 e 60 minutos) e concentração do fármaco presente na formulação referência (7,5e 15mg).

• **Perfil de dissolução e estudo comparativo**

Baseado nos resultados de solubilidade realizados para o meloxicam e no estudo de dissolução, através do planejamento fatorial, foi realizado o perfil de dissolução para formulações com meloxicam assim descrito:

- Meloxicam referência (Movatec 7,5 e 15mg) lotes: 5272 e 4906;
- Meloxicam genérico (Medley 7,5 e 15mg) lotes: 06100952 e 0607983;
- Meloxicam 7,5 e 15mg adquiridos cada um, em três farmácias magistrais do Recife denominados M1, M2 e M3 (7,5 e 15mg).

O perfil de dissolução foi realizado com 6 unidades de cada produto, coletando-se alíquotas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 e 60 minutos.

A eficiência de dissolução (ED) foi calculada a partir das curvas de porcentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo (Khan, 1975). A comparação entre os valores de ED dos produtos avaliados foi realizada através de Análise de Variância (ANOVA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

• **Determinação da solubilidade**

Os resultados obtidos para a solubilidade do meloxicam são apresentados na *Tabela I*. Observa-se que o meio de menor solubilização do meloxicam, na ausência ou presença do tensoativo, foi o HCL.

• **Determinação dos pH, tensão superficial dos meios**

O pH dos meios foi determinado com o intuito de verificar se os mesmos não sofrem alteração após a

TABELA I
Solubilidade, pH e tensão superficial do meloxicam nos meios avaliados

Meios	Conc. Meloxicam (µg/mL) Média ± DP (n=6)	pH	Tensão Superficial(mN/m) Média ± dp (n=3)
Água	20,61 ± 0,95	6,03	69,8 ± 0,06
LSS 0,5%	20,70 ± 0,68	8,10	35,2 ± 0,06
HCL 0,1N	1,98 ± 0,05	1,00	67,5 ± 0,32
HCL 0,1N contendo LSS 0,5%	2,02 ± 0,58	1,01	33,3 ± 0,10
Tampão fosfato pH 5,8	33,70 ± 1,57	5,80	69,3 ± 0,15
Tampão fosfato pH 5,8 contendo LSS 0,5%	38,98 ± 1,02	5,82	31,1 ± 0,06
Tampão fosfato pH 7,4	478,90 ± 3,55	7,40	66,3 ± 0,10
Tampão fosfato pH 7,4 contendo LSS 0,5%	495,89 ± 2,57	7,44	28,1 ± 0,06

adição do tensoativo e permanecem dentro de uma faixa fisiologicamente aceitável. Os valores obtidos variaram de 1,0 a 8,1 (Tabela I). A tensão superficial do suco gástrico humano é praticamente independente do pH e do volume secretado, possuindo um valor entre 35 e 50mN/m. Para estabelecer uma analogia entre a condição *in vitro* e a fisiológica, no que se refere a esse parâmetro, avaliou-se a tensão superficial dos meios empregados. Conforme a Tabela I, os meios contendo LSS apresentaram tensão superficial (28 à 33mN/m) próximo do limite inferior e os meios sem tensoativos forneceram, obviamente, valores superiores.

• Caracterização dos comprimidos

- Peso médio. Os produtos foram aprovados quanto a esses critérios, pois todas as 20 unidades individuais pesadas apresentaram peso dentro da faixa de ± 5% sobre o peso médio ($177,50 \pm 0,12$ e $177,15 \pm 0,05$) para Movatec 15mg e Movatec 7,5mg, respectivamente.

- Teor. Todas as formulações foram aprovados quanto ao teor ($99,06 \pm 0,08$ e $102,9 \pm 0,06$) para Movatec 15mg e Movatec 7,5mg respectivamente, pois estão dentro do especificado (entre 85 e 115%).

- Dissolução. Com base nos resultados de solubilidade do meloxicam, foi selecionado o meio Tampão 7,4 para avaliação das especificações para o teste de dissolução através do planejamento fatorial.

- Planejamento fatorial. Mediante os resultados dos experimentos, foram calculados os efeitos com os seus erros padrão. Foi empregado o teste t de Student para avaliar se os efeitos calculados são estatisticamente diferentes de zero. No nível de 95% de confiança e 16 graus de liberdade, o t tabelado é 2,12. Só foi considerado estatisticamente significativo o efeito cujo valor absoluto excede a $(0 + 2,12 \times 0,28) = 0,59$ (Barros, 1995). Os efeitos cujos valores foram menores que 0,59 não são significativos e são provenientes dos erros aleatórios que são inerentes ao processo. Verificou-se que, no efeito principal 1 (volume da cuba) e em todos os seus níveis de interação, os resultados não são significativos. Diante disso, este nível foi retirado e os resultados foram analisados como planejamento fatorial 2³, onde todos os efeitos principais e suas interações são estatisticamente significativos, como pode ser observado através da interpretação geométrica dos efeitos principais e suas interações (Figura 1).

De um modo geral, o aumento da rotação e do tempo para o nível (+) promoveu ganho no teor de 6,1 e 5,3%,

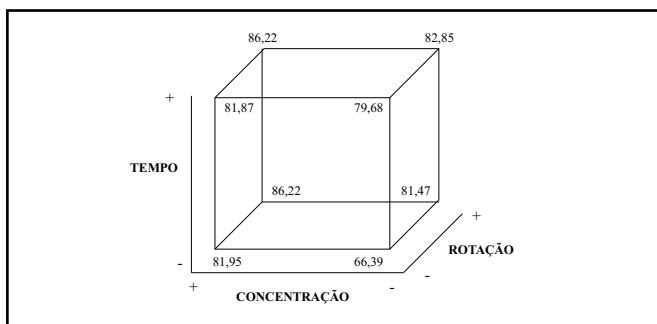


FIG. 1 - Cubo dos efeitos principais e interações

respectivamente. Avaliando -se esse aumento em relação à concentração do meloxicam na preparação, pode-se dizer que, quando se utiliza comprimido com concentração (+) (15mg), o aumento da rotação e do tempo de coleta promove um ganho no teor de 3,5 e 0,7% enquanto que, quando se utiliza comprimido com concentração (-) (7,5mg), o aumento da rotação e do tempo de coleta promove um maior ganho no teor 9,4 e 9,9%.

Quando se utiliza o meloxicam na concentração de 7,5mg associado ao nível de rotação (-), independentemente do teste realizado, o teor de meloxicam apresenta-se abaixo de 80%, ficando fora da possível especificação para o produto.

Como o objetivo do estudo era encontrar um meio mais apropriado para dissolução do meloxicam nas concentrações de 7,5 e 15mg, a utilização efeito 2 (rotação do aparato) em nível (-) é inviável. Como o ganho do teor com o aumento do efeito 4 (tempo de coleta) para concentração de meloxicam 15mg é de apenas 0,75% e, utilizando nível (+) ou (-) deste efeito (2) para concentração de meloxicam 7,5mg apresenta um teor maior que 80%, é preferível utilizar o tempo de 30 minutos nível (-) para coleta das amostras.

Assim, após os estudos realizados, foram adotadas como condição de dissolução, as seguintes especificações: meio de tampão pH 7,4; aparato 2; rotação de 100 rpm/min; volume da cuba de 700mL; tempo de 30 minutos; especificação: maior que 80%. No entanto, essas condições só serão melhor definidas, após a correlação entre esses resultados *in vitro* e aqueles resultantes do estudo de biodisponibilidade da formulação.

• Uniformidade de conteúdo

A farmacopéia britânica determina que não mais que um dos valores individuais das cápsulas ultrapassem o limite de 85-115% e, a média dos conteúdos não ultrapasse o limite de 75-125%. Os resultados obtidos demonstram que todas as formulações cumprem as especificações determinadas para uniformidade de conteúdo, indicando que os parâmetros de qualidade exigidos são cumpridos, o que aumenta a credibilidade do produto avaliado.

• Perfil de dissolução e estudo comparativo

O gráfico do percentual de meloxicam dissolvido a partir dos medicamentos analisados encontra-se na Figura 2 para meloxicam 7,5 e 15mg. Para análise do perfil de dissolução comparativo entre as formulações M1, M2, M3 e Medley, em relação ao Movatec 7,5 e 15mg, foi calculado F1 e F2. Os resultados mostram, em todas as comparações, $F1 < 15$ e $F2 > 50$, demonstrando que os medicamentos manipulados apresentam perfis de liberação do meloxicam comparáveis ao

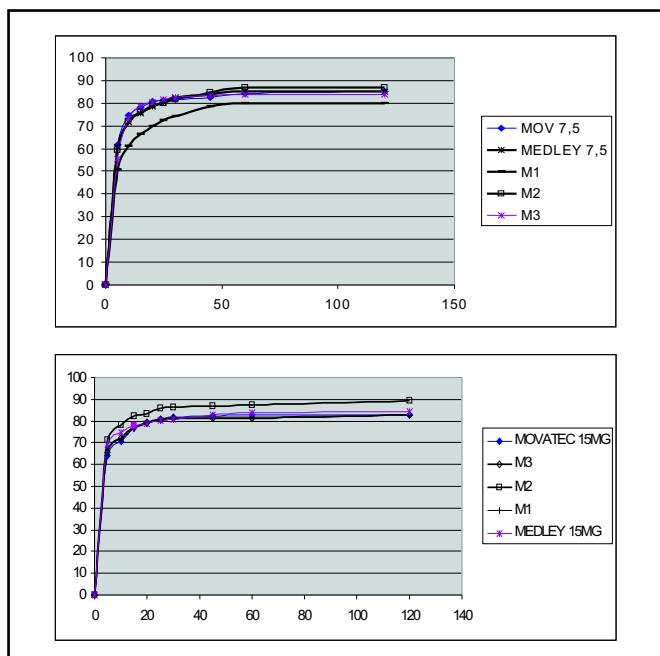


FIG. 2 - Perfil de dissolução do meloxicam 7,5 e 15mg.

produto referência, segundo recomenda a RDC nº 310/2004.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O teste de dissolução é considerado requisito fundamental na indústria farmacêutica para o desenvolvimento, registro e controle de qualidade das formas farmacêuticas sólidas para uso oral (Shargel, 1993; Skelly, 1993). O percentual de dissolução pode ser influenciado por fatores diversos, como processo de fabricação, variações de formulações, teor de umidade, propriedades intrínsecas do fármaco, entre outras.

Em virtude da ausência de metodologia preconizada nos compêndios oficiais para ensaios de dissolução e, de acordo com os resultados de solubilidade e dissolução obtidos, conclui-se que as melhores condições de dissolução para a realização da cinética de liberação do meloxicam sejam em maior ou menor concentração (7,5 ou 15mg), foram: tampão fosfato pH 7,4, aparato 2, rotação de 100 rpm, volume da cuba de 700mL; tempo de coleta de 30 minutos e especificação maior que 80%. No entanto, essa condição só será mais bem definida após a correlação entre esses resultados *in vitro* e aqueles resultantes do estudo de biodisponibilidade da formulação.

Com relação ao estudo comparativo entre diversas preparações de meloxicam, foi verificado que todas elas atendem às especificações farmacopéicas, industrializadas ou manipuladas, na forma comprimido ou cápsula.

REFERÊNCIAS

1. Barros, Neto B.; Scarminio, I.S.; Bruns, R.E. Planejamento e otimização de experimentos, 1995. p.61-85.
2. Brasil. Leis, Decretos, etc. Resolução n.º 10, de 2 janeiro de 2001. Diário Oficial da União, Brasília, Rio de Janeiro 2001. Seção 1. [Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos], 2001.
3. Farmacopéia Brasileira 4ª. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
4. Ferraz, H.G. Avaliação biofarmacêutica *in vitro* e *in vivo* (Bioequivalência) de comprimidos de ampicilina 500mg comercializados no Brasil. São Paulo, 1997. 135 p. [Tese de doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].
5. Katzung, Bertram G.; Farmacologia básica e clínica. 8a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
6. Khan, K.A., Rhodes, C.T. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm Pharmacol* 1975; 28:48-9.
7. Leal, L.B.; Vasconcelos P.B.; Bedor, D.B.G.; Sousa, C.E.M & Santana, D.P. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para doseamento simultâneo de quatro fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas. *Rev. Bras. Farm.*, 2007, 88(1): 33-38.
8. Martindale. The extra pharmacopoeia. 30th ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996. 2739 p.
9. Petry, R.D.; Souza, T.P.; Heberlé, G.; Silva, W.B.; Fleck, J.D.; Bassani, V.L.; González, O.G.; Petrovick, P.R.; Guterres, S.S. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. *Caderno de Farmácia*. v. 14, n.1/2, 1998. p. 13-19.
10. Shargel, L., Yu, A.B.C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics 3rd ed., Connecticut, Prentice-Hall, 1993, 625 p.
11. Skelly, J.P. et al. Scaleup of immediate release oral solid dosage forms. *Pharmaceutical research*, v. 10, n. 2, 1993. p.313-6
12. Teófilo, R.F. & Ferreira, M.M.C. Quimiometria II: planilhas eletrônicas para cálculos de planejamentos experimentais, um tutorial. *Química Nova*. v. 29, n. 2, 2006. p. 338-350.
13. The British Pharmacopoeia, 2004. v. IV. appendix XIIj p.A274.
14. United States Pharmacopeia. 24th Ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2000.
15. Velpandian, T., Jaiswal, J., Bhardwaj, R.K., Gupta, S.K., Development and validation of a new high-performance liquid chromatographic estimation method of meloxicam in biological samples. *Journal of Chromatography B*, v. 738 (2000), p. 431-436.
16. Wade, A., Weller, P.J. ed. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 2nd. Ed. London The Pharmaceutical Press, 1994. p.375-378; 448-450.
17. World Health Organization. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 34 Report. Geneva: WHO, 1996. 44p.

Endereço para correspondência

Davi Pereira de Santana
NUDFAC/Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosméticos
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Pernambuco/UFPE
Av. Prof. Arthur de Sá, s/n- Cidade Universitária. 50740-520- Recife-PE
e-mail: d-santana@bol.com.br