



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E DA COMPATIBILIDADE FÁRMACO-
EXCIPIENTES DAS FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DO
MERCADO CONTENDO MELOXICAM

LUCAS MELO DA SILVEIRA

VITÓRIA, ES

2017



Lucas Melo da Silveira

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E DA COMPATIBILIDADE FÁRMACO-
EXCIPIENTES DAS FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DO
MERCADO CONTENDO MELOXICAM

Dissertação apresentada à Universidade
Federal do Espírito Santo, como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre em
Ciências Farmacêuticas, do Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Antonio de Oliveira

VITÓRIA, ES

2017

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do
Espírito Santo, ES, Brasil)

Silveira, Lucas Melo da, 1991-

S587a Avaliação da qualidade e da compatibilidade fármaco-excipientes das
formulações farmacêuticas sólidas do mercado contendo meloxicam / Lucas
Melo da Silveira – 2017.
105 f. : il.

Orientador(a): Marcelo Antonio de Oliveira.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Estabilidade de Medicamentos. 2. Cinética. 3. Controle de Qualidade.
I. Oliveira, Marcelo Antonio de. II. Universidade Federal do Espírito Santo.
Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

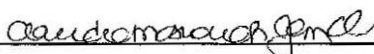
CDU: 615

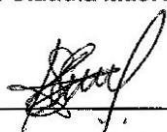
Lucas Melo da Silveira

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E DA COMPATIBILIDADE
FÁRMACO-EXCIPIENTES DAS FORMULAÇÕES
FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DO MERCADO CONTENDO
MELOXICAM**

Trabalho de Dissertação de Mestrado aprovado em 15/03/2017 para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Espírito Santo

BANCA EXAMINADORA:


Prof^a Dra Claudia Masrouah Jamal / UFES


Prof. Dr. Hildegardo Seibert França / IFES


Prof. Dr. Marcelo Antônio de Oliveira (orientador) / UFES

Vitória

2017

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por ter me sustentado durante essa caminhada, sem Ele nada disso teria sido possível.

À minha noiva Daniela, carinhosamente Pitanga, por todo apoio, paciência e amor que foram fundamentais durante todo o trabalho.

Ao meu cunhado e caro amigo Fabrício, pelo incentivo e ajuda na revisão do trabalho.

Aos meus pais José e Maria, meu irmão Leonardo, minha sogra Dona Nini, meu sogro Sr. Eliezer, pelo apoio e torcida para que tudo desse certo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcelo Antonio de Oliveira, pela parceria e por todo o seu tempo dedicado a realização deste trabalho.

Aos professores Dr. Wágner da Nova Mussel, Dra. Maria Irene Yoshida e Dr. Thiago Padovani Xavier, pela realização das análises de DRX e análises térmicas dos materiais analisados neste trabalho.

Às professoras Dra. Cristiane dos Santos Giuberti e Dra. Claudia Masrouah Jamal pela correção do trabalho, pelas críticas, sugestões e pela participação da banca de qualificação.

A todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

À FAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro.

“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem. O que Deus quer é ver a gente aprendendo a ser capaz de ficar alegre a mais, no meio da alegria, e inda mais alegre ainda no meio da tristeza!”

(João Guimarães Rosa em “Grande Sertão: Veredas”, 2008)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Características do fármaco e da formulação farmacêutica	16
1.2	Polimorfismo.....	18
1.3	Estudo de compatibilidade de formulações farmacêuticas.....	19
1.4	Estudo de degradação em meio líquido	22
1.4.1	VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA POR CLAE	22
1.4.2	AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE INTRÍNSECA.....	25
1.4.3	ESTUDOS DE CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO EM MEIO LÍQUIDO.....	26
1.5	Estudos de cinética de degradação em meio sólido.....	27
1.6	Controle de Qualidade de produtos encontrados no mercado	29
2	OBJETIVOS.....	32
2.1	Geral	32
2.2	Específicos.....	32
3	PARTE EXPERIMENTAL	33
3.1	Caracterização e Pesquisa de cristais (polimorfismo).....	35
3.2	Estudo de compatibilidade de formulações farmacêuticas.....	36
3.3	Estudo de degradação em meio líquido	37
3.3.1	OTIMIZAÇÃO DE METODOLOGIA POR CLAE	37
3.3.2	VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA	39
3.3.2.1	Por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	39

3.3.2.2	Por Espectrofotometria UV.....	41
3.3.3	AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE INTRÍNSECA POR CLAE.....	41
3.3.4	ESTUDOS DE CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO EM MEIO LÍQUIDO.....	43
3.4	Estudo de degradação em meio sólido	46
3.5	Testes de Controle de Qualidade de medicamentos do mercado.....	48
3.5.1	IDENTIFICAÇÃO.....	48
3.5.2	DUREZA	48
3.5.3	FRIABILIDADE.....	48
3.5.4	DESINTEGRAÇÃO	48
3.5.5	TEOR	49
3.5.6	UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	49
3.5.7	DISSOLUÇÃO.....	49
3.5.7.1	Perfil de dissolução	50
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
4.1	Características térmicas do fármaco	51
4.2	Pesquisa de cristais (polimorfismo)	52
4.3	Estudo de compatibilidade de formulações farmacêuticas.....	53
4.4	Estudo de degradação em meio líquido	65
4.4.1	OTIMIZAÇÃO DE METODOLOGIA POR CLAE	65
4.4.2	VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA POR CLAE	67
4.4.3	VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA POR ESPECTROFOTOMETRIA UV	71

4.4.4	AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE INTRÍNSECA.....	74
4.4.5	ESTUDOS DE CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO EM ESTADO LÍQUIDO	77
4.5	Estudo de cinética de degradação em meio sólido	78
4.6	Testes de Controle de Qualidade para medicamentos do mercado	81
4.6.1	IDENTIFICAÇÃO.....	81
4.6.2	TEOR	81
4.6.3	UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	82
4.6.4	DESINTEGRAÇÃO	83
4.6.5	DUREZA	84
4.6.6	FRIABILIDADE.....	85
4.6.7	DETERMINAÇÃO DE PESO	85
4.6.8	DISSOLUÇÃO.....	86
4.6.8.1	Perfil de dissolução	87
5	CONCLUSÃO	91
6	REFERÊNCIAS.....	93

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura molecular do MLX.....	16
Figura 2 – Estrutura do MLX e seus valores de pKa: estrutura A, cátion; estrutura B, ânion. Fonte (SAWADA et al., 2011).....	17
Figura 3 – Curvas DSC, TG e DTG do MLX obtidas a 10 °C min ⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min ⁻¹).....	51
Figura 4 – Cristais do fármaco MLX, forma prismática, recristalizados em diferentes solventes: hexano (A), diclorometano (B), acetona (C), metanol (D), água (E) e acetonitrila (F).....	52
Figura 5 – Difrátogramas do MLX, MLX recristalizado em água e MLX recristalizado em acetona.....	53
Figura 6 – Curvas DSC obtidas a 10 °C min ⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min ⁻¹) do fármaco MLX e excipientes.....	55
Figura 7 – Curvas DSC obtidas a 10 °C min ⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min ⁻¹) do fármaco MLX e misturas binárias (1:1).....	58
Figura 8 – Curvas DSC obtidas a 20 °C min ⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min ⁻¹) do MLX, LSS e mistura binária (MLX/LSS).....	60
Figura 9 – Curvas DSC obtidas a 20 °C min ⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min ⁻¹) do MLX, POVID e mistura binária (MLX/povid).....	60
Figura 10 – Curvas DSC obtidas a 20 °C min ⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min ⁻¹) do MLX, GLICO e mistura binária (MLX/glico).....	61
Figura 11 – Curvas DTA e TGA do excipiente (Estearato de Magnésio) e fármaco MLX obtidas a 10 °C min ⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min ⁻¹).....	62
Figura 12 – Curvas DTA e TG obtidas a 10 °C min ⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min ⁻¹) das misturas de MLX / estearato de magnésio em diferentes proporções. A, 90% MLX / 10% est. Mg; B, 80% MLX / 20% est. Mg; C, 70% MLX / 30% est. Mg; D, 60% MLX / 40% est. Mg.....	64
Figura 13 – Curvas DSC obtidas a 10 °C min ⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min ⁻¹) do fármaco MLX e formulações produzidas por diferentes laboratórios.....	65
Figura 14 - Cromatograma do padrão MLX.....	66
Figura 15 – Espectro no UV para o MLX.....	67
Figura 16 – Curva de linearidade. Método: CLAE.....	68

Figura 17 – Curva de linearidade para o método por espectrofotômetro UV.....	71
Figura 18 – Cromatograma do MLX antes e após condições de estresse: hidrólise neutra, hidrólise ácida, hidrólise básica, oxidação, exposição a íons metálicos, exposição ao calor e exposição à luz UV, à temperatura de 60°C durante 4 horas .	75
Figura 19 – Proposta de mecanismo de reação do MLX em meio básico	76
Figura 20 – Espectro no UV para a hidrólise básica.....	76
Figura 21 – Curvas isotérmicas TGA em diferentes temperaturas obtidas a 10 °C min ⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min ⁻¹) do fármaco MLX.....	78
Figura 22 – Gráfico de Arrhenius construído a partir dos resultados obtidos nas isotermas para 10% de perda de massa do MLX.....	80
Figura 23 – Gráfico de Arrhenius extrapolado a 25 °C para perda de 10% da massa do MLX.....	81
Figura 24 – Perfis de dissolução das amostras de meloxicam avaliadas (comprimidos e cápsulas)	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Identificação e classificação dos produtos que serão estudados neste trabalho, com seus devidos excipientes declarados para cada formulação.....	34
Tabela 2 - Tempos de coleta das amostras para avaliação da cinética de degradação em meio líquido em diferentes valores de pH.....	44
Tabela 3 – Equações cinéticas para a decomposição em meio sólido.....	47
Tabela 4 – Comportamento térmico em diferentes proporções do excipiente na mistura.....	63
Tabela 5 – Resultados experimentais para determinação da linearidade. Método: CLAE.....	67
Tabela 6 – Resultados obtidos na determinação da precisão (repetibilidade). Método: CLAE.....	68
Tabela 7 – Resultados obtidos na determinação da precisão intermediária. Método: CLAE.....	69
Tabela 8 – Resultados obtidos para os limites de quantificação e detecção para o fármaco. Método: CLAE.....	69
Tabela 9 – Resultados obtidos para determinação da exatidão. Método: CLAE.....	70
Tabela 10 – Resultados obtidos para determinação da robustez. Método: CLAE.....	70
Tabela 11 – Resultados experimentais para determinação da linearidade. Método: espectrofotometria UV.....	71
Tabela 12 – Resultados obtidos na determinação da precisão (repetibilidade). Método: espectrofotometria UV.....	72
Tabela 13 – Resultados obtidos na determinação da precisão intermediária. Método: espectrofotometria UV.....	72
Tabela 14 – Resultados obtidos para os limites de quantificação e detecção para o fármaco. Método: espectrofotometria UV.....	73
Tabela 15 – Resultados obtidos para determinação da exatidão. Método: espectrofotometria UV.....	73
Tabela 16 – Resultados obtidos do coeficiente de regressão linear (r) para cada modelo de ajuste em determinada temperatura.....	79
Tabela 17 – Resultados do teor obtido por espectrofotômetro UV (Absorbância) e CLAE (Área).....	82

Tabela 18 – Resultados do teste de uniformidade de doses unitárias realizado pelo método UC.....	83
Tabela 19 – Resultados do teste de desintegração.....	84
Tabela 20 – Resultados dos testes de dureza.....	85
Tabela 21 – Resultados obtidos na determinação de peso.....	86
Tabela 22 – Resultados obtidos do teste de dissolução e perfil de dissolução.....	87
Tabela 23 – Porcentagem de cedência do fármaco, presente nas amostras, ao longo do tempo	88
Tabela 24 – Resultados obtidos para avaliação da similaridade (F2) para cada fabricante, em relação ao medicamento referência (Lab1)	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α	Grau de conversão
AINE	Antiinflamatório não-esteróide
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
COX	Enzima ciclooxigenase
DPR	Desvio padrão relativo
DRX	Difração de raios-X
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DTA	Análise Térmica Diferencial
E_a	Energia de Ativação
ED	Eficiência de Dissolução
F_2	Fator de similaridade
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Conference Harmonization
k	Constante de velocidade
k'	Fator de retenção
$\lambda_{\max}$	Comprimento de onda máximo
MLX	Meloxicam
N	Número de pratos teóricos
PD	Produto de degradação
R_s	Resolução
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
t	Tempo
T	Temperatura
t_{90}	Tempo necessário para perda de 10% de massa
T_f	Fator de cauda
TG	Termogravimetria
T_{onset}	Temperatura onset
T_{pico}	Temperatura do pico
t_R	Tempo de retenção
UV/DAD	Detector ultravioleta com arranjo de diodos

RESUMO

O meloxicam (MLX) é um antiinflamatório não-esteroidal, inibidor da ciclooxigenase (COX), utilizado para aliviar a inflamação e a dor. MLX possui uma afinidade preferencial para a COX-2, o que está associado a uma menor incidência de efeitos colaterais gastro-intestinais. O fármaco pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) onde a dissolução é o passo limitante da biodisponibilidade. Diante desta classificação, torna-se fundamental a realização de maiores estudos em relação à compatibilidade entre fármaco e excipientes, mecanismos e cinética de reações de degradação, visto que quaisquer alterações influenciam diretamente na qualidade do produto. O presente trabalho tem por objetivo avaliar as formulações farmacêuticas sólidas, contendo MLX, encontradas no mercado definindo excipientes mais adequados para melhorar a estabilidade das formulações farmacêuticas. Foram utilizadas técnicas de análise térmica para caracterização e avaliação da compatibilidade entre o fármaco e os excipientes presentes nas formulações do mercado. Método por cromatografia líquida de alta eficiência foi desenvolvido e validado para quantificação de MLX e possíveis produtos de degradação. Método alternativo por espectrofotometria UV foi validado para quantificação do MLX nas formulações. No estudo de compatibilidade entre fármaco-excipiente constatou-se a incompatibilidade com estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho, povidona, glicolato de amido sódico e manitol. No estudo de estabilidade intrínseca, o fármaco foi submetido às condições de degradação forçada onde o mesmo apresentou-se instável em meio alcalino. Na avaliação da cinética em estado sólido, o MLX degrada segundo modelo de Avrami-Erofeyev A4, apresentando um prazo de validade próximo a 6 anos para a matéria prima sob condição inerte. Na avaliação do controle de qualidade dos produtos do mercado, observou-se que os Lab10 e Lab11 foram reprovados no teste de dissolução. Quanto à avaliação do perfil de dissolução apenas dois produtos mostraram ser equivalentes farmacêuticos.

Palavras-chave: meloxicam, estabilidade intrínseca, compatibilidade de formulação farmacêutica, cinética de degradação, controle de qualidade.

ABSTRACT

Meloxicam (MLX) is a non-steroidal anti-inflammatory, cyclooxygenase (COX) inhibitor, used to relieve inflammation and pain. MLX have a preferential affinity for COX-2, which is associated with a lower incidence of gastrointestinal side effects. The drug belongs to Class II of the Biopharmaceutical Classification System (BCS) where dissolution is the bioavailability limiting step. In view of this classification, it is a fundamental to carry out further studies regarding the compatibility between drug and excipients, mechanisms and kinetics of degradation reactions, since any changes directly influence the quality of the product. The aim of the present work is to evaluate the solid pharmaceutical formulations containing MLX found on the market defining more suitable excipients to improve the stability of pharmaceutical formulations. Thermal analysis techniques were used to characterize and evaluate the compatibility between the drug and the excipients present in the market formulations. Method by high performance liquid chromatography was developed and validated for quantification of MLX and possible degradation products. Alternative method by UV spectrophotometry was validated for quantification of MLX in the formulations. In the study of compatibility between drug-excipient was found incompatibility with magnesium stearate, red iron oxide, povidone, sodium starch glycolate and mannitol. In the study of intrinsic stability, the drug was subjected to conditions of forced degradation where it was unstable in alkaline medium. In the evaluation of the solid state kinetics, the MLX degraded according to Avrami-Erofeyev A4 model, presenting a shelf life of about 6 years for the raw material under inert condition. In the evaluation of the quality control of the products of the market, it was observed that the Lab10 and Lab11 were disapproved in the dissolution test. As for the evaluation of the dissolution profile only two products have been shown to be pharmaceutical equivalents.

Key words: meloxicam, intrinsic stability, compatibility of pharmaceutical formulation, degradation kinetics, quality control.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Características do fármaco e da formulação farmacêutica

O meloxicam (MLX), derivado do oxicam, é um fármaco antiinflamatório não-esteróide (AINE) que inibe a síntese de prostaglandinas através da inibição da ciclooxigenase (COX), utilizado para combater a inflamação e seus sintomas. O MLX é indicado para o tratamento de artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite anquilosante e outras condições reumatológicas (BANERJEE; CHAKRABORTY; SARKAR, 2003; DAVIES; SKJODT, 2012).

Doses terapêuticas do MLX provaram ser igualmente eficazes em comparação com outros AINEs e apresenta um perfil farmacocinético e farmacodinâmico único que permite que suas concentrações plasmáticas na faixa terapêutica sejam mantidas com uma única dose diária (ENGELHARDT et al., 1996; DAVIES; SKJODT, 2012;).

MLX, em doses baixas, pode ser considerado preferencialmente seletivo devido a sua afinidade, cerca de 10 vezes superior para o subtipo COX-2. Esta característica em regra, está associada com uma menor incidência de efeitos colaterais gastrointestinais e que garante um bom perfil de tolerabilidade do MLX em estudos básicos, clínicos e epidemiológicos (ENGELHARDT et al., 1996b; HEWETT; BELL; HEWETT, 2006; DAVIES; SKJODT, 2012; KATZUNG, 2014).

O MLX tem a fórmula molecular $C_{14}H_{13}O_4N_3S_2$ e sua estrutura molecular está representada na Figura 1, sua massa molar é de $351,38 \text{ g mol}^{-1}$; tem ponto de fusão de $254 \text{ }^{\circ}\text{C}$; possui um coeficiente de partição Log P (octanol/água) de 3,43.

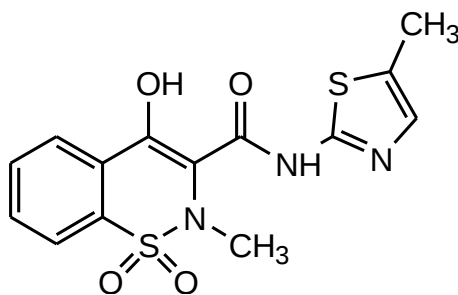


Figura 1 - Estrutura molecular do MLX.

MLX apresenta constantes de dissociação pK_{a1} e pK_{a2} (Figura 2) com valores de 1,1 e 4,2 respectivamente, onde em meio ácido é encontrado na forma protonada (Figura 2, estrutura A), já em meio alcalino é encontrado em sua forma desprotonada (Figura 2, estrutura B). O fármaco é um pó amarelo pálido, praticamente insolúvel em água ($7,15 \text{ mg mL}^{-1}$), muito pouco solúvel em etanol (96%) e em metanol, pouco solúvel em acetona e solúvel em dimetilformamida (MOFFAT, 2011; BRITISH, 2013).

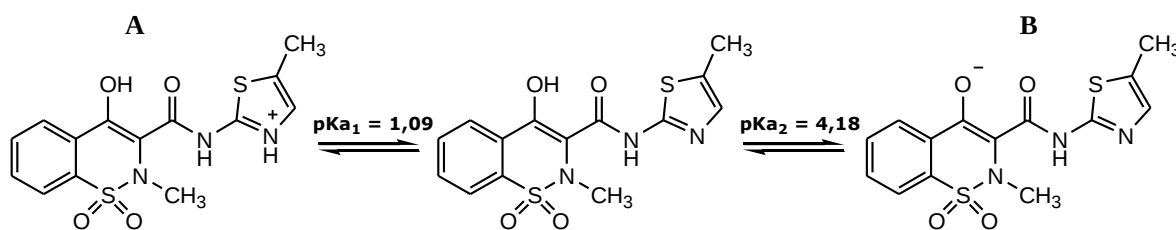


Figura 2 - Estrutura do MLX e seus valores de pK_a . Fonte (SAWADA et al., 2011).

MLX é bem absorvido após administração por via oral, alcançando a concentração máxima em 5-6 horas após uma dose diária de 15 mg. Apresenta uma biodisponibilidade de 89%, possui alta afinidade por proteínas plasmáticas principalmente a albumina (99,4%), seu tempo de meia vida é de 20-25 horas com depuração de $7,25-8,5 \text{ mL min}^{-1}$ (MOFFAT, 2011).

MLX é comercializado atualmente em mais de 30 países no mundo. É encontrado em drogarias e farmácias, como produto industrializado na forma de comprimidos de 7,5 e 15 mg por comprimido, solução injetável de 10 mL ($1,5 \text{ mg mL}^{-1}$), e em farmácias de manipulação na forma de cápsula dura. O medicamento de referência no mercado nacional é o Movatec® da empresa Boehringer Ingelheim (BRASIL, 2015), e são encontrados medicamentos genéricos e similares de mesma forma farmacêutica.

MLX apresenta baixa solubilidade em meio aquoso e alta permeabilidade, sendo classificado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) como fármaco da classe II (AMIDON et al., 2004; BENET, 2006). Para fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade (classe II), a dissolução é o passo limitante da velocidade de absorção (BRASIL, 2004).

Existem diversos fatores que podem influenciar na solubilidade do fármaco, consequentemente afetando a sua absorção e biodisponibilidade. Um desses fatores e muito estudado hoje é o polimorfismo.

1.2 Polimorfismo

O polimorfismo é definido como a presença de mais de uma forma cristalina de uma mesma substância e essas diferentes formas podem apresentar diferentes características físico-químicas tais como: ponto de fusão, velocidade de dissolução, estabilidade, e espectro de absorção infravermelho. Existe também um fenômeno chamado pseudopolimorfismo, este ocorre quando diferentes cristais são formados com moléculas de solvente em suas estruturas, quando o solvente se trata da água, estes cristais são conhecidos como hidratos. No âmbito farmacêutico essas alterações polimórficas/pseudopolimórficas afetam a estabilidade das formulações e biodisponibilidade, o que podem comprometer o efeito *in vivo* (GASPAROTTO, 2005; CHIENG; RADES; AALTONEN, 2011; OLIVEIRA; YOSHIDA; LIMA GOMES, 2011; BRITISH, 2013;).

Em condições de temperatura e pressão definidas, apenas uma única forma polimórfica de uma substância pura é considerada estável e as demais formas como metaestáveis que vão se transformando na forma mais estável em tempos diferentes. Tal fato gera uma grande preocupação no desenvolvimento de fármacos quanto à solubilidade em água, pois as formas amorfas são mais solúveis do que as formas cristalinas que são menos solúveis devido à menor energia livre (SINGHAL; CURATOLO, 2004; AULTON, 2005; CHIENG; RADES; AALTONEN, 2011).

É estimado que cerca de 80-90% dos compostos orgânicos são capazes de existir em formas polimórficas. Devido às alterações originadas pelos diferentes polimorfos tais como, propriedades físico-químicas, processabilidade na fabricação e consequentemente no produto final, motivou a obtenção de um regulamento por parte da agência americana Food and Drug Administration (FDA). O guia publicado pela FDA (ICH Q6A, 1999), propõe critérios para caracterização do polimorfo e grau de criticidade em relação ao produto final. Análise térmica, difração de raios X, microscopia e espectroscopias são técnicas indicadas para a caracterização em questão. A Conferência de Harmonização

Internacional (ICH – International Conference on Harmonization) através da GUIDENCE (2007) define para medicamentos genéricos, a importância do polimorfismo, como é feita sua caracterização, sua interferência na qualidade do produto farmacêutico e grau de criticidade do polimorfismo no produto (OLIVEIRA; YOSHIDA; LIMA GOMES, 2011).

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) tem tido como referências as legislações internacionais para o controle quanto ao polimorfismo de fármacos produzidos em território brasileiro. A caracterização das formas polimórficas é feita por técnicas de análise térmica, como a calorimetria exploratória diferencial (DSC – Differential Scanning Calorimetry) juntamente com análises de difração de raios X (DRX) e microscopia óptica (KHOSHKHOO; ANWAR, 1993; LEITÃO, 2002; CHIENG; RADES; AALTONEN, 2011; OLIVEIRA; YOSHIDA; LIMA GOMES, 2011).

Para o MLX já foram relatados cinco tipos de polimorfos, dentre eles, são conhecidas duas formas: forma IV (zwitterion) e forma I (enol) (LUGER et al., 1996; COPPI; SANMARTI; CLAVO, 2005).

Outro fator além do polimorfismo que pode afetar a estabilidade do fármaco é a estabilidade do mesmo na presença de outras substâncias, tal fato é avaliado a partir do estudo de compatibilidade de formulações farmacêuticas.

1.3 Estudo de compatibilidade de formulações farmacêuticas

Estudos rotineiros são feitos pela indústria farmacêutica, dentre eles está o de determinação do prazo de validade, também denominado de estudo de estabilidade, sendo um fator, dos mais relevantes, avaliados no desenvolvimento de formulações farmacêuticas. Estes estudos, entretanto, necessitam de grandes períodos de estocagem das amostras, em condições definidas de temperatura e umidade (BRASIL, 2005). Portanto, técnicas alternativas vêm sendo utilizadas para avaliação da estabilidade, dentre elas, estão as técnicas de análise térmica, como a DSC, que embora não substituam os estudos convencionais, são muito úteis na avaliação de estabilidade, podendo prever as formulações mais estáveis com muita rapidez através dos estudos de compatibilidade (OLIVEIRA et al., 2010; YOSHIDA et al., 2010; YOSHIDA et al., 2011a; YOSHIDA et al., 2011b).

A DSC é o método de análise térmica mais comumente utilizada, devido a sua rapidez e simplicidade. É usada para medida da diferença no fluxo de calor entre a amostra e a referência em função de um programa de aquecimento ou arrefecimento. No âmbito farmacêutico, a DSC é utilizada na caracterização térmica e avaliação de pureza de fármacos, avaliação de estabilidade e compatibilidade com componentes da formulação e identificação de polimorfismo com determinação das entalpias de cada forma cristalina (BALESTRIERI et al., 1996; BAZZO; ANTONIO; SILVA, 2005; CIDES et al., 2006; SKOOG, 2009; OLIVEIRA; OLIVEIRA et al., 2010; YOSHIDA et al., 2010; YOSHIDA; LIMA GOMES, 2011; YOSHIDA et al., 2011a; YOSHIDA et al., 2011b).

A técnica DSC, é uma técnica termoanalítica onde as variações de entalpia da amostra são monitoradas em relação a um material de referência, sob um programa controlado de temperatura. Tais variações são registradas a partir de sinais amplificados obtidos pelo termopar contido em cada suporte (SKOOG, 2009).

Um dos fatores mais amplamente estudados na análise térmica é o efeito da taxa de aquecimento, que geralmente pode atingir de $0,1\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até $100\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ dependendo do fabricante. Essa taxa de aquecimento pode deslocar os eventos para temperaturas maiores ou menores, com isso há a possibilidade da necessidade de ajustes para uma melhor visualização dos eventos e uma opção seria um aquecimento com alta taxa de aquecimento. Este deslocamento pode ser atribuído ao fato da amostra ter menos tempo para absorver calor e fundir homogeneamente numa temperatura constante. Assim, na avaliação do comportamento térmico de uma dada substância, é recomendável que diferentes taxas de aquecimento sejam avaliadas. Em testes de análise térmica de fármacos e excipientes, a taxa de aquecimento utilizada como parâmetro para caracterização é de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, devido aos eventos térmicos apresentados pela amostra serem mais confiáveis (MATOS et al., 2000; SKOOG, 2009; OLIVEIRA; YOSHIDA; LIMA GOMES, 2011).

Na avaliação de compatibilidade por DSC, uma interação pode ser observada como uma mudança no ponto de fusão, na forma, na área de picos, no aparecimento de uma transição, aparecimento ou desaparecimento de picos após mistura de componentes. Porém, após mistura binária de dois componentes

ocorre de forma invariável alguma mudança na temperatura de transição, na forma e área dos picos, e isso pode não ser uma interação prejudicial e deve ser analisada com cuidado (OLIVEIRA; YOSHIDA; LIMA GOMES, 2011).

De acordo com Oliveira e colaboradores (2011), a pesquisa de interações fármaco-excipiente é feita inicialmente com misturas binárias (1:1 p/p) no objetivo de aumentar a probabilidade de se observar uma interação e posteriormente a avaliação da mistura multicomponente, que se refere à formulação propriamente dita.

Ao observar, quimicamente, a reatividade de um excipiente e havendo incompatibilidade com o fármaco, esta combinação não deve ser utilizada. Em caso de hipótese de alguma reação química e/ou interação, e as alterações térmicas não forem suficientes para conclusão de compatibilidade ou incompatibilidade, deve-se confirmar a incompatibilidade através de outras técnicas como a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Para estudo de estabilidade segundo BRASIL (2005), é necessário o armazenamento, por longos períodos de tempo, das misturas antes da avaliação sob condições definidas de temperatura e umidade com o objetivo de acelerar as reações, o que é dispensado na DSC garantindo a sua vantagem sobre outros métodos de rotina (AULTON, 2005; BRASIL, 2005; CRAIG; READING, 2007; GABBOT, 2008).

Os fabricantes dos medicamentos, seja o medicamento referência, genérico ou similar; declaram a presença de alguns excipientes nas formulações de comprimidos de meloxicam, tais como: celulose microcristalina, amido de milho, estearato de magnésio, citrato dissódico diidratado, lactose, povidona, dióxido de silício coloidal e outros. É importante avaliar a compatibilidade destes excipientes declarados com o fármaco para avaliar a estabilidade das formulações farmacêuticas.

Existem diversos estudos de compatibilidade entre fármaco-excipiente por DSC como, por exemplo, estradiol (GAO, 2015), mesilato de imatinibe (ŁASZCZ, 2007), trioxsaleno (LIMA, 2014), e outros. Até o momento, não existem artigos relacionados a estudos de compatibilidade por DSC com Meloxicam.

O estudo de compatibilidade por DSC é associado ao estudo de estabilidade intrínseca da matéria prima (fármaco), onde é evidenciada a degradação em situações de estresse. A associação destes dois tipos de estudos

indica os possíveis excipientes incompatíveis, condições de instabilidade, assim facilitando o desenvolvimento de um produto farmacêutico.

1.4 Estudo de degradação em meio líquido

Os estudos de degradação em meio líquido são de extrema importância, pois fornecem informações fundamentais sobre uma determinada substância, como a sua estabilidade frente a outras substâncias ou sob efeitos externos, e através desses estudos é possível propor mecanismos probabilísticos das possíveis reações químicas. Um dos métodos mais usuais para este estudo é a CLAE.

1.4.1 VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA POR CLAE

Vários trabalhos relatam a metodologia de determinação de MLX por CLAE e até aspectos relacionados à validação do mesmo (VELPANDIAN et al., 2000; GHORAB et al., 2004; ARAYNE; SULTANA; SIDDIQUI, 2005; BAE et al., 2007; NEMUTLU, 2007; BANDARKAR; VAVIA, 2009). A condição de análise por CLAE foi otimizada e validada de acordo com as metodologias já descritas (VELPANDIAN et al., 2000; GHORAB et al., 2004; ARAYNE; SULTANA; SIDDIQUI, 2005; BAE et al., 2007; NEMUTLU, 2007; BANDARKAR; VAVIA, 2009; BRITISH, 2013) utilizando coluna de fase reversa, detecção em ultravioleta, equipamento provido de automação e detector com arranjo de diodo (UV/DAD). O objetivo da metodologia é ser adequada a determinação do fármaco e de possíveis produtos de degradação obtidos nas condições de estabilidade intrínseca. Parâmetros de performance cromatográficos foram avaliados, tais como: fator de retenção (k'), número de pratos teóricos (N), resolução (R_s) e fator de cauda (Tf) (ICH Q2 (R1), 2005; FARMACOPÉIA, 2010).

A necessidade de demonstrar a qualidade de medições químicas, por meio de sua comparabilidade, rastreabilidade e confiabilidade, vem sendo cada vez mais exigida. Para certificar que um método analítico apresente dados confiáveis e interpretáveis sobre a amostra, esse deve ser avaliado e esta avaliação denomina-se validação. O objetivo de uma validação é mostrar que o método é adequado para a finalidade desejada, ou seja, a determinação qualitativa, semi-quantitativa e/ou quantitativa de fármacos e outras substâncias

em produtos farmacêuticos. A validação deve garantir, através de estudos experimentais, que o método atenda as exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Por isso, deve apresentar especificidade, linearidade, intervalo, precisão, sensibilidade, limite de quantificação e exatidão adequados à análise (BRASIL, 2003; RIBANI, 2004).

Especificidade / seletividade

É a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz (BRASIL, 2003).

Linearidade

É a capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado (BRASIL, 2003).

O intervalo especificado é a faixa entre os limites de quantificação superior e inferior de um método analítico. Normalmente é derivado do estudo de linearidade e depende da aplicação pretendida do método. É estabelecido pela confirmação de que o método apresenta exatidão, precisão e linearidade adequados quando aplicados a amostras contendo quantidades de substâncias dentro do intervalo especificado (BRASIL, 2003).

Precisão

Segundo a RE 899/03 da ANVISA, a precisão é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. Esta é considerada em três níveis:

- Repetibilidade (precisão intra-corrida): concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação. A repetibilidade do método é verificada por, no mínimo, 9 determinações, contemplando o intervalo linear do método, ou seja, 3 concentrações, baixa, média e alta, com 3 réplicas cada ou mínimo de 6 determinações a 100% da concentração do teste;
- Precisão intermediária (precisão inter-corridas): concordância entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes;
- Reprodutibilidade (precisão inter-laboratorial): concordância entre os resultados obtidos em laboratórios diferentes como em estudos colaborativos, geralmente aplicados à padronização de metodologia analítica, por exemplo, para inclusão de metodologia em farmacopéias. A precisão de um método analítico pode ser expressa como o desvio padrão ou desvio padrão relativo (DPR) de uma série de medidas.

Exatidão

A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro. A exatidão do método deve ser determinada após o estabelecimento da linearidade, do intervalo linear e da especificidade do mesmo, sendo verificada a partir de, no mínimo, 9 determinações contemplando o intervalo linear do procedimento, ou seja, 3 concentrações, baixa, média e alta, com 3 réplicas cada. A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente (BRASIL, 2003).

Limite de detecção

É a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas (BRASIL, 2003).

Limite de quantificação

É a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas. O limite de quantificação é um parâmetro determinado, principalmente, para ensaios quantitativos de impurezas, produtos de degradação em fármacos e produtos de degradação em formas farmacêuticas e é expresso como concentração do analito (por exemplo, porcentagem p/p ou p/v, ppm e outros) na amostra (BRASIL, 2003).

Robustez

A robustez de um método analítico é a medida de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos. Indica sua confiança durante o uso normal. Durante o desenvolvimento da metodologia, deve-se considerar a avaliação da robustez. Constatando-se a susceptibilidade do método a variações nas condições analíticas, estas deverão ser controladas e precauções devem ser incluídas no procedimento (BRASIL, 2003).

1.4.2 AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE INTRÍNSECA

Para o desenvolvimento de uma formulação farmacêutica, não só o polimorfismo é importante, como também a determinação da estabilidade intrínseca do fármaco para propor possíveis reações e/ou produtos de degradação (ICH Q1A (R2), 2003; SILVA et al., 2009).

Na estabilidade intrínseca, deve-se avaliar o estresse do fármaco sob condições como temperatura, umidade, oxidação, exposição à luz, exposição a íons metálicos e hidrólise em diferentes faixas de pH (ICH Q1A (R2), 2003; SILVA et al., 2009; BRASIL, 2013).

O teste de fotoestabilidade pode ser avaliado nas condições estabelecidas pelo ICH Q1B (1996), expondo a substância à irradiação ultravioleta. Algumas reações de degradação podem apresentar caminhos complexos. Pode acontecer que mesmo sob condições de estabilidade mais extremas, os produtos de degradação não são encontrados nos medicamentos que estão sob as condições oficiais dos estudos de estabilidade (ICH Q1A (R2), 2003; BRASIL, 2005; UNITED, 2008).

Neste contexto, a estabilidade intrínseca dos fármacos sob estresse é de extrema importância na busca de possíveis produtos de decomposição dos fármacos, entretanto pode ocorrer de não encontrar esses produtos sob condições normais de estocagem dos medicamentos.

BANDARKAR e VAVIA (2009) relatam aspectos relacionados a estudos de degradação do Meloxicam, no entanto não esgotam as possibilidades de reações químicas. Os autores relatam que nas condições estudadas, houve instabilidade em meio ácido.

É importante esgotar as possibilidades de reações do fármaco, que não foram totalmente exploradas de acordo com as regulamentações (ICH Q1B, 1996; ICH Q1A (R2), 2003; BRASIL, 2005; UNITED, 2008; SILVA et al., 2009) propor mecanismos de degradação, estudar a cinética das reações, a importância da cinética frente à formulação farmacêutica, e comparar com a escolha dos excipientes utilizados.

Ressalta-se a importância da RDC 58/2013 que tinha o prazo de implementação até dezembro de 2015, no entanto a ANVISA estendeu este prazo para dezembro de 2017 para adequação das indústrias à nova regra. Nesta resolução são exigidos os estudos de estabilidade intrínseca e a identificação de todos os possíveis produtos de degradação e impurezas de síntese (BRASIL, 2013).

1.4.3 ESTUDOS DE CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO EM MEIO LÍQUIDO

O estudo da cinética de degradação também é considerado um método de avaliação da estabilidade de determinada substância. A cinética de degradação em meio líquido pode ser estudada através da avaliação de parâmetros tais como, t_{90} (período necessário para degradação de 10% do

fármaco); velocidade de degradação; e ocorrência de degradação (relacionado à energia de ativação da reação). Esses parâmetros são comparados às condições de estresse, proporcionando uma lógica para as reações químicas e estabilidade do fármaco.

Assim, os estudos de cinética de degradação em meio líquido podem ser avaliados a partir de cálculos matemáticos obtidos com os modelos de zero, primeira e segunda ordem que são definidos de acordo com o coeficiente de regressão linear da curva de degradação. O modelo selecionado é aquele que apresentar o valor mais próximo de 1,0000 do coeficiente de regressão linear. Definido o modelo de ajuste e com o estudo em diferentes temperaturas é possível calcular a constante de velocidade de degradação para cada temperatura através da inclinação das retas e extrapolar cálculos cinéticos através da Equação de Arrhenius para quaisquer temperaturas (MEDEIROS et al., 2001; MACÊDO; DO NASCIMENTO; VERAS, 2001, 2002; DO NASCIMENTO, 2002;; DE SOUZA, F. et al., 2003; DE SOUZA, N. et al., 2003; KIM, 2004; MACÊDO; RODRIGUES et al., 2005; CIDES et al., 2006; YOSHIDA et al., 2010; YOSHIDA et al., 2011a).

1.5 Estudos de cinética de degradação em meio sólido

O estudo da cinética em meio sólido é realizado para avaliação da estabilidade e também para proporcionar o entendimento dos possíveis mecanismos de reações envolvidas. Estes estudos cinéticos geralmente são realizados através da termogravimetria (TG), e avaliação pode ser realizada por dois métodos (isotérmicos ou não-isotérmicos), os quais possuem modelos matemáticos ajustados, que consideram o processo de degradação e a ordem de reação. Por meio da equação de Arrhenius, pode-se calcular os parâmetros termodinâmicos, ou seja, a constante de velocidade, fator pré-exponencial, e a energia de ativação. Muitos modelos foram propostos na cinética em meio sólido e se desenvolveram com base em pressupostos mecanismos. Outros modelos com base empírica e sua matemática facilitam a análise de dados, porém com pouco significado sobre o mecanismo de reação envolvido (ZHOU et al., 2003; KHAWAM; FLANAGAN, 2006).

Os modelos cinéticos em meio sólido são classificados a partir da forma das curvas, obtidas do grau de conversão em função do tempo, sendo eles: aceleratórios, desaceleratórios, lineares ou sigmoidais. Os modelos do tipo aceleratório apresentam um aumento do grau de conversão com o tempo, em contrapartida, os do tipo desaceleratório, o grau de conversão diminui com o tempo; os lineares apresentam-se constantes e os modelos do tipo sigmoidal, apresentam etapas de aceleração e desaceleração durante o processo. Portanto, as equações que relatam a decomposição térmica classificam-se em diferentes tipos de processos. Estes controlados por mecanismos de nucleação, difusão, e por reações na fase limítrofe, abordando aspectos geométricos e físico-químicos, dependendo da etapa determinante da velocidade de reação (MATTOS; BARRAK; IONASHIRO, 1995; KHAWAM; FLANAGAN, 2006).

Os processos de nucleação, especificamente os modelos Avrami, descrevem as reações de cristalização, transição cristalográfica, decomposição, adsorção, hidratação e dessolvatação. Este processo é seguido pelo crescimento nuclear simples onde ocorre em um único passo a uma taxa de nucleação constante ou múltiplos passos em que várias etapas distintas são necessárias para formação do núcleo. Dentro deste grupo estão os modelos: lei de potência (P), equação de Avrami-Erofeyev (A), equação de Prout-Tompkins (B) (WENDLANDT, 1986; KHAWAM; FLANAGAN, 2006).

Os processos que envolvem o mecanismo de difusão (D) ocorrem quando a nucleação é imediata e a reação prossegue com a transposição de novas partículas de reagente, onde o produto reduz proporcionalmente com a espessura da camada de barreira do produto, sendo a possível etapa determinante da velocidade do processo (ŠESTÁK, 1979; KHAWAM; FLANAGAN, 2006).

Os processos onde a nucleação ocorre rapidamente na superfície do cristal, e a taxa de transformação é controlada pelo aumento da reação em direção ao centro do cristal, estão compreendidos os modelos geométricos (R) que dependem da forma do cristal. Os modelos que apresentam ordem de reação (F) são mais simples, pois são comparáveis aos utilizados na cinética de homogêneos, apresentando taxa de reação proporcional a concentração, quantidade ou fração remanescente de reagente elevada a uma potência específica (KHAWAM; FLANAGAN, 2006).

1.6 Controle de Qualidade de produtos encontrados no mercado

Devido ao aumento da competitividade, o setor farmacêutico passou por grandes mudanças visando o destaque no mercado, como a confiança e satisfação do consumidor, fazendo com que a fabricação do medicamento receba cada vez mais atenção. Desse modo, o controle de qualidade na indústria farmacêutica é fundamental para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos (KESIČ, 2009; GALDINO ROCHA; GALENDE, 2014).

Para garantir esses requisitos durante toda a produção do medicamento, as indústrias farmacêuticas precisam atender as legislações impostas pela ANVISA como a RDC 17/10 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BRASIL, 2010c).

Os testes realizados para o controle de qualidade das formulações farmacêuticas avaliadas e suas definições de acordo com a Farmacopéia Brasileira, estão descritos a seguir:

IDENTIFICAÇÃO

Os ensaios de identificação possibilitam verificar, com um nível de certeza aceitável, que a identidade do ativo sob exame está de acordo com padrões e rótulo de sua embalagem (FARMACOPÉIA, 2010).

TEOR

É a determinação de uma propriedade designada, efetuada segundo o método descrito no respectivo ensaio na monografia da substância em causa, ou segundo o descrito na rotulagem (FARMACOPÉIA, 2010).

UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

O método de Uniformidade de Conteúdo para preparações em doses unitárias baseia-se no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de um número de doses unitárias para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites especificados (FARMACOPÉIA, 2010).

DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas (FARMACOPÉIA, 2010).

DUREZA

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade (FARMACOPÉIA, 2010).

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, a comprimidos não revestidos (FARMACOPÉIA, 2010).

DETERMINAÇÃO DE PESO

O teste de determinação de peso para produtos em dose unitária permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Para realizar o teste, é necessário determinar, previamente, o peso médio de unidades do lote. Para produtos acondicionados em recipientes para doses múltiplas, o teste permite verificar a homogeneidade no envase (FARMACOPÉIA, 2010).

DISSOLUÇÃO

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo. O teste se destina a demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do

medicamento em comprimidos; cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido (FARMACOPÉIA, 2010).

Perfil de dissolução

O perfil de dissolução pode ser definido como um ensaio *in vitro* que permite a construção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo, empregando-se, geralmente, as condições estabelecidas no teste de dissolução descrito na monografia do medicamento inscrita na Farmacopéia Brasileira ou, na sua ausência, em outros compêndios autorizados pela legislação vigente (FARMACOPÉIA, 2010; BRASIL, 2009).

O perfil de dissolução é um estudo comparativo com ensaios analíticos e coletas em múltiplos tempos que permite avaliar a dissolução de um determinado fármaco e comparar duas formulações. São traçados gráficos e a comparação dos perfis de dissolução das diferentes formulações é realizada pelo cálculo do fator de similaridade (F_2) (BRASIL, 2010b). Segundo a RDC 31/2010, para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes o valor do fator de semelhança deve estar compreendido entre 50 e 100, os tempos de coleta devem ser os mesmos para as duas formulações sendo que o número de pontos de coleta deve ser representativo (até que se obtenha platô na curva) e ter no mínimo cinco tempos, para utilizar as médias no cálculo de F_2 os coeficientes de variação para os primeiros pontos de coleta não podem exceder 20% e para os demais pontos considera-se o máximo de 10%.

Para a realização dos testes de controle de qualidade, exceto o teste de dissolução, foi utilizada a Farmacopéia Brasileira. Devido à ausência de monografia do MLX na Farmacopéia Brasileira, foi utilizada a Farmacopéia Britânica para realização do teste de dissolução, conforme estabelece a resolução 37/2009 que trata da admissibilidade de farmacopéias estrangeiras (BRASIL, 2009).

O controle de Qualidade é o responsável pelas atividades dos ensaios realizados, os quais são fundamentais para a qualidade, segurança e eficácia satisfatórias (BRASIL, 2010).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliação físico-química de formulações farmacêuticas sólidas contendo Meloxicam.

2.2 Específicos

- a) Avaliar as características térmicas do fármaco contendo Meloxicam;
- b) Recristalizar o MLX nos solventes pré-determinados para obtenção de possíveis polimorfos;
- c) Determinar a existência de formas polimorfas/pseudopolimorfas do fármaco;
- d) Avaliar a compatibilidade das formulações farmacêuticas com uso de DSC;
- e) Validar um método analítico através da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência para determinação de MLX e possíveis produtos de degradação;
- f) Avaliar a degradação do fármaco sob as condições de estresse;
- g) Estudar a cinética de degradação das possíveis reações químicas encontradas;
- h) Propor mecanismos (rota) de degradação do Meloxicam;
- i) Indicar excipientes mais estáveis para formular medicamentos contendo MLX;

3 PARTE EXPERIMENTAL

Para realização das análises foram utilizadas amostras de meloxicam com teor de pureza de 100,32% (fabricante, Apex Healthcare), comprimidos e cápsulas, encontrados no mercado, contendo MLX, excipientes presentes nas formulações encontradas: amido; celulose microcristalina (celul); copolividona (copol); estearato de magnésio (est.Mg); Fosfato de cálcio dibásico anidro (fosf. A); fosfato de cálcio diidratado (fosf. D); lactose (lacto); óxido de ferro vermelho (ox. Fe); talco; manitol (manit); ácido esteárico (acest); citrato trisódico (citra); croscarmellose (crosc); glicolato de amido sódico (glico); laurilsulfato de sódio (LSS); dióxido de silício coloidal (diosc); povidona K-30 (povid); e crospovidona (crosp). Os solventes utilizados foram diclorometano, metanol, etanol, água, hexano e acetona.

Foram adquiridos medicamentos contendo meloxicam para avaliar a compatibilidade fármaco-excipiente e a qualidade dos produtos do mercado. Os produtos encontrados estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Identificação e classificação dos produtos que serão estudados neste trabalho, com seus devidos excipientes declarados para cada formulação.

Identificação dos produtos		Excipientes	Classificação
Comprimidos	Lab1	Citrato de sódio diidratado, lactose monoidratada, celulose microcristalina, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, crospovidona.	Medicamento Referência
	Lab2	Copolividona, lactose, citrato de sódio anidro, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina e sicovit laca.	Medicamento Genérico
	Lab3	Celulose microcristalina, citrato de sódio di-hidratado, copovidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada.	Medicamento Genérico
	Lab4	Celulose microcristalina, citrato de sódio, croscarmelose sódica, lactose, dióxido de silício e estearato de magnésio.	Medicamento Genérico
	Lab5	Citrato de sódio, lactose, celulose microcristalina, dióxido de silício, crospovidona e estearato de magnésio.	Medicamento Genérico
	Lab6	Lactose monoidratada, celulose microcristalina, citrato de sódio, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal.	Medicamento Genérico
	Lab7	Citrato de sódio diidratado, fosfato de cálcio dibásico, lactose, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio.	Medicamento Similar
	Lab8	Copolividona, lactose, citrato de sódio anidro, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina e sicovit laca.	Medicamento Similar
	Lab9	Celulose microcristalina, lactose monoidratada, povidona, álcool etílico, dióxido de silício, estearato de magnésio e crospovidona.	Medicamento Similar
Cápsulas	Lab10	Não declarado.	Medicamento Manipulado
	Lab11	Não declarado.	Medicamento Manipulado

Os excipientes óxido de ferro vermelho e glicolato de amido sódico, apesar de não estarem presentes nas formulações estudadas (Tabela 1), foram avaliados porque estão presentes em outras formulações que podem ser

encontradas no mercado. Assim como os excipientes manitol e ácido esteárico, que não foram encontrados em nenhuma formulação, mas foram estudados, pois são utilizados usualmente como alternativas em problemas de compatibilidade com alguns excipientes.

3.1 Caracterização e Pesquisa de cristais (polimorfismo)

Para caracterização e pesquisa dos cristais o fármaco foi obtido em diferentes condições de solvente, temperatura e grau de saturação. As análises investigativas foram executadas por Microscopia Óptica, DSC e DRX (LEITAO, 2002).

Os cristais foram obtidos por evaporação do solvente após cristalização realizada em placas de petri. Foram pesados cerca de 20 mg do fármaco e adicionados às placas de petri. O fármaco foi colocado sob condições variadas de solventes: diclorometano, metanol, etanol, água, hexano e acetona; sob condições variadas de temperatura: ambiente e resfriado a -10 °C; e diferentes graus de saturação: saturado e diluído.

A caracterização dos cristais obtidos foi realizada por meio de duas técnicas: Microscopia e DRX.

Para a análise por microscopia óptica foi utilizado o Microscópio Trinocular de Ótica Infinita, marca Siedentopf, modelo TNB-41T-PL, com lente ocular WF 10X de grande campo e objetivas inferiores plana: PL 4X, PL 10X, PL 40X, PL 100X. O equipamento é acoplado a Câmera Digital, modelo TA-0124A compatível e de mesma marca do equipamento, utilizado junto à Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) no Centro Universitário Norte do Espírito Santo (CEUNES).

Para análise por difração de raios-X foi utilizado um difratômetro DRX7000 (shimadzu) operando com tensão de 40kV, corrente de 30 mA, $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) acoplado com um monocromador de grafite, observado sobre um intervalo de ângulo de 4-70° (2 θ). A amostra utilizada foi reduzida em tamanho de partícula muito fino e depositada no suporte. As análises de DRX foram realizadas no Departamento de Química da UFMG (DE OLIVEIRA et al., 2012).

3.2 Estudo de compatibilidade de formulações farmacêuticas

O estudo de compatibilidade foi realizado no laboratório de análise térmica, no departamento de química da Universidade Federal de Minas Gerais. Os testes foram executados por meio da técnica DSC e DTA.

As curvas DTA foram obtidas em termobalança DTA50 Shimadzu sob atmosfera controlada e nitrogênio com vazão de 50 mL min^{-1} , com aquecimento de $10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, até o aquecimento final de 750°C . A amostra foi pesada em torno de 5,0 mg para execução do teste.

As curvas DSC foram obtidas na célula DSC50 Shimadzu sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL min^{-1} , com aquecimento de $10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de $400 \text{ }^{\circ}\text{C}$. As amostras foram pesadas, em cadinho de alumínio e parcialmente fechados, aproximadamente 1 mg.

Foram realizados os testes com amostras de: a) MLX; b) excipientes presentes na formulação dos medicamentos do mercado; c) misturas binárias de proporção 1:1 de excipiente e MLX, com objetivo de aumentar a probabilidade de interação entre fármaco e excipiente encontrados nas formulações; e d) misturas multicomponentes (formulações do mercado).

Os resultados foram analisados pelas curvas DSC, comparando a faixa de fusão do fármaco junto as misturas, e observando alterações.

A avaliação de compatibilidade com as formulações do mercado (análise multicomponente) foi realizada a partir das amostras que estão apresentadas na Tabela 1 com suas classificações e os devidos excipientes declarados para cada formulação.

Existem outras composições de excipientes presentes em outras formulações que também podem ser encontradas no mercado, por isso outros excipientes que não estão presentes nas formulações avaliadas, também foram avaliados sendo eles: glicolato de amido sódico e óxido de ferro vermelho.

3.3 Estudo de degradação em meio líquido

Uma metodologia de análise por CLAE foi desenvolvida, otimizada e validada com o objetivo de detectar o fármaco e possíveis produtos de degradação, e realizar os estudos cinéticos.

3.3.1 OTIMIZAÇÃO DE METODOLOGIA POR CLAE

A condição de análise por CLAE foi validada, utilizando equipamento da marca Waters® provido de detector UV/DAD, autoinjeter e forno. A metodologia tem como princípio a cromatografia em fase reversa, com uso de coluna RP-18 com comprimento de 25 cm (5 µm, Varian) para facilitar a separação de possíveis produtos de degradação, e uso do recurso do detector UV/DAD que facilita a identificação dos produtos e evidências de possíveis co-eluições, com o recurso de Pureza de Picos. Fase móvel constituída por metanol: H₃PO₄ 0,005% v/v (70:30); fluxo da fase móvel de 1,0 mL min⁻¹; temperatura da coluna à 25 °C; leitura do detector em 355 nm e volume de injeção de 20 µL.

Os parâmetros de performance (system suitability) foram calculados segundo fórmulas descritas a seguir, preconizadas pela Farmacopéia Brasileira (2010):

- FATOR DE RETENÇÃO (k'): foi calculado segundo a equação:

$$k' = \frac{(t - t_0)}{t_0}$$

Onde: t = tempo (minutos) medido no máximo do pico; t₀ = tempo morto (minutos)

- FATOR DE CAUDA (Tf): foi calculada segundo a equação:

$$Tf = \frac{W_{0,05}}{2a}$$

Onde: W_{0,05}= largura (minutos) do pico a 5% da altura; a = valor (minutos) da porção anterior do pico, em relação à largura a 5% da altura.

- NÚMERO DE PRATOS TEÓRICOS (N): o número de pratos teóricos por coluna foi calculado segundo a equação:

$$N = 16 \left(\frac{t}{W} \right)^2$$

Onde: t = tempo (minutos) medido no máximo do pico; W = largura das bandas medidas na linha de base (minutos)

- RESOLUÇÃO (R_s): a resolução entre picos foi calculada segundo a equação:

$$R_s = \frac{2(t_2 - t_1)}{(W_2 + W_1)}$$

Onde: t = tempo (minutos) medido no máximo do pico; w = largura das bandas medidas na linha de base (minutos)

O fator de retenção avalia o grau de afinidade do analito com a fase estacionária. O valor ideal de k' deve estar entre 0,5 e 20, segundo SNYDER e colaboradores (1997) ou ser maior que 2, de acordo com FDA (1994) e SWARTZ e KRULL (1998). O número de pratos teóricos (N) estima a eficiência da coluna na separação do analito, segundo FDA (1994), RIBANI (2004) e ICH Q2 R1 (2005), o número de pratos teóricos por coluna deve ser de, no mínimo 2000. A resolução (R_s) é o parâmetro que quantifica o grau de separação entre duas substâncias e deve ser maior que 1,5, segundo SNYDER e colaboradores (1997) e SWARTZ e KRULL (1998), já para RIBANI (2004) deve ser maior que 2. O fator de cauda avalia a simetria do pico, e apresenta valor igual a 1 quando o pico é perfeitamente simétrico. À medida que T_f aumenta a precisão da análise se torna menos confiável (FARMACOPÉIA, 2010), já o FDA (1994) e RIBANI (2004) relatam que valores menores ou igual a 2 são aceitáveis.

3.3.2 VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA

3.3.2.1 Por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Linearidade

Para determinação da linearidade do método, foram pesados 30 mg de MLX e transferidos para balão volumétrico de 200 mL. Adicionou-se 2 mL de NaOH (0,1 M) e completou-se o volume com metanol. Em seguida, foram transferidas alíquotas de 5; 7,5; 10; 12,5; e 15 mL para balões volumétricos de 100 mL e os volumes completados com metanol obtendo-se soluções com intervalo de 0,0075 a 0,0225 mg mL⁻¹ (50% a 150%, respectivamente). O procedimento foi realizado em triplicata para cada nível de concentração, a partir das médias obtidas de cada concentração foi construída a curva analítica e então avaliado o coeficiente de correlação da equação. O intervalo de concentração foi determinado a partir da concentração de trabalho nos ensaios de teor, uniformidade de conteúdo e dissolução.

Precisão

A precisão foi avaliada em dois ensaios diferentes: repetibilidade (precisão intra-corrida) e precisão intermediária (precisão inter-corridas). As análises foram expressas em DPR.

Preparação das amostras

Foram pesados 30 mg de MLX e transferidos para balão volumétrico de 200 mL. Adicionou-se 2 mL de NaOH (0,1 M) e completou-se o volume com metanol. Em seguida foram transferidas alíquotas de 5, 10 e 15 mL para balões volumétricos de 100 mL e os volumes completados com metanol obtendo-se soluções com intervalo de 0,0075; 0,015; e 0,0225 mg mL⁻¹ (concentrações baixa, média e alta, respectivamente). O procedimento foi realizado em triplicata para cada nível de concentração. A primeira diluição foi guardada na geladeira para ser novamente analisada no dia seguinte para avaliação da precisão inter-corridas.

Limite de detecção quantificação

Os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) foram estimados a partir da inclinação e do desvio padrão do intercepto, obtidos na curva analítica de linearidade, de acordo com as equações descritas a seguir:

$$LD = 3,3 \frac{DP_a}{IC} \qquad LQ = 10 \frac{DP_a}{IC}$$

Onde DP_a é o desvio padrão do intercepto do eixo do Y, obtido de 3 curvas de calibração; e IC é a inclinação da curva de linearidade.

Exatidão

Para avaliação da exatidão do método, foram pesados 30 mg de MLX; 400 mg de placebo e transferidos para balão volumétrico de 200 mL. Adicionou-se 2 mL de NaOH (0,1 M) e completou-se o volume com metanol. Em seguida foram transferidas alíquotas de 5, 10 e 15 mL para balões volumétricos de 100 mL e os volumes completados com metanol obtendo-se soluções com intervalo de 0,0075; 0,015; e 0,0225 mg mL⁻¹ (concentrações baixa, média e alta, respectivamente). O procedimento foi realizado em triplicata para cada nível de concentração.

O placebo é um *pool* que foi preparado utilizando todos os excipientes avaliados neste trabalho, pesando porções estimadas de cada excipiente, pois não se sabe as quantidades exatas de cada excipiente nas formulações.

Considerou-se a adição de 400 mg de placebo, devido aos comprimidos das 9 formulações avaliadas apresentarem pesos médios próximos a 200 mg, portanto para a avaliação da exatidão foi utilizada uma massa equivalente à 2 pesos médios tanto para o princípio ativo (MLX) quanto para os excipientes (*pool*).

Especificidade / seletividade

A seletividade foi demonstrada ao avaliar as amostras do estresse químico (item 3.3.2), análise do placebo e dos medicamentos, verificando a capacidade do método em separar o fármaco do produto de degradação e possíveis impurezas e/ou interferentes. A pureza cromatográfica do pico de MLX foi determinada com o auxílio do detector UV/DAD. O placebo foi obtido a partir

da diluição de 200 mg do *pool* (preparado na avaliação da exatidão) em um balão volumétrico de 100 mL com metanol. Desta solução foi pipetado um volume de 10 mL para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com metanol.

Robustez

Para a determinação da robustez, foram alterados alguns parâmetros conforme o equipamento utilizado. Para análise por CLAE, os parâmetros alterados foram: constituição da fase móvel; fluxo da fase móvel; e temperatura da coluna.

3.3.2.2 Por Espectrofotometria UV

A linearidade, precisão, exatidão, limites de quantificação / detecção, e especificidade / seletividade foram feitos da mesma forma que a descrita no item 3.3.3.1.

Para a determinação da robustez do método por espectrofotometria UV o parâmetro avaliado foi a temperatura, onde análises foram feitas à temperatura ambiente (ar condicionado desligado) e com a sala refrigerada à 20 °C (temperatura marcada no ar condicionado).

3.3.3 AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE INTRÍNSECA POR CLAE

Para pesquisar possíveis produtos de degradação, o fármaco foi submetido a condições drásticas de estresse. As análises foram realizadas por CLAE e os mecanismos probabilísticos das possíveis reações de degradação foram propostos.

Para otimização do procedimento foi preparada uma Solução Padrão Estoque (SPE) da seguinte forma: tomou-se a massa de 125 mg de MLX e transferiu para um balão volumétrico de 250 mL. Completou-se o volume com acetonitrila obtendo uma solução de concentração igual a 0,5 mg mL⁻¹.

As condições utilizadas inicialmente para avaliar a estabilidade intrínseca estão descritas a seguir conforme RE 899/03 (BRASIL, 2003), Silva et. al. (2009).

- Exposição ao calor seco: foi pesada a massa de 20 mg do fármaco em um béquer e submetida ao calor seco de 105 °C por 4 horas, em estufa. Após esse tempo, a amostra foi diluída até a concentração de 0,04 mg mL⁻¹ em metanol.
- Hidrólise neutra: foi pipetado um volume de 20 mL da SPE para um balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se 20 mL de água destilada e cerca de 40 mL de metanol. Esse balão volumétrico foi deixado em banho-maria à temperatura de 60 °C por 4 horas. Após esse tempo, completou-se o volume com metanol e em seguida a solução foi diluída em metanol até a concentração de 0,04 mg mL⁻¹.
- Hidrólise alcalina: foi pipetado um volume de 20 mL da SPE para um balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se 20 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e cerca de 40 mL de metanol. Esse balão volumétrico foi deixado em banho-maria à temperatura de 60 °C por 4 horas. Após esse tempo, completou-se o volume com metanol e em seguida a solução foi diluída em metanol até a concentração de 0,04 mg mL⁻¹.
- Hidrólise ácida: foi pipetado um volume de 20 mL da SPE para um balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se 20 mL de ácido clorídrico 0,1 M e cerca de 40 mL de metanol. Esse balão volumétrico foi deixado em banho-maria à temperatura de 60 °C por 4 horas. Após esse tempo, completou-se o volume com metanol e em seguida a solução foi diluída em metanol até a concentração de 0,04 mg mL⁻¹.
- Oxidação: foi pipetado um volume de 20 mL da SPE para um balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se 20 mL de peróxido de hidrogênio a 3% e cerca de 40 mL de metanol. Esse balão volumétrico foi deixado em banho-maria à temperatura de 60 °C por 4 horas. Após esse tempo, completou-se o volume com metanol e em seguida a solução foi diluída em metanol até a concentração de 0,04 mg mL⁻¹.
- Exposição à íons metálicos: foi pipetado um volume de 20 mL da SPE para um balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se 20 mL de solução de FeSO₄ à 0,05 M e cerca de 40 mL de metanol. Esse balão volumétrico foi deixado em banho-maria à temperatura de 60 °C por 4 horas. Após esse tempo, completou-se o volume

com metanol e em seguida a solução foi diluída em metanol até a concentração de $0,04 \text{ mg mL}^{-1}$.

- Exposição à luz ultravioleta: foi pipetado um volume de 20 mL da SPE para um balão volumétrico de 100 mL, completou-se o volume com metanol e posteriormente a solução foi submetida por 4 horas à exposição, em câmara de radiação ultravioleta, à energia de uma lâmpada a 254 nm. Após esse tempo, a amostra foi diluída em metanol até a concentração de $0,04 \text{ mg mL}^{-1}$.

Após o período de exposição, as amostras foram viabilizadas e procedeu-se à análise por CLAE. Foi necessário trabalhar com a concentração de $0,04 \text{ mg mL}^{-1}$ devido ao objetivo da análise de quantificar os possíveis produtos de degradação.

3.3.4 ESTUDOS DE CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO EM MEIO LÍQUIDO

Após os estudos de degradação, o fármaco foi submetido à condição em que foi instável (meio alcalino), em diferentes temperaturas e coletou-se amostras em tempos pré-determinados conforme Tabela 2.

Tabela 2 – Tempos de coleta das amostras para avaliação da cinética de degradação em meio líquido em diferentes valores de pH.

Estresse em pH 10,3					
Alíquota coletada	Temperatura				
	50 °C	60 °C	70 °C		
1	60 min	60 min	60 min		
2	90 min	90 min	90 min		
3	120 min	120 min	120 min		
4	150 min	150 min	150 min		
5	180 min	180 min	180 min		
6	210 min	210 min	210 min		
7	240 min	240 min	240 min		
Estresse em pH 10,8					
Alíquota coletada	Temperatura				
	40 °C	50 °C	60 °C		
1	60 min	60 min	60 min		
2	90 min	90 min	90 min		
3	120 min	120 min	120 min		
4	150 min	150 min	150 min		
5	180 min	180 min	180 min		
6	210 min	210 min	210 min		
7	240 min	240 min	240 min		
Estresse em pH 9,3					
Alíquota coletada	Temperatura				
	65 °C	70 °C	75 °C	80 °C	85 °C
1	120 min	60 min	30 min	30 min	15 min
2	180 min	120 min	60 min	60 min	30 min
3	240 min	180 min	90 min	90 min	45 min
4	300 min	240 min	120 min	120 min	60 min
5	360 min	300 min	150 min	150min	75 min
6	420 min	360 min	180 min	180 min	90 min
7	–	–	–	–	105 min
8	–	–	–	–	120 min

Avaliou-se a cinética de degradação com os modelos de zero, primeira e segunda ordem de acordo com o coeficiente de regressão linear (r) da curva de degradação: Concentração *versus* tempo.

Após definir o melhor modelo de ajuste: de zero, primeira ou segunda ordem, torna-se possível calcular a velocidade de degradação (k) para cada temperatura estudada com o auxílio da inclinação das retas.

O próximo passo, com as velocidades de degradação de cada temperatura disponíveis, é calcular, através da equação de Arrhenius, qual seria o k a 25 °C e por fim determinar em quanto tempo o fármaco degrada 10% (t₉₀). Esta forma de determinar o prazo de validade de um fármaco ou medicamento é conhecida como t₉₀ ou tempo de vida útil.

As equações utilizadas para descrever a cinética de degradação podem ser visualizadas a seguir:

ORDEM ZERO	PRIMEIRA ORDEM	SEGUNDA ORDEM
$C = -kT + C_0$ $t_{90} = (0,1 \times C_0)/k$ Onde: C = concentração / % k = constante de velocidade (s ⁻¹) C ₀ = concentração inicial t = tempo / s	$\log C = -kT / 2,303 + \log C_0$ $t_{90} = 0,105 / k$ Onde: C = concentração / % k = constante de velocidade (s ⁻¹) C ₀ = concentração inicial t = tempo / s	$1/C = kT + 1/C_0$ $t_{90} = 1 / (9 \times k \times C_0)$ Onde: C = concentração / % k = constante de velocidade (s ⁻¹) C ₀ = concentração inicial t = tempo / s

Equação de Arrhenius:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT}$$

Onde: k = constante de velocidade; E_a = energia de ativação; A = fator pré exponencial; T = temperatura em Kelvin; R = constante dos gases (8,314 J mol⁻¹ K⁻¹).

3.4 Estudo de degradação em meio sólido

O estudo de degradação em meio sólido foi realizado pelo método isotérmico, que é o mais utilizado. Para obtenção das curvas TG isotérmicas foram utilizadas temperaturas (T) abaixo do ponto de fusão do MLX sendo elas: 228, 231, 234 e 237 °C. Após a obtenção das curvas, foram construídos gráficos de fração decomposta (α) em função do tempo (t) para avaliação da cinética.

As reações em meio sólido, em sua maioria, podem ser apresentadas pela seguinte equação:

$$g(\alpha) = k(T) t$$

Onde:

α = fração decomposta no tempo t; $g(\alpha)$ = forma matemática integrada, que representa o modelo cinético da reação; $k(T)$ = constante de velocidade específica dada pela equação de Arrhenius.

O estudo matemático de cada curva cinética consiste na determinação dos coeficientes de regressão linear das equações avaliadas. O modelo escolhido, que descreve o comportamento da degradação, é aquele que apresenta o maior coeficiente de regressão linear, sendo o valor experimental mais próximo do valor de referência (1,0000). Após a escolha do modelo e com o estudo em diferentes temperaturas foi possível calcular a energia de ativação através da Equação de Arrhenius. Os modelos matemáticos utilizados para os ajustes estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Equações cinéticas para a decomposição em meio sólido.

Símbolo da função	Mecanismo	Forma integral $g(\alpha)$
Curvas α x t aceleratórias		
Pn	Lei da potência: crescimento uni, bi, ou tridimensional à velocidade constante, sem sobreposição de núcleos	$\alpha^{1/n}$
E1	Lei exponencial	$\ln \alpha$
Curvas α x t sigmoidais		
A2	Avrami-Erofeyev crescimento nuclear bidimensional	$[-\ln(1 - \alpha)]^{1/2}$
A3	Avrami-Erofeyev crescimento nuclear tridimensional	$[-\ln(1 - \alpha)]^{1/3}$
A4	Avrami-Erofeyev	$[-\ln(1 - \alpha)]^{1/4}$
B1	Prout-Tompkins	$\ln [\alpha / (1 - \alpha)]$
Curvas α x t desaceleratórias		
<i>Baseados nos modelos geométricos:</i>		
R2	Contração de área	$1 - (1 - \alpha)^{1/2}$
R3	Contração de volume	$1 - (1 - \alpha)^{1/3}$
<i>Baseados nos mecanismos de difusão:</i>		
D1	Difusão unidimensional	α^2
D2	Difusão bidimensional (equação de Valensi)	$((1 - \alpha) \ln(1 - \alpha)) + \alpha$
D3	Difusão tridimensional (equação de Jander)	$[1 - (1 - \alpha)^{1/3}]^2$
D4	Difusão tridimensional (equação de Ginstling-Brounshtein)	$[1 - (2\alpha/3)] - (1 - \alpha)^{2/3}$
<i>Baseados na “ordem da reação”</i>		
F0	Zero ordem	α
F1	Primeira ordem: nucleação caótica, único núcleo por partícula - Lei de decaimento unimolecular (Mampel)	$-\ln(1 - \alpha)$
F2	Segunda ordem	$1/(1 - \alpha)$
F3	Terceira ordem	$[1/(1 - \alpha)]^2$

3.5 Testes de Controle de Qualidade de medicamentos do mercado

As formulações descritas na Tabela 1 foram submetidas aos ensaios de controle de qualidade preconizados pela Farmacopéia Brasileira, porém devido à ausência de monografia para o meloxicam na Farmacopéia Brasileira, foi utilizada a monografia da Farmacopéia Britânica apenas para a realização do teste de dissolução (FARMACOPÉIA, 2010; British, 2013).

3.5.1 IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação foi realizado por comparação entre o tempo de retenção do pico principal do cromatograma da solução amostra e o pico principal da solução padrão e confirmação por espectrofotometria UV durante o doseamento por CLAE. As condições para análise cromatográfica foram fase móvel metanol : H_3PO_4 0,005% (70:30), coluna C18 e tempo de análise de 15 minutos.

3.5.2 DUREZA

O teste foi realizado com 10 comprimidos, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos foram testados, com o auxílio de um durômetro, de mola espiral, modelo 298, da marca Nova Ética, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerando a forma, presença de ranhura e gravação). O resultado foi expresso como a média dos valores obtidos nas determinações (FARMACOPÉIA, 2010).

3.5.3 FRIABILIDADE

Para o teste de friabilidade foram pesados 20 comprimidos e introduzidos no friabilômetro, modelo 300, da marca Nova Ética, a uma velocidade de 25 rpm. Os comprimidos foram retirados após 100 rotações e pesados novamente (FARMACOPÉIA, 2010).

3.5.4 DESINTEGRAÇÃO

Utilizaram-se seis comprimidos no teste. Foi colocado um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, adicionado um disco a cada tubo e acionado o

aparelho, utilizando água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão, de acordo com as especificações gerais da Farmacopéia Brasileira (2010).

3.5.5 TEOR

Para avaliação do teor foram utilizados 10 comprimidos e/ou cápsulas. Os comprimidos foram triturados, e no caso das cápsulas, as mesmas foram lavadas com o solvente para remoção do conteúdo. Tomou-se a quantidade equivalente a um peso médio em relação aos comprimidos ou cápsulas. Esta massa foi então transferida para um balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se 1 mL de NaOH (0,1 M) e o volume foi completado com metanol. Desta solução foi pipetado um volume de 5 mL e transferido para um balão volumétrico de 50 mL e completado com metanol obtendo-se uma concentração final de $0,015 \text{ mg mL}^{-1}$. Esta última diluição foi analisada através do espectrofotômetro UV ou CLAE. Considerou-se aceitável a faixa de 95 a 105% conforme especificação da Farmacopéia Britânica (2013).

3.5.6 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

Para uniformidade de conteúdo foram utilizados 10 comprimidos / cápsulas do fármaco. Cada comprimido foi colocado em um balão volumétrico de 100 mL. Em cada balão volumétrico foi adicionado cerca de 5 mL de H_2O , 1 mL de NaOH (0,1M) e completado o volume com metanol. Em seguida cada balão volumétrico foi diluído para uma concentração final de $0,015 \text{ mg mL}^{-1}$, que corresponde a concentração média utilizada na avaliação da linearidade para validação dos métodos analíticos (item 3.3.3). Alíquotas foram retiradas e analisadas no espectrofotômetro UV. O mesmo procedimento feito com o comprimido foi realizado com a cápsula, porém as cápsulas foram lavadas com o solvente para garantir que todo o conteúdo tenha sido transferido para o balão volumétrico.

3.5.7 DISSOLUÇÃO

As condições estabelecidas para o MLX na monografia da farmacopeia Britânica foram: seis comprimidos do fármaco; meio: solução tampão (KH_2PO_4),

pH 7,5; aparelhagem de agitação: pá; velocidade de agitação: 50 rpm; temperatura do meio 37 °C. O método espectrofotométrico foi utilizado para a medida das alíquotas em comprimento de onda igual a 362 nm. O padrão foi preparado diluindo 30 mg de MLX em 100 mL com metanol e 2mL de NaOH (0,1 M), em seguida a solução foi diluída novamente para uma concentração final de 0,015 mg mL⁻¹. Os teores foram calculados a partir da comparação com a leitura da absorbância obtida do padrão (BRITISH, 2013).

3.5.7.1 Perfil de dissolução

Os testes de Controle de Qualidade das formas farmacêuticas encontradas no mercado sejam elas: Medicamentos Manipulados, Genéricos, Similares ou Medicamento de Referência foram realizados conforme metodologias preconizadas pelas Farmacopéias vigentes.

O teste de perfil de dissolução foi realizado nas mesmas condições utilizadas no item 3.5.7 com tempos de coletas em: 5, 10, 15, 20, 30 e 45 minutos. Em seguida foram calculados os valores de F2 para cada formulação genérica, similar e manipulada conforme a seguinte formula:

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Onde: n = número de tempos de coleta; Rt = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento de referência ou com a formulação original (antes da alteração); Tt = valor de porcentagem dissolvida do produto teste ou da formulação alterada, no tempo t.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Características térmicas do fármaco

De acordo com a curva TG, obtida com razão de aquecimento $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, representada na Figura 3, o fármaco apresenta estabilidade térmica até cerca de $263\text{ }^{\circ}\text{C}$. A curva DTG, primeira derivada da curva TG, indica que a decomposição do MLX ocorre em uma única etapa apresentando pico em $267,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ e perda de massa de 78,3%. Na curva DSC do MLX (Figura 3) observa-se um pico endotérmico característico correspondente à fusão do fármaco com pico em $260,3\text{ }^{\circ}\text{C}$, T_{onset} igual a $257,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ e calor de fusão de $497,4\text{ J g}^{-1}$. Na Figura 3, pode-se observar também que o MLX ao iniciar sua fusão concomitantemente inicia seu processo de degradação.

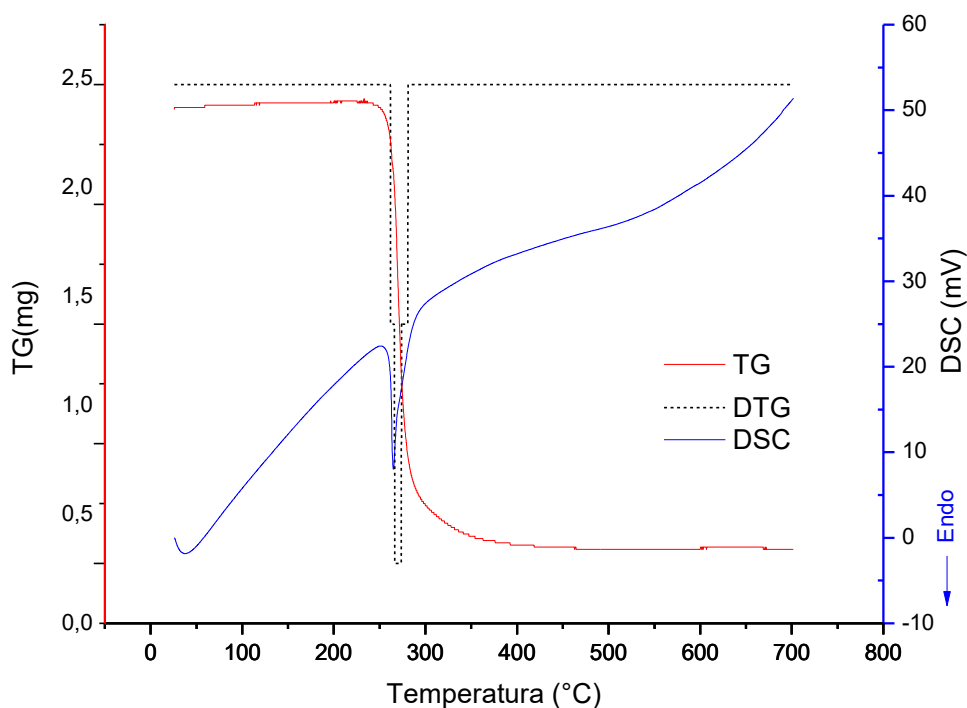


Figura 3 – Curvas DSC, TG e DTG do MLX obtidas a $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min^{-1}).

4.2 Pesquisa de cristais (polimorfismo)

Foram realizadas várias tentativas de se obter diferentes tipos de polimorfos cristalinos do MLX através da recristalização. Os solventes utilizados foram: água, metanol, acetona, diclorometano, acetonitrila e hexano; em concentrações diferentes (solução saturada e não saturada) e temperaturas ambiente e a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. As amostras obtidas após recristalização podem ser observadas na Figura 4. A avaliação por microscopia indica que todos os cristais formados eram da forma prismática, no entanto, houve dúvidas se existia diferença entre os cristais recristalizados em água e em acetona. Estas amostras foram analisadas por DRX para confirmação da presença do polimorfismo. Os resultados podem ser observados nos difratogramas apresentados na Figura 5.

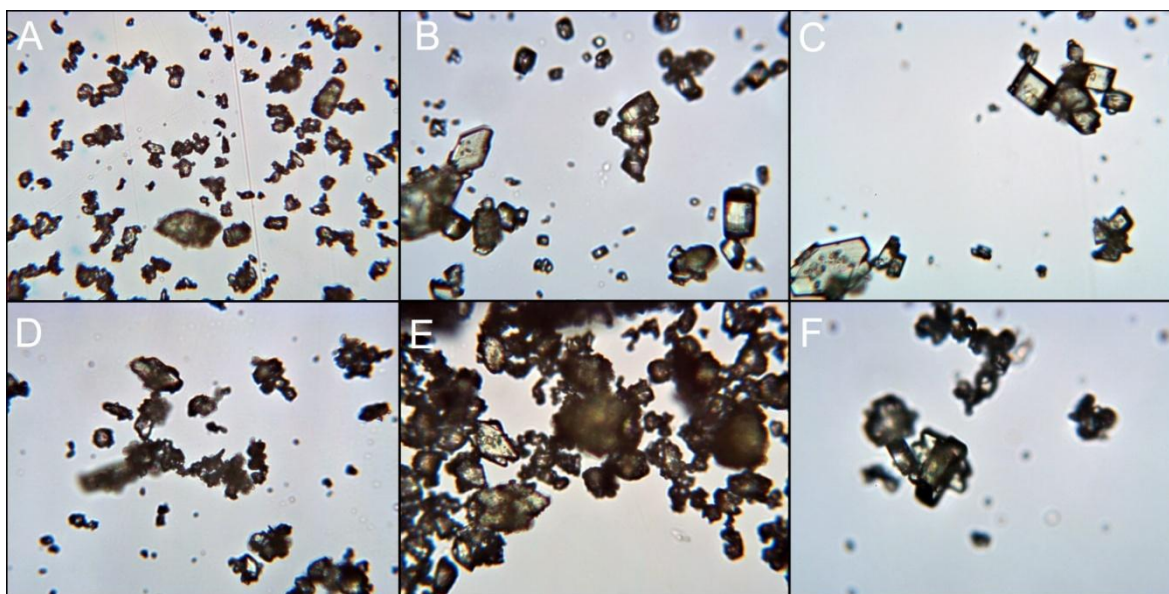


Figura 4 – Microscopia óptica em aumento de 400x. Cristais do fármaco MLX, forma prismática, recristalizados em diferentes solventes: hexano (A), diclorometano (B), acetona (C), metanol (D), água (E) e acetonitrila (F).

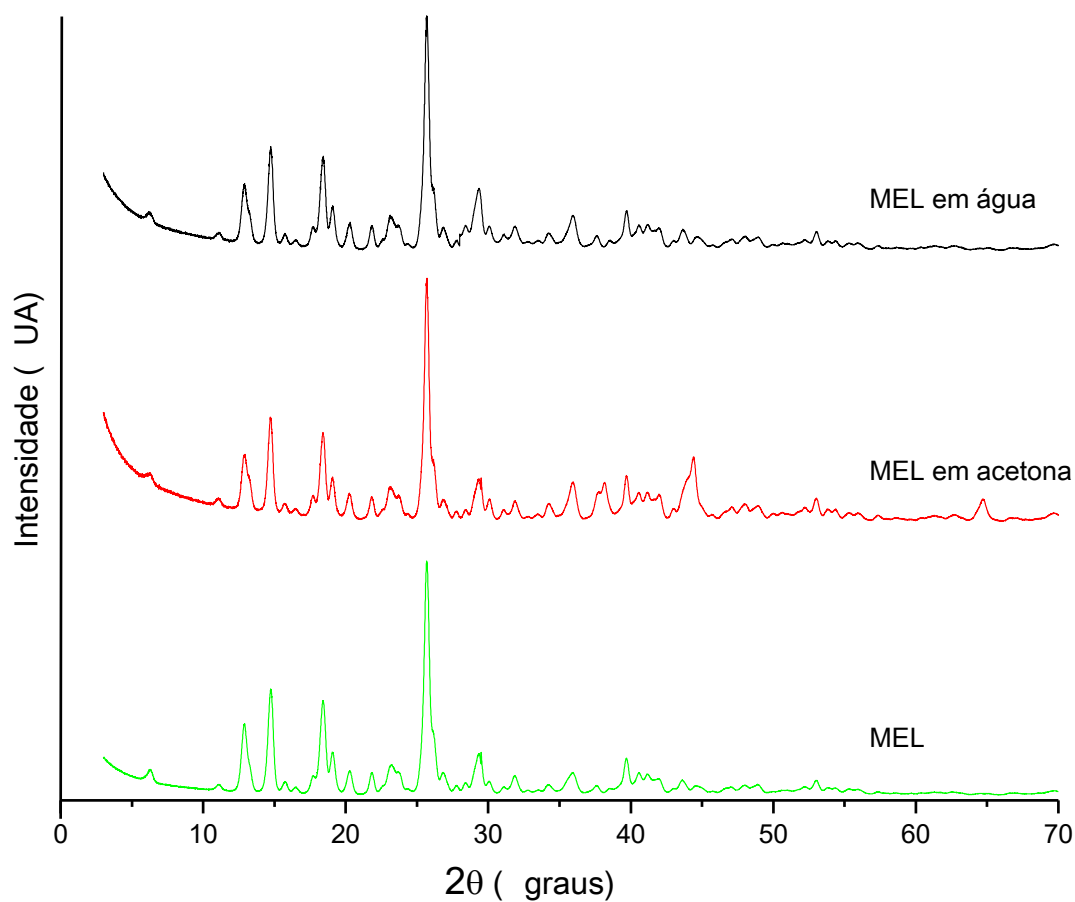


Figura 5 - Difratomogramas do MLX, MLX recrystalizado em água e MLX recrystalizado em acetona.

Na Figura 5, pode-se observar os picos em ângulos 2θ e suas intensidades referentes a cada amostra.

Ao analisar a faixa de 10 a 30° onde estão os principais picos, pode-se observar que os picos se encontram nas mesmas posições de difração (2θ), indicando que é o mesmo tipo de cristal. As diferenças de intensidade no sinal referem-se à quantidade de pó cristalino, ou cristalinização, no entanto apresentam os mesmos ângulos de difração.

4.3 Estudo de compatibilidade de formulações farmacêuticas

Reações de estado sólido podem e ocorrem em fármacos e formulações, possibilitando a origem de alterações na estabilidade, solubilidade, taxa de dissolução e biodisponibilidade dos mesmos. Por isso a necessidade de realizar estudos de compatibilidade para assegurar que potenciais de interação física e

química entre droga e excipientes não comprometam a estabilidade do fármaco (BYRN; XU; NEWMAN, 2001; MURA; GRATTERI; FAUCCI, 2002).

Para os estudos de compatibilidade entre o fármaco e os excipientes, foram obtidas as curvas DSC inicialmente em razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, para o fármaco isolado, para excipientes e para misturas binárias (1:1) do fármaco e excipientes. A Figura 6 mostra as curva DSC para MLX e todos os excipientes avaliados: amido; celulose microcristalina (celul); copolividona (copol); estearato de magnésio (est.Mg); Fosfato de cálcio dibásico anidro (fosf. A); fosfato de cálcio diidratado (fosf. D); lactose (lacto); óxido de ferro vermelho (ox. Fe); talco; manitol (manit); ácido esteárico (acest); citrato trisódico (citra); croscarmelose (crosc); glicolato de amido sódico (glico); laurilsulfato de sódio (LSS); dióxido de silício coloidal (diosc); povidona K-30 (povid); e crospovidona (crosp).

Os excipientes óxido de ferro vermelho e glicolato de amido sódico, apesar de não estarem presentes nas formulações estudadas (Tabela 1), foram avaliados porque estão presentes em outras formulações que podem ser encontradas no mercado. Assim como os excipientes manitol e ácido esteárico, que não foram encontrados em nenhuma formulação, mas foram estudados, pois são utilizados usualmente como alternativas em problemas de compatibilidade com alguns excipientes.

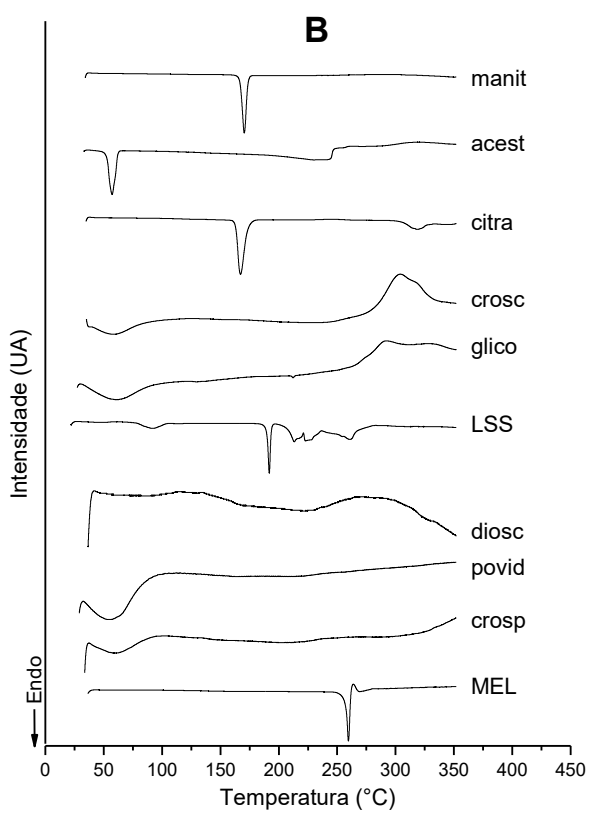
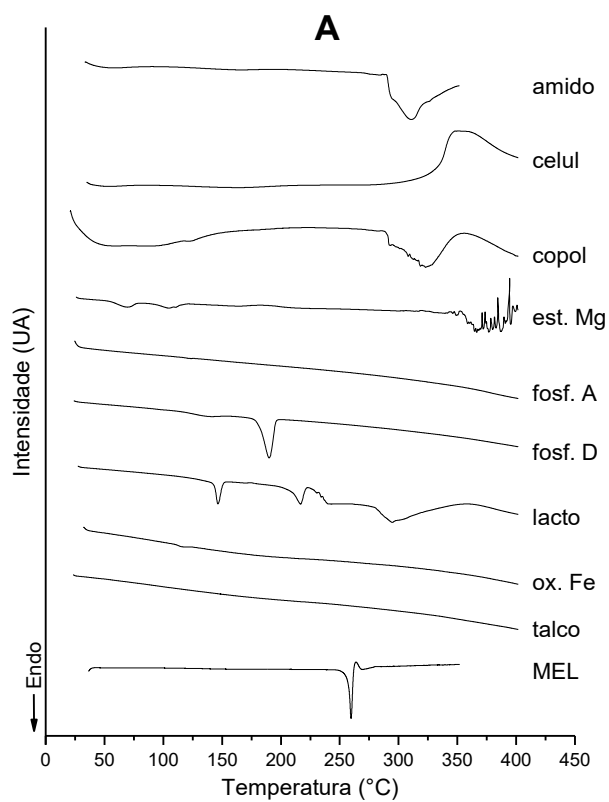


Figura 6 - Curvas DSC obtidas a $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min^{-1}) do fármaco MLX e excipientes.

A curva DSC para o talco (Figura 6, A), não apresentou evento térmico significativo dentro da faixa de temperatura trabalhada assim como Pereira e colaboradores (2014) também não registraram nenhum evento térmico significativo.

A curva DSC do amido (Figura 6, A) mostra um evento endotérmico com pico em aproximadamente 310 °C que corresponde a sua decomposição (ARAÚJO et al., 2003; PEREIRA et al., 2014).

Na curva DSC do estearato de magnésio (Figura 6, A), pode-se observar eventos endotérmicos entre 60-110 °C atribuídos à desidratação, sua fusão ocorre a aproximadamente 115 °C. O estearato de magnésio tem estabilidade térmica até aproximadamente 350 °C onde inicia seu processo de degradação (PEREIRA et al., 2014).

Na curva DSC do fosfato de cálcio dibásico (Figura 6, A), não foi observado nenhum pico assim como Gao e colaboradores (2015) não relataram nenhum evento térmico significativo.

A curva DSC para o fosfato de cálcio diidratado (Figura 6, A) apresenta um evento endotérmico com um pico em 190 °C que corresponde à desidratação, o que não é observado na forma anidra, confirmando assim a presença de água. Tal comportamento térmico também foi relatado por Pereira e colaboradores (2014).

O comportamento térmico da lactose (Figura 6, A) é caracterizado pela ocorrência de vários eventos. A curva DSC mostra um pico endotérmico a 147 °C correspondendo à desidratação, e outro pico endotérmico referente ao ponto de fusão a 217 °C. Acima de 225 °C ocorre a decomposição da lactose, que se inicia com duas etapas também endotérmicas com temperaturas de picos em 243 e 295 °C (PEREIRA et al., 2014).

A curva DSC para o óxido de ferro vermelho (Figura 6, A), não apresentou evento térmico significativo dentro da faixa de temperatura trabalhada.

A curva DSC para o manitol (Figura 6, B) apresenta um evento endotérmico característico que corresponde à fusão do manitol com pico em aproximadamente 170 °C que está de acordo com o relatado por Stulzer e Tagliari (2006).

O comportamento térmico do ácido esteárico (Figura 6, B) apresenta um evento endotérmico em torno de 60°C que corresponde ao processo de desidratação que foi relatado por Du e colaboradores (2013).

A curva DSC para o citrato trisódico (Figura 6, B) mostra um evento endotérmico com pico em 167 °C, que corresponde ao processo de desidratação e outro pico também endotérmico em 310 °C referente à degradação, valores próximos aos relatados por Gao e colaboradores (2012).

A curva DSC para a croscarmelose (Figura 6, B) apresenta dois eventos, um endotérmico que corresponde à desidratação com pico próximo a 60 °C e outro exotérmico que se refere a sua decomposição com pico próximo a 300 °C conforme encontrado na literatura (PEREIRA et al., 2014).

O comportamento térmico do glicolato de amido sódico (Figura 6, B) pode-se observar a presença de dois eventos, um endotérmico com pico a 60 °C que se refere à desidratação e outro exotérmico com pico próximo a 290 °C correspondendo à decomposição (LIMA et al., 2014; PEREIRA et al., 2014).

A curva DSC para o laurilsulfato de sódio (Figura 6, B) apresenta quatro eventos endotérmicos característicos que correspondem à desidratação com pico em 92 °C, seguido de fusão com pico em 191 °C e outros dois que se referem às etapas de decomposição na faixa de 200-270 °C aproximadamente, conforme relatado por Pereira e colaboradores (2014).

A curva DSC para o dióxido de silício coloidal (Figura 6, B) não apresentou evento térmico significativo dentro da faixa de temperatura trabalhada assim como Pereira e colaboradores (2014) também não registraram nenhum evento térmico significativo.

A curva DSC para a povidona (Figura 6, B) apresenta seu comportamento térmico com a presença de um evento endotérmico que correspondendo à desidratação, como relatado na literatura (ZHAO, 2014; HOSNY; MOSLI; HASSAN, 2015).

A curva DSC para a crospovidona (Figura 6, B) não apresentou evento térmico significativo dentro da faixa de temperatura trabalhada, isto também foi relatado na literatura (INDRAYANTO; MUGIHARDJO; HANDAYANI, 1994; SHAH; MADAN; AGRAWAL, 2012).

Portanto, a partir da análise das curvas DSC para cada excipiente e com os relatos da literatura, pode-se afirmar que se trata dos próprios excipientes e não de outra substância qualquer.

Quanto à avaliação da compatibilidade fármaco-excipiente, os resultados das análises por DSC podem ser observados na Figura 7

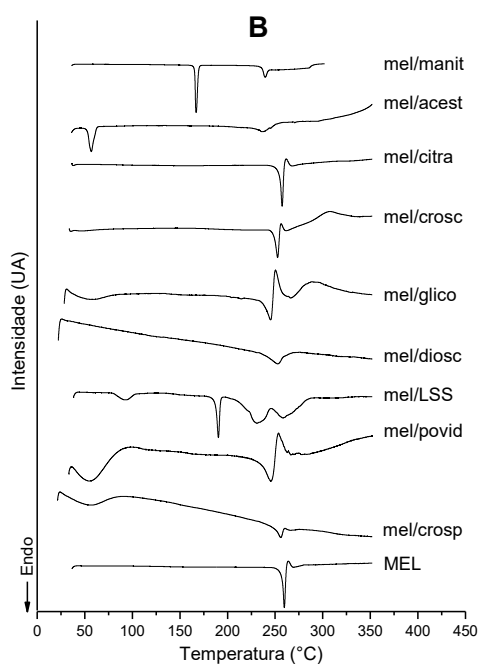
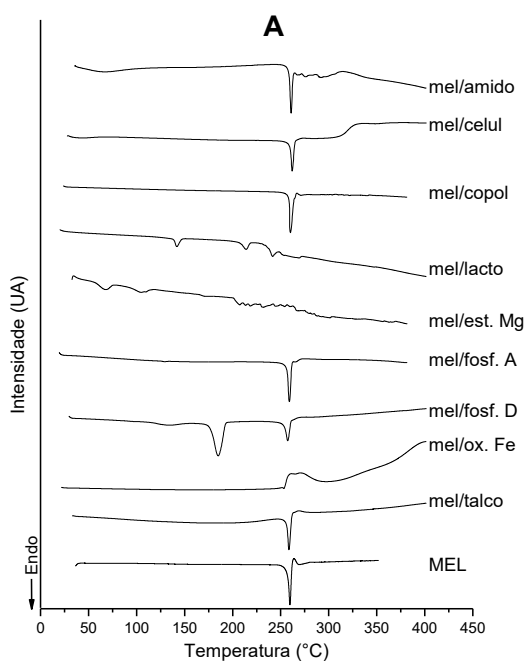


Figura 7 - Curvas DSC obtidas a $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min^{-1}) do fármaco MLX e misturas binárias (1:1).

A partir da Figura 7, podem ser identificadas possíveis incompatibilidades com MLX, devido ao desaparecimento e/ou deslocamento do pico de fusão do fármaco, com os seguintes excipientes: lactose, ácido esteárico, laurilsulfato de sódio, glicolato de amido sódico, povidona, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho e manitol.

A curva DSC da mistura MLX/lactose apesar de ser presuntiva de que exista incompatibilidade devido à ausência do pico do fármaco, segundo Oliveira e colaboradores (2011), existe a possibilidade de que o fármaco seja solubilizado pelo componente da mistura e não apresente o pico característico da fusão do fármaco, o que justifica o não aparecimento do pico do MLX devido a fusão da lactose ($T_{\text{pico}} = 217\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{onset}} = 209\text{ }^{\circ}\text{C}$) que ocorre primeiro, assim solubilizando o fármaco. Desta forma a lactose é considerada compatível.

A curva DSC para a mistura MLX/ácido esteárico também mostra aparentemente uma incompatibilidade, porém ao observar a curva DSC do ácido esteárico (Figura 7, B) nota-se que sua fusão ocorre muito antes da fusão do fármaco, ocorrendo o mesmo fenômeno relacionado ao MLX/lactose, onde o excipiente funde e solubiliza o fármaco. O ácido esteárico é um ácido graxo, funde em torno de $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ e solubiliza o MLX que apresenta alta solubilidade em fase orgânica. O ácido esteárico é uma importante alternativa quando um fármaco apresenta incompatibilidade com estearato de magnésio, sendo comum essa substituição já relatada por vários autores e pode ser considerado compatível (OLIVEIRA; YOSHIDA; LIMA GOMES, 2011; LI; WU, 2014).

Para avaliação da possível incompatibilidade do MLX com laurilsulfato de sódio, glicolato de amido sódico e povidona, foram realizadas curvas DSC na razão de aquecimento de $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ (Figuras 8, 9 e 10), que é um procedimento usual para melhor visualização de eventos térmicos e confirmação de incompatibilidade. Existe uma perda de precisão quanto à temperatura dos eventos em razão de aquecimento maiores, mas pode ser adequada para maior esclarecimento.

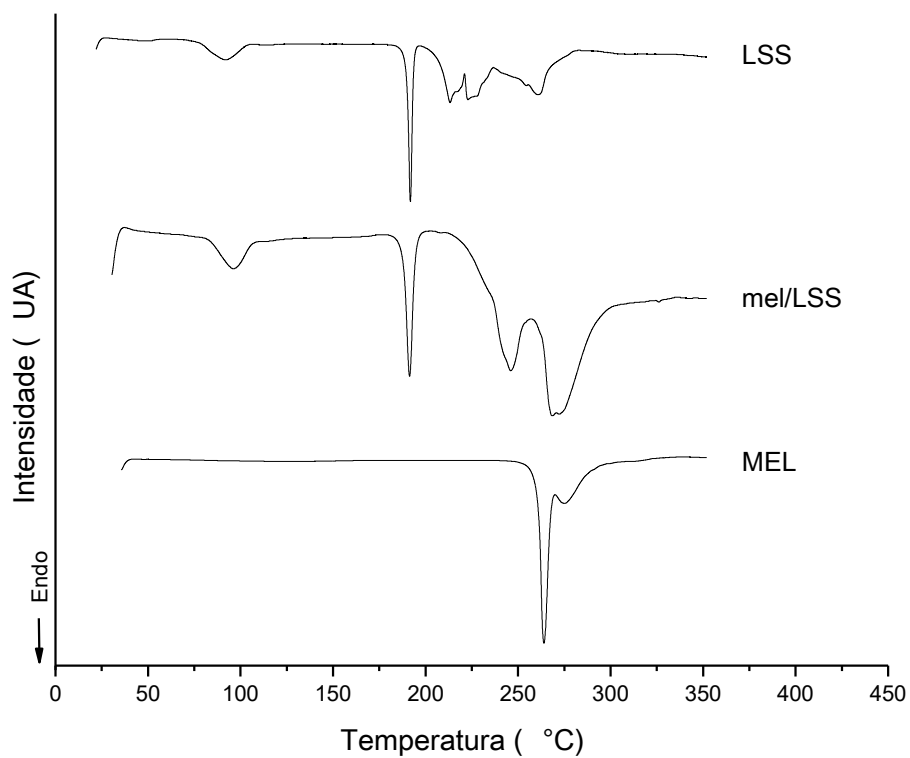


Figura 8– Curvas DSC obtidas a $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min^{-1}) do MLX, LSS e mistura binária (MLX/LSS).

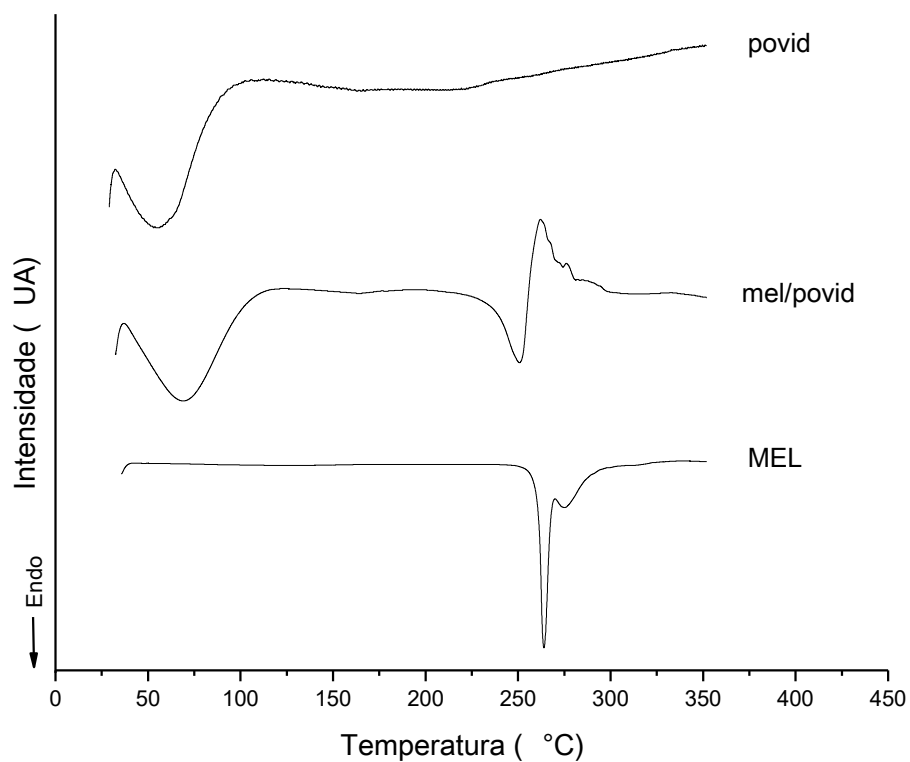


Figura 9 – Curvas DSC obtidas a $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min^{-1}) do MLX, POVID e mistura binária (MLX/povid).

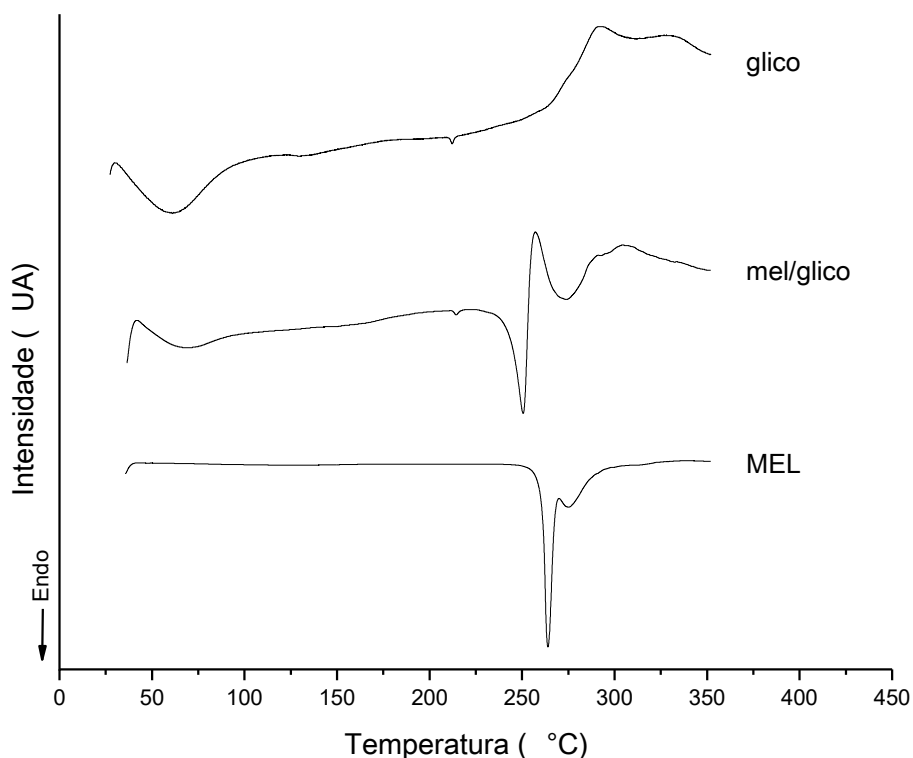


Figura 10 – Curvas DSC obtidas a $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min^{-1}) do MLX, GLICO e mistura binária (MLX/glico).

A Figura 8 mostra as curvas DSC obtidas a $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ do MLX, LSS e mistura binária (MLX/LSS). Pode-se observar que houve alterações quanto ao aparecimento do pico do MLX na curva DSC da mistura binária, isso levaria a uma interpretação de que existe incompatibilidade entre fármaco-excipiente. No entanto ao observar a curva DSC do excipiente LSS, nota-se que o mesmo começa a degradar a uma temperatura inferior ao ponto de fusão do MLX. Este fato impossibilita a avaliação de compatibilidade pela técnica de DSC, pois após início da degradação as reações podem seguir em sequência inviabilizando qualquer interpretação.

A Figura 9 mostra as curvas DSC obtidas a $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ da avaliação da compatibilidade entre a povidona e o MLX. Devido à alteração do pico de fusão do MLX ao observar a curva DSC da mistura binária, a povidona é considerada incompatível com o fármaco, uma vez que não há nenhum outro evento referente ao excipiente que poderia interferir na interpretação.

Outro excipiente que mostrou ser incompatível com o MLX foi o glicolato de amido sódio, Figura 10. Esta incompatibilidade se deu pelo mesmo motivo da povidona.

Na avaliação da compatibilidade MLX / Estearato de Magnésio, estudos com DTA foram utilizados para melhor entendimento e confirmação da incompatibilidade.

Foram feitas análises em diferentes proporções do excipiente (Estearato de Magnésio), assim como o estudo realizado por ŁASZCZ e colaboradores (2007). As curvas DTA e TG, do MLX e estearato de magnésio estão apresentadas na Figura 11.

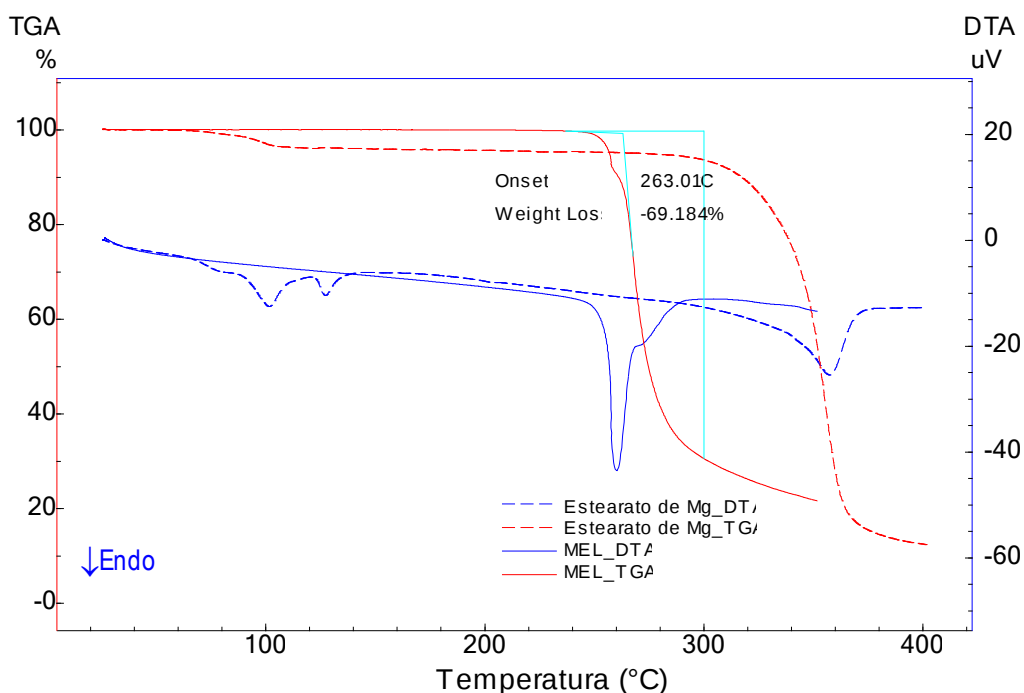


Figura 11 – Curvas DTA e TGA do excipiente (Estearato de Magnésio) e fármaco MLX obtidas a $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min^{-1}).

Pode-se observar que a decomposição do fármaco ocorre antes que a do excipiente como mostram as curvas TG, $T_{\text{onset}} = 340,59\text{ }^{\circ}\text{C}$ para Esterato de Magnésio; $T_{\text{onset}} = 263,01^{\circ}\text{C}$ para MLX. Para efeito de comparação entre as curvas DTA do MLX com suas várias proporções, foi definida a faixa de degradação entre 237 e 300 $^{\circ}\text{C}$, que corresponde à degradação exclusiva do

MLX. Na análise do MLX, obteve um T_{onset} igual a 263,01 °C e uma perda de massa de 69,18%.

Ao atribuir a mesma faixa de temperatura de degradação para as demais análises, está considerando que a perda de massa encontrada seja referente ao MLX, uma vez que a 300 °C ainda não se inicia o processo de perda de massa do estearato de magnésio.

Os resultados obtidos na análise térmica por DTA das misturas entre o excipiente estearato de magnésio e o fármaco MLX em diferentes proporções estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Comportamento térmico em diferentes proporções do excipiente na mistura.

Estearato de magnésio (%)	T_{onset} – degradação (°C)	Perda de massa - MLX (%)
100% MLX	263,01	69,18
90% MLX + 10 % est. Mg	252	60,47
80% MLX + 20 % est. Mg	246,2	52,41
70% MLX + 30 % est. Mg	282,5	40,34
60% MLX + 40 % est. Mg	278,8	35,24
50% MLX + 50 % est. Mg	280,5	30,29

Pode-se observar que com o aumento da proporção do excipiente, a perda de massa referente ao MLX diminui sugerindo que o fármaco presente não está se perdendo pela degradação com o aquecimento, mas sim pela reação com o excipiente estearato de magnésio. Além disso, pode-se observar também através da Figura 12, o desaparecimento do pico do fármaco com o aumento da proporção do excipiente, onde a 30% de estearato de magnésio já não é mais possível visualizar o MLX.

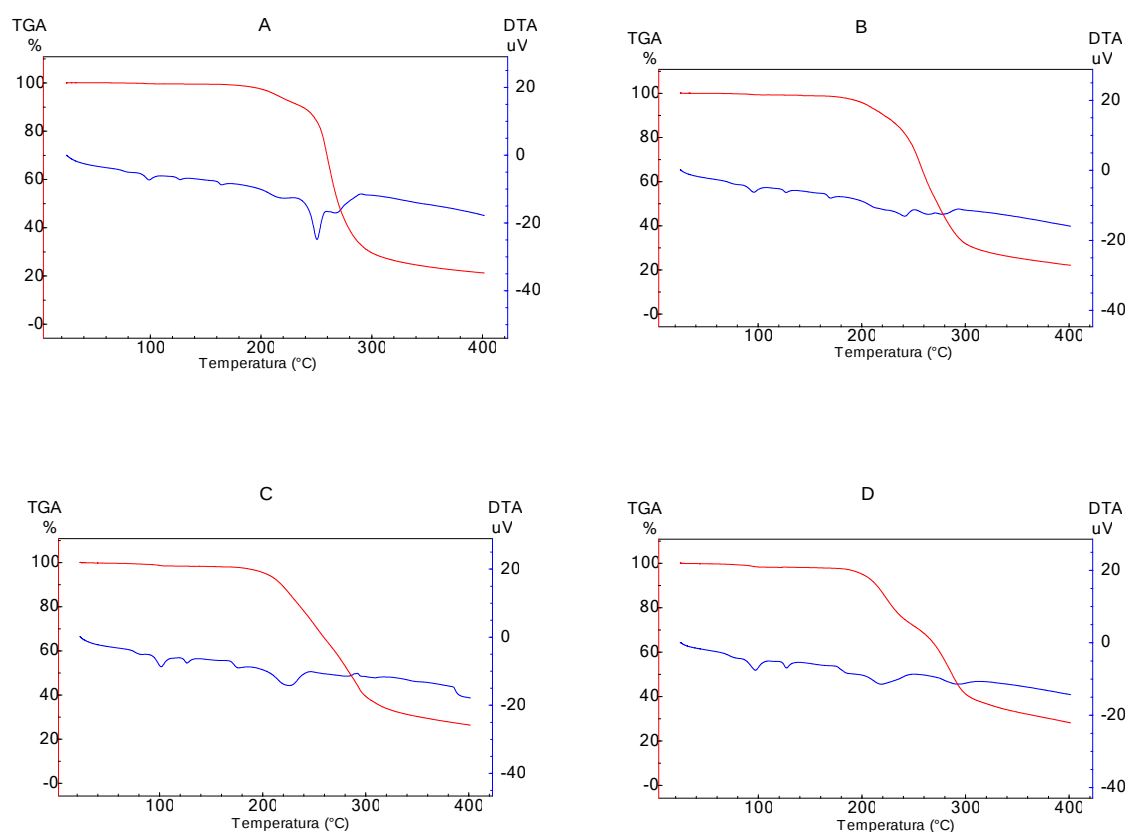


Figura 12 – Curvas DTA e TG obtidas a $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min^{-1}) das misturas de MLX / estearato de magnésio em diferentes proporções. A, 90% MLX / 10% est. Mg; B, 80% MLX / 20% est. Mg; C, 70% MLX / 30% est. Mg; D, 60% MLX / 40% est. Mg.

Os resultados demonstram que os excipientes compatíveis são: amido; celulose microcristalina; copolividona; fosfato de cálcio dibásico anidro; fosfato de cálcio diidratado; lactose; talco; ácido esteárico; citrato trisódico; croscarmelose; dióxido de silício coloidal; crospovidona.

Os excipientes incompatíveis foram: estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho, povidona, glicolato de amido sódico e manitol.

Em uma formulação, a substituição da povidona por outro excipiente é aconselhável, opção seria a troca pela crospovidona que mostrou ser compatível com o MLX. Para o glicolato de amido sódico, que é um superdesintegrante, uma opção para sua substituição seria a croscarmelose que não apresentou problemas com o fármaco.

Ao observar as curvas DSC das misturas multicomponentes (Figura 13) nota-se que todas as formulações apresentam problemas de compatibilidade

entre fármaco e excipientes, pois não houve o aparecimento do pico de fusão do MLX.

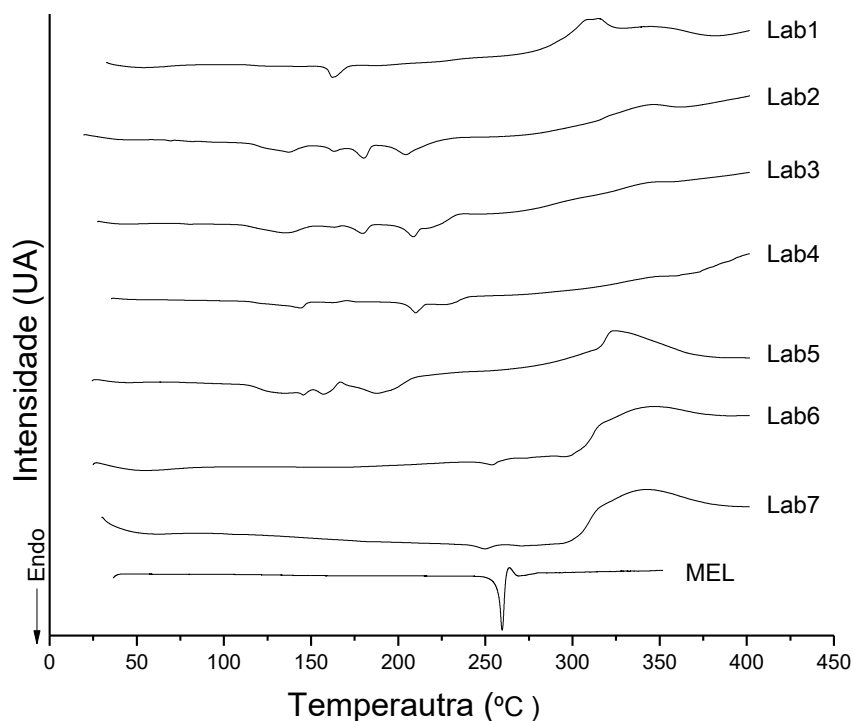


Figura 13 - Curvas DSC obtidas a $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min^{-1}) do fármaco MLX e formulações produzidas por diferentes laboratórios.

Isto pode ter acontecido devido à presença dos excipientes que se mostraram incompatíveis com o fármaco, ou a presença de lactose nas formulações.

Vale lembrar que o excipiente óxido de ferro vermelho, presente em algumas formulações, se trata de um corante utilizado no revestimento do comprimido, e sua quantidade utilizada para produção é pequena. Além disso, é utilizado após a granulação e compressão o que reduz ainda mais o contato com o fármaco, o que possivelmente torna essa incompatibilidade desprezível.

4.4 Estudo de degradação em meio líquido

4.4.1 OTIMIZAÇÃO DE METODOLOGIA POR CLAE

A condição de análise por CLAE foi otimizada a partir da metodologia adotada pela Farmacopéia Britânica (2013), por Arayne e colaboradores (2005) e

de acordo com parâmetros encontrados na revisão realizada por Brezovska e colaboradores (2013), sendo então estabelecida como condições cromatográficas para o estudo: fase móvel constituída por metanol: H_3PO_4 0,005% v/v (70:30); fluxo da fase móvel de $1,0 \text{ mL min}^{-1}$; temperatura da coluna à 25°C ; e leitura do detector em 355 nm.

A nova condição de análise foi submetida aos testes de validação conforme a RE nº 899 de 2003 da ANVISA, que são: especificidade, linearidade, precisão, exatidão, limite de detecção, limite de quantificação e robustez (BRASIL, 2003).

Na Figura 14, podemos observar o pico do padrão MLX no cromatograma com um tempo de retenção (t_R) igual 5,4 minutos obtido em 355 nm. Os parâmetros de performance encontrados para o MLX, foram $k' = 1,8$; $N = 4550$ pratos/coluna; $T_f = 1,05$; e R_s igual a 10. Os resultados obtidos foram satisfatórios uma vez que estão de acordo com os limites estabelecidos para cada parâmetro, sendo eles: fator de retenção maior que 0,5; número de pratos teóricos maior que 2000 pratos/coluna; fator de cauda menor ou igual a 2; e resolução entre picos maior que 2 (RIBANI et al., 2004).

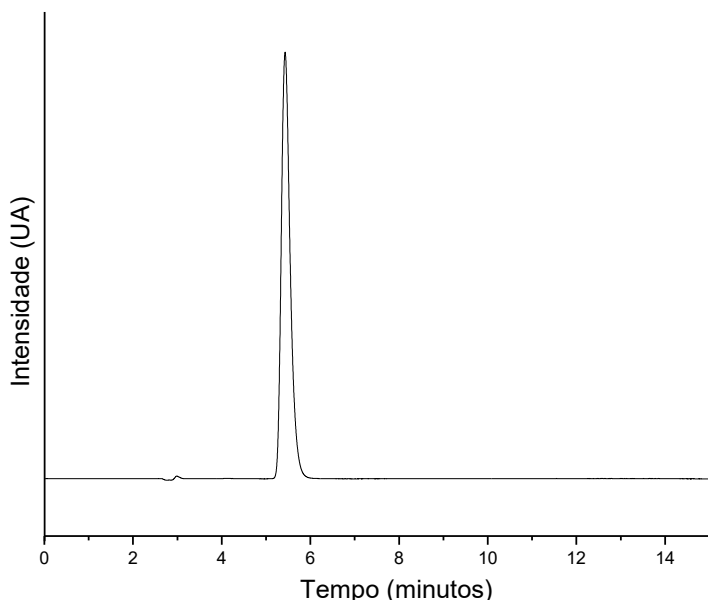


Figura 14 – Cromatograma do padrão MLX.

A Figura 15 representa o espectro do MLX na região do UV, de 190 à 400 nm, obtido com recurso do DAD. O espectro encontrado para o MLX

apresentou máximos ($\lambda_{\max}$) em 262 nm e 356 nm, que está de acordo com o comportamento do espectro relatado em MOFFAT (2011).

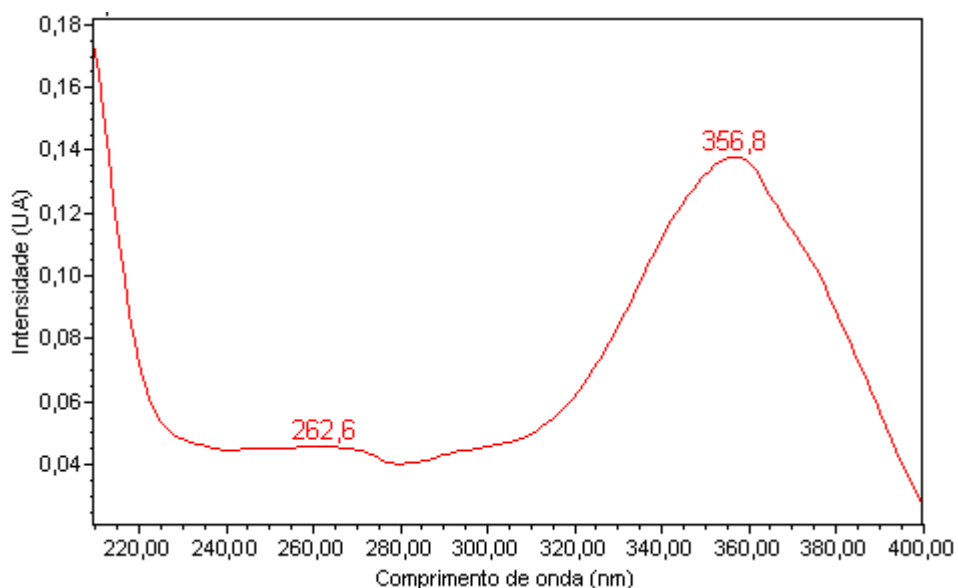


Figura 15- Espectro no UV para o MLX.

4.4.2 VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA POR CLAE

Linearidade

Os dados avaliados para obtenção da curva analítica no intervalo de concentrações de 0,0075 a 0,0225 mg mL⁻¹ estão representados na Tabela 5.

Tabela 5 – Resultados experimentais para determinação da linearidade. Método: CLAE.

Amostras	Área				
	0,0075 mg mL ⁻¹	0,01125 mg mL ⁻¹	0,015 mg mL ⁻¹	0,01825 mg mL ⁻¹	0,0225 mg mL ⁻¹
1	539265	806005	1091647	1346166	1595113
2	542755	799031	1081215	1328237	1615162
3	535233	808751	1067932	1341943	1609759
Média	539084	804596	1080265	1338782	1606678
<i>DPR</i>	0,6983	0,6228	1,1003	0,7001	0,6457

A Figura 16 apresenta o gráfico e equação da regressão linear da área em função da concentração (mg mL^{-1}). O valor do coeficiente de correlação linear encontrado foi de 0,9999, portando está de acordo com o recomendado pela ANVISA ($>0,99$).

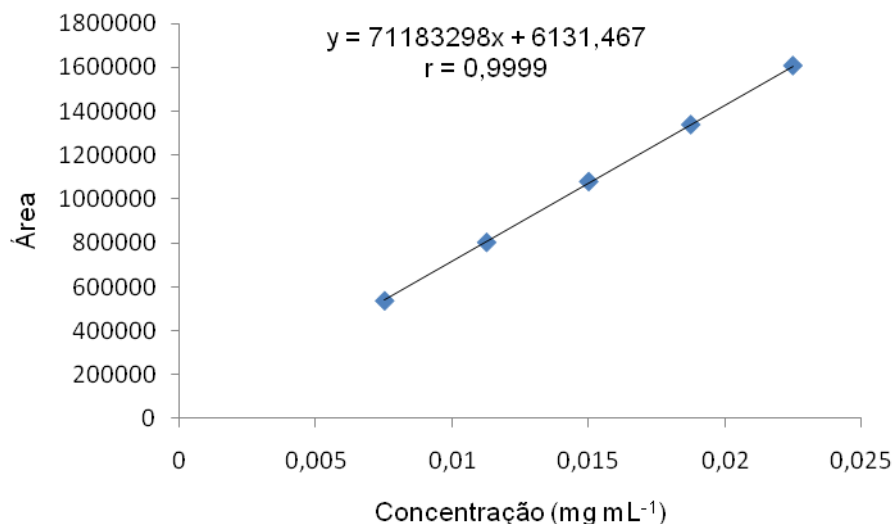


Figura 16– Curva de linearidade. Método: CLAE.

Precisão

Os resultados para a repetibilidade e precisão intermediária estão apresentados nas Tabelas 6 e 7, respectivamente, e estão de acordo com os critérios estabelecidos sendo $\text{DPR} < 2\%$, confirmando portanto a precisão do método.

Tabela 6 – Resultados obtidos na determinação da precisão (repetibilidade). Método: CLAE.

Amostras	Área		
	0,0075 mg mL^{-1}	0,015 mg mL^{-1}	0,0225 mg mL^{-1}
1	538513	1068160	1588938
2	533624	1070588	1587173
3	529458	1057427	1598203
Média	533865	1065391,67	1591438
<i>DPR</i>	0,8489	0,6573	0,3722

Tabela 7 – Resultados obtidos na determinação da precisão intermediária. Método: CLAE.

	Amostras	Área		
		0,0075 mg mL ⁻¹	0,015 mg mL ⁻¹	0,0225 mg mL ⁻¹
1º dia	1	538513	1068160	1588938
	2	533624	1070588	1587173
	3	529458	1057427	1598203
2º dia	1	539265	1091647	1595113
	2	542755	1081215	1615162
	3	535233	1067932	1609759
	Média	536475	1072828	1599058
	<i>DPR</i>	<i>0,8754</i>	<i>1,1127</i>	<i>0,7041</i>

Limite de quantificação / detecção

A Tabela 8 mostra os resultados referentes aos limites de quantificação e detecção do MLX do método por CLAE.

Tabela 8 – Resultados obtidos para os limites de quantificação e detecção para o fármaco. Método: CLAE.

Parâmetro	Meloxicam (µg mL ⁻¹)
Limite de Quantificação	1,10
Limite de Detecção	0,36

Exatidão

A Tabela 9 apresenta os resultados obtidos na avaliação da exatidão através do teste de recuperação. Devido aos valores encontrados estarem próximos ao valor real (100%) e os DPR serem inferiores a 2%, o método pode ser considerado como exato, indicando baixa variabilidade instrumental.

Tabela 9 – Resultados obtidos para determinação da exatidão. Método: CLAE.

Amostras	Área		
	0,0075 mg mL ⁻¹	0,015 mg mL ⁻¹	0,0225 mg mL ⁻¹
1	538513	1068160	1588938
2	533624	1070588	1587173
3	529458	1057427	1598203
Média	533865	1065391,67	1591438
<i>DPR</i>	0,8489	0,6573	0,3722
% recuperação	100,30	100,32	101,45

Especificidade / Seletividade

O método mostrou-se seletivo uma vez que foi evidenciada a separação entre o produto de degradação (PD1) e o fármaco MLX, com diferentes tempos de retenção, obtidos na avaliação da estabilidade intrínseca conforme item 4.4.4 na Figura 16. A seletividade do método também foi avaliado em relação ao placebo, onde não houve nenhuma absorção no t_R do pico de MLX, demonstrando-se seletiva na presença do placebo.

Robustez

Os resultados obtidos para a avaliação da robustez do método estão apresentados na Tabela 10. O DPR calculado dos teores obtidos foi de 0,3741. Portanto o método foi considerado robusto para os parâmetros avaliados.

Tabela 10 – Resultados obtidos para determinação da robustez. Método: CLAE.

Variações dos parâmetros	Área do padrão	Área da amostra	Teor (%)
Condição otimizada	1033592	910767	88,12
Alteração de fluxo para 1,1 mL min ⁻¹	941694	826849	87,80
Alteração de temperatura para 25,1 °C	1034619	915635	88,50
Alteração de fase móvel para 68:32 (metanol/H ₃ PO ₄ 0,005%)	1038274	918411	88,46

4.4.3 VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA POR ESPECTROFOTOMETRIA UV

Linearidade

Os dados avaliados para obtenção da curva analítica no intervalo de concentrações de 0,0075 a 0,0225 mg mL⁻¹ estão representados na Tabela 11.

Tabela 11 – Resultados experimentais para determinação da linearidade. Método: espectrofotometria UV.

Amostras	Absorbância				
	0,0075 mg mL ⁻¹	0,01125 mg mL ⁻¹	0,015 mg mL ⁻¹	0,01825 mg mL ⁻¹	0,0225 mg mL ⁻¹
1	0,363	0,551	0,737	0,918	1,128
2	0,368	0,549	0,741	0,921	1,1
3	0,37	0,555	0,728	0,92	1,112
Média	0,367	0,552	0,735	0,920	1,113
DPR	0,9824	0,5538	0,9055	0,1661	1,2618

A Figura 17 apresenta o gráfico e equação da regressão linear da absorbância em função da concentração (mg mL⁻¹). O valor do coeficiente de correlação linear encontrado foi de 0,9999, portando está de acordo com o recomendado pela ANVISA (>0,99).

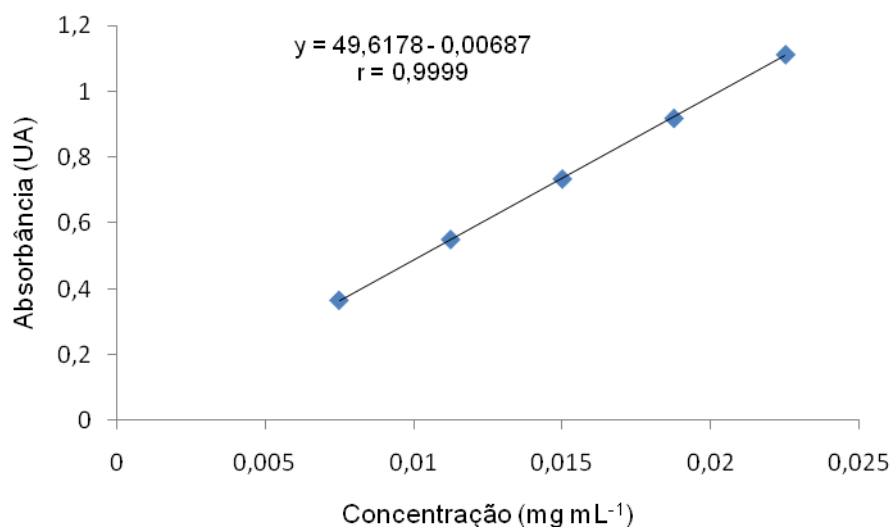


Figura 17– Curva de linearidade para o método por espectrofotômetro UV.

Precisão

Os resultados para a repetibilidade e precisão intermediária estão apresentados nas Tabelas 12 e 13, respectivamente, e estão de acordo com os critérios estabelecidos sendo $DPR < 2\%$, confirmando a precisão do método.

Tabela 12 – Resultados obtidos na determinação da precisão (repetibilidade). Método: espectrofotometria UV.

Amostras	Absorbância		
	0,0075 mgmL ⁻¹	0,015 mg mL ⁻¹	0,0225 mg mL ⁻¹
1	0,376	0,751	1,116
2	0,376	0,75	1,117
3	0,377	0,745	1,121
Média	0,376	0,749	1,118
<i>DPR</i>	<i>0,1534</i>	<i>0,4294</i>	<i>0,2367</i>

Tabela 13 – Resultados obtidos na determinação da precisão intermediária. Método: espectrofotometria UV.

	Amostras	Absorbância		
		0,0075 mg mL ⁻¹	0,015 mg mL ⁻¹	0,0225 mg mL ⁻¹
1° dia	1	0,376	0,751	1,116
	2	0,376	0,75	1,117
	3	0,377	0,745	1,121
2° dia	1	0,363	0,551	0,737
	2	0,368	0,549	0,741
	3	0,37	0,555	0,728
	Média	0,372	0,557	0,742
	<i>DPR</i>	<i>1,5093</i>	<i>1,1298</i>	<i>1,1687</i>

Limite de quantificação / detecção

A Tabela 14 mostra os resultados referentes aos limites de quantificação e detecção do MLX do método por espectrofotometria UV.

Tabela 14 – Resultados obtidos para os limites de quantificação e detecção para o fármaco. Método: espectrofotometria UV.

Parâmetro	Meloxicam ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
Limite de Quantificação	2,23
Limite de Detecção	0,73

Exatidão

A Tabela 15 apresenta os resultados obtidos na avaliação da exatidão através do teste de recuperação. Devido aos valores encontrados estarem próximos ao valor real (100%) e os DPR serem inferiores a 2%, o método pode ser considerado como exato, indicando baixa variabilidade instrumental.

Tabela 15 – Resultados obtidos para determinação da exatidão. Método: espectrofotometria UV.

Amostras	Absorbância		
	0,0075 mg mL^{-1}	0,015 mg mL^{-1}	0,0225 mg mL^{-1}
1	0,384	0,756	1,163
2	0,384	0,761	1,165
3	0,384	0,754	1,168
Média	0,384	0,757	1,165
<i>DPR</i>	0,0000	0,4763	0,2160
% recuperação	100,14	100,32	103,56

Especificidade / Seletividade

O método apresentou seletividade adequada na presença do placebo, com valores satisfatórios para exatidão realizada pelo método de recuperação com adição de placebo nas amostras. No entanto, o método não é seletivo em amostras degradadas, ou seja, na presença de PD1, que fora detectado no item 4.4.4 (avaliação da estabilidade intrínseca).

Robustez

A robustez do método por espectrofotometria UV foi avaliada somente com a alteração da temperatura no qual não houve variação no resultado, portanto o método foi considerado robusto para o parâmetro avaliado.

Os resultados obtidos das validações dos dois métodos analíticos avaliados foram satisfatórios onde a espectrofotometria UV pôde ser comparada a técnica de CLAE. O método por espectrometria UV pode ser utilizado para análises de teor e dissolução de lotes recém fabricados, pois não apresenta seletividade para amostras degradadas. Foram validados os dois métodos para mostrar que para determinada análise ambas foram eficientes, apesar da CLAE ser um técnica mais completa o equipamento utilizado pode não ser tão acessível devido seu alto custo, em contrapartida o custo da técnica de espectofotometria UV é menor.

4.4.4 AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE INTRÍNSECA

Para a avaliação da estabilidade intrínseca sob condições de estresse, o fármaco MLX foi submetido às diferentes condições de degradação forçada para uma possível formação de produtos de degradação de acordo com a RE nº 58 de 2013.

As condições avaliadas foram, o fármaco em meio aquoso (pH neutro), fármaco em meio ácido (HCl), fármaco em meio básico (NaOH), fármaco em meio oxidativo (H_2O_2), fármaco sob exposição à íons metálicos (Fe^{2+}), fármaco sob exposição ao calor, fármaco sob exposição a luz UV. Após submissão às condições de estresse, cada amostra foi analisada através da CLAE. O fármaco apresentou instabilidade em meio básico (hidrólise básica), como pode ser visto na Figura 18.

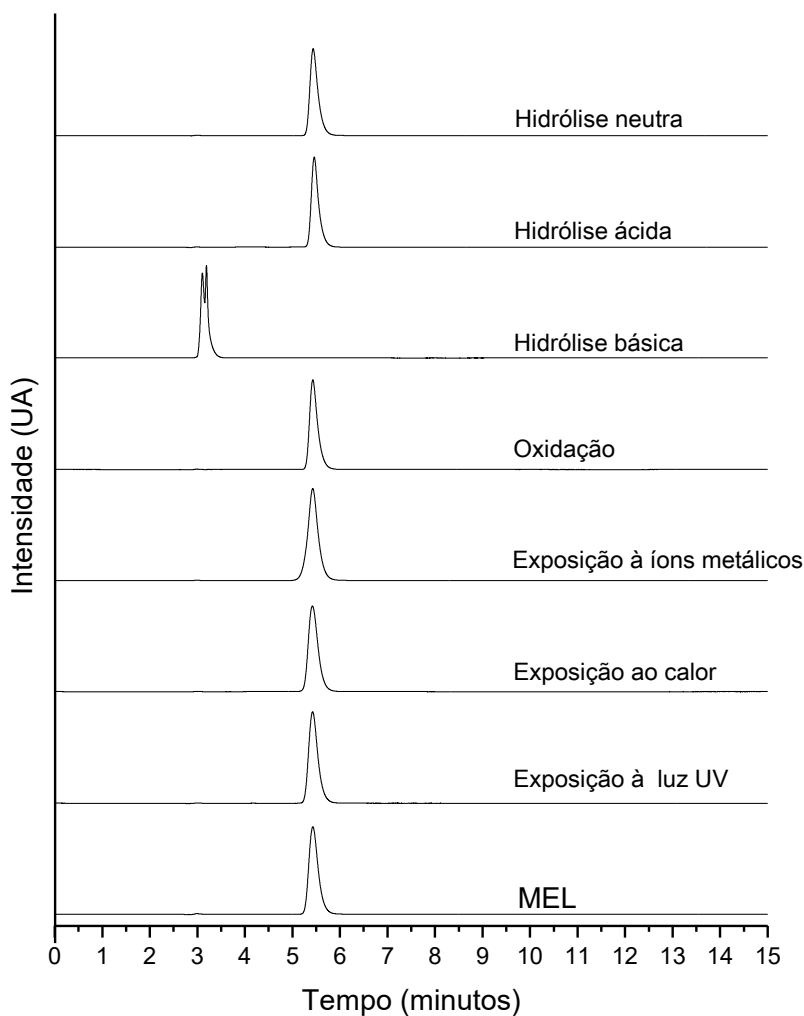


Figura 18– Cromatograma do MLX antes e após condições de estresse: hidrólise neutra, hidrólise ácida, hidrólise básica, oxidação, exposição a íons metálicos, exposição ao calor e exposição à luz UV, à temperatura de 60°C durante 4 horas.

Na hidrólise básica podemos observar a formação de um produto de degradação (PD) uma vez que este apresenta tempo de retenção diferente do padrão MLX ($t_{R \text{ MLX}} = 5,4 \text{ min}$; $t_{R \text{ PD}} = 3,1 \text{ min}$). Assim, foi proposta uma rota de degradação para o MLX em meio alcalino, onde se presume a formação de dois produtos de degradação, PD1 e PD2 (Figura 19).

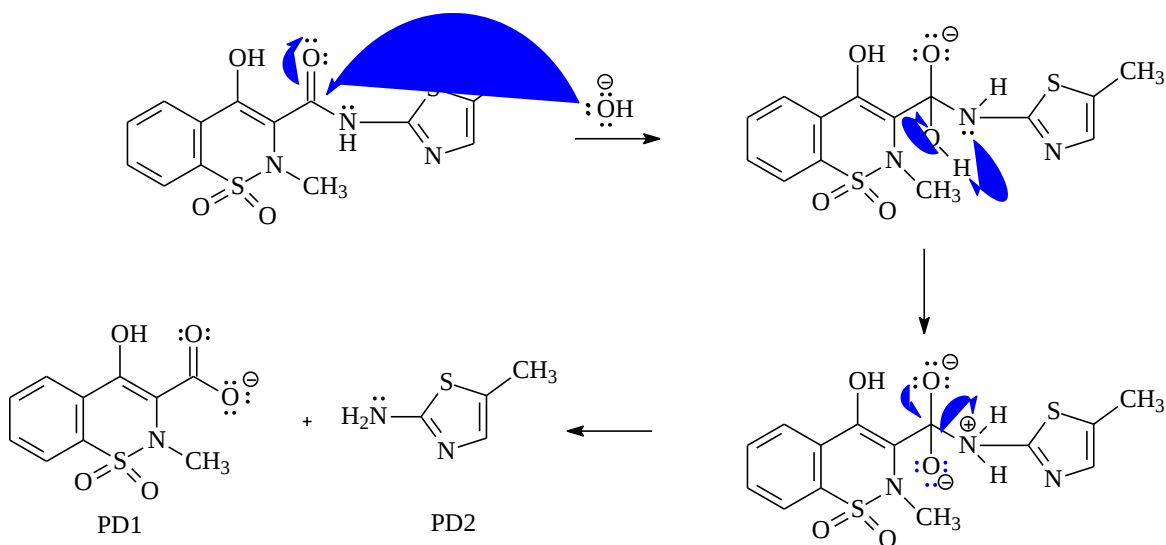


Figura 19 - Proposta de mecanismo de reação do MLX em meio básico.

Provavelmente, no cromatograma após hidrólise básica, o pico em $t_R = 3,1$ min, refere-se a PD1 devido a estrutura cromofórica do mesmo, que seria capaz de ser identificado em 355 nm. Além disso, ao analisarmos o espectro na região do UV do produto de degradação, PD1 (Figura 20), obtido com recurso do DAD, é observado um deslocamento batocrômico o que evidencia a presença de PD1. PD1 também é uma estrutura molecular mais polar em relação ao MLX, o que acarreta num menor tempo de retenção na coluna de fase reversa.

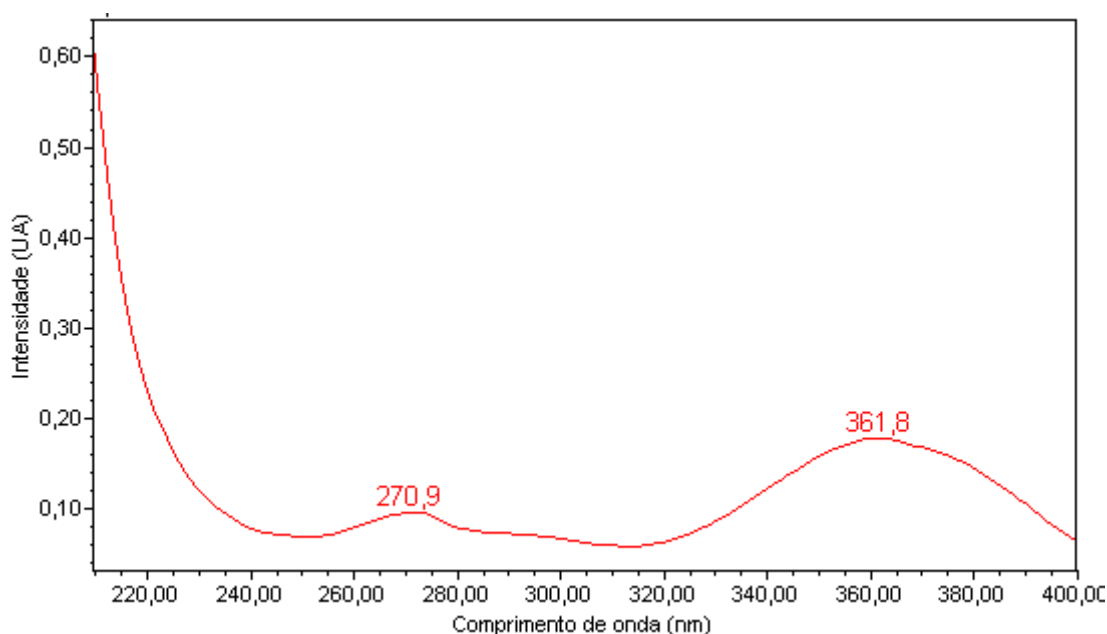


Figura 20 – Espectro no UV para a hidrólise básica.

4.4.5 ESTUDOS DE CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO EM ESTADO LÍQUIDO

Uma vez identificada a formação do produto de degradação em meio básico, com degradação total em pH 12,3, o próximo passo para o estudo de cinética de degradação foi a análise sob estresse com diferentes tempos de coleta e temperaturas da amostra sob estresse.

Assim foram realizadas várias tentativas, para elucidar a cinética da degradação. Inicialmente foram feitos experimentos em pH 11,3 a 60 °C; e ao mesmo tempo uma amostra ficou sob a bancada na temperatura ambiente do laboratório (aproximadamente 20 °C). As amostras foram analisadas por CLAE e observou-se a degradação total em pH 11,3 no primeiro ponto de coleta (1 hora), e degradação total também na amostra da bancada do laboratório após 4 horas.

Posteriormente, a amostra foi submetida a outros valores de pH com diferentes temperaturas e tempos de exposição, conforme Tabela 2. Constatou que nas amostras com pH superior a 10,3 houve degradação completa do fármaco após o primeiro tempo de coleta (1 hora). Já nas amostras em pH igual ou menor que 9,3 não houve degradação significativa para o estudo da cinética.

A partir desses resultados pode-se observar a instabilidade do MLX em meio alcalino, onde o fármaco degrada totalmente a partir do pH 10,3, mas apresenta-se estável abaixo do pH 9,3.

4.5 Estudo de cinética de degradação em meio sólido

Na literatura são encontrados vários estudos cinéticos fundamentados na termogravimetria com o objetivo de explicar os possíveis mecanismos de reação em meio sólido. A cinética de degradação foi então avaliada pela análise TG pelo método isotérmico, o qual foi realizado nas temperaturas de 228, 231, 234 e 237 °C. As curvas TG isotérmicas estão apresentadas na Figura 21.

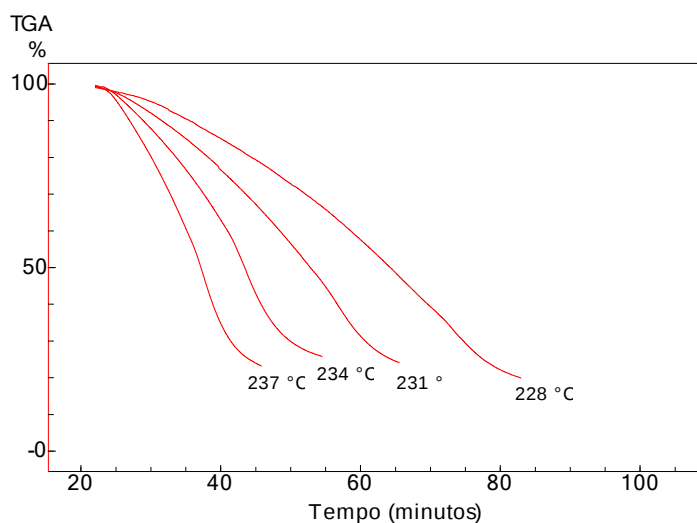


Figura 21 – Curvas isotérmicas TGA em diferentes temperaturas obtidas a 10 °C min⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min⁻¹) do fármaco MLX.

A partir das isoterma foram realizados os cálculos do grau de conversão (α) da amostra do MLX pelo tempo (t). Procedeu-se o ajuste matemático para todos os modelos cinéticos de degradação em meio sólido de acordo com as equações encontradas na Tabela 3; e o parâmetro de coeficiente de regressão linear (r) também está apresentado na Tabela 16.

Conforme os resultados obtidos, observa-se que o processo de degradação do MLX ocorre segundo o modelo de nucleação (A), especificamente o modelo Avrami-Erofeyev A4, devido este ter apresentado os valores mais próximos de 1,0000 para o coeficiente de regressão linear, em todas as temperaturas avaliadas.

Tabela 16 – Resultados obtidos do coeficiente de regressão linear (r) para cada modelo de ajuste em determinada temperatura.

Modelos de ajuste	Temperatura (°C)			
	228	231	234	237
	r			
A2	0,981799	0,972308	0,98613	0,984443
A3	0,995617	0,990647	0,995386	0,995516
A4	0,997929	0,994695	0,99757	0,995817
B1	0,992472	0,984573	0,995448	0,995685
R2	0,973266	0,963522	0,974007	0,968956
R3	0,958773	0,943243	0,963451	0,958711
D1	0,952524	0,938765	0,946865	0,9442
D2	0,926488	0,900064	0,919136	0,927043
D3	0,870598	0,820863	0,874963	0,882711
D4	0,910108	0,876437	0,905081	0,915454
F0	0,990331	0,992835	0,992849	0,978123
F1	0,912289	0,881126	0,935494	0,91937
F2	0,696357	0,587302	0,81058	0,666455
F3	0,545097	0,395859	0,681627	0,479863
P2	0,986369	0,994475	0,996647	0,976966
P3	0,973876	0,983315	0,9913	0,965894
P4	0,9644	0,974407	0,986995	0,957384
E1	0,9205	0,931712	0,966719	0,91969

Observa-se que o gráfico, Figura 21, apresenta a forma de sigmóide onde existe a etapa aceleratória onde se inicia o processo de degradação seguido da etapa desaceleratória onde a taxa de conversão diminui, o que condiz com o modelo A4.

O cálculo da energia de ativação (E_a) foi realizado através do logaritmo natural ($\ln$) do tempo em minutos em função da recíproca da temperatura em Kelvin para a construção do gráfico de Arrhenius, considerando uma perda de massa de no mínimo 10% do MLX. Este cálculo foi realizado, uma vez que não foi encontrado na literatura relatos de ordem de reação cinética para o modelo de nucleação, sendo necessária a utilização de um método alternativo para extrapolação dos cálculos para uma temperatura específica (COSTA, 2014). A E_a

foi calculada a partir da inclinação da reta obtida pela equação de Arrhenius, sendo o produto da multiplicação do coeficiente angular e a constante geral dos gases (R). A Figura 22 mostra o gráfico obtido com o respectivo valor de inclinação utilizado no cálculo e o valor encontrado para E_a foi de 698,21 J mol⁻¹.

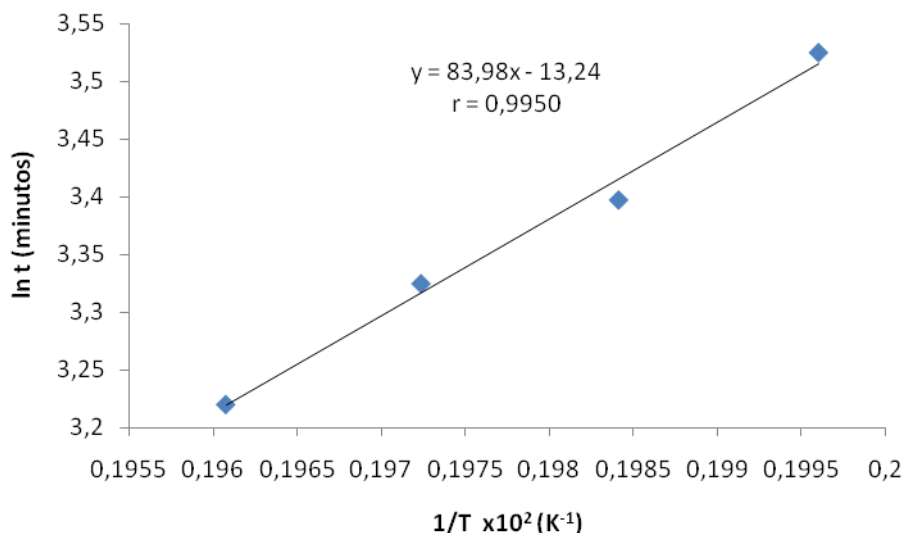


Figura 22 – Gráfico de Arrhenius construído a partir dos resultados obtidos nas isotermas para 10% de perda de massa do MLX.

A partir dos dados obtidos do gráfico de Arrhenius, considerando o tempo para perda mínima de 10% do MLX, foi feita a extrapolação da reta para a temperatura de 25 °C (Figura 23) e calculado o t_{90} . Sendo o cálculo então realizado através da equação de Arrhenius ($\ln t$ vs. $1/K$), onde $\ln t$ é o logaritmo natural do tempo necessário para uma perda de massa a 10% em relação à massa inicial. Assim o $\ln t$ (25 °C) para perda de 10% do MLX calculado foi de aproximadamente 6 anos, conforme os cálculos descritos a seguir:

$$\ln t \text{ (25 °C)} = 14,9337$$

$$t = 3059357,69 \text{ minutos}$$

$$t_{90} = 5,82 \text{ anos.}$$

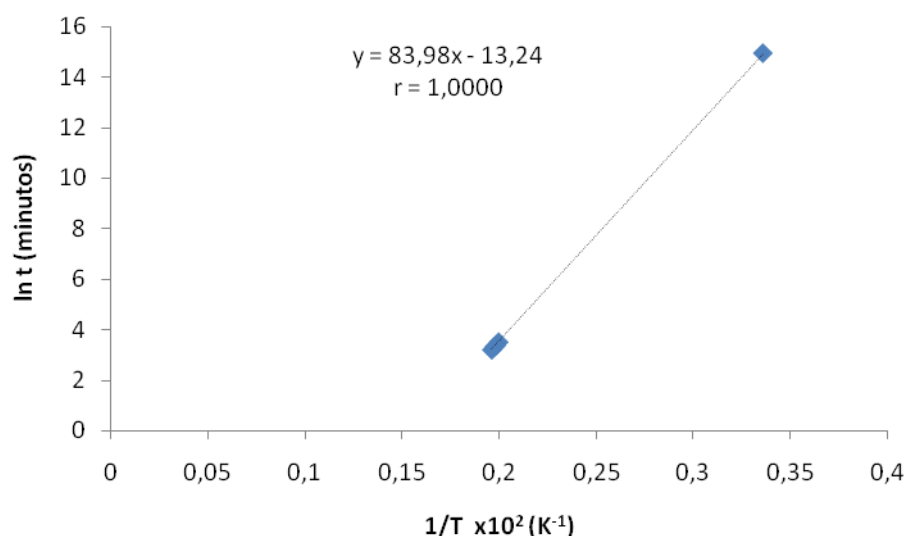


Figura 23 – Gráfico de Arrhenius extrapolado a 25 °C para perda de 10% da massa do MLX.

4.6 Testes de Controle de Qualidade para medicamentos do mercado

4.6.1 IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma das amostras corresponde ao do pico principal do padrão de MLX. As análises também foram confirmadas por detecção do espectro UV, identificando assim o fármaco em todos os produtos avaliados.

Portanto, todas as amostras foram aprovadas para o teste de identificação.

4.6.2 TEOR

Os resultados obtidos da determinação do teor de cada amostra por CLAE e espectrofotometria UV estão apresentados na Tabela 17. Pode-se observar que os valores encontrados estão próximos entre as duas técnicas, mostrando que a espectrofotometria UV também é uma técnica eficiente para análise de doseamento. De acordo com as especificações encontradas na Farmacopéia Britânica (2013), o teor deve estar entre 95,0 e 105,0% do valor declarado.

Tabela 17 – Resultados do teor obtido por espectrofotômetro UV (Absorbância) e CLAE (Área).

Amostras	Absorbância	Teor (%)	Área	Teor (%)
Lab1	718	97,7	1022716	99,0
Lab2	770	104,8	1069772	103,5
Lab3	723	98,3	997067	96,5
Lab4	735	100,0	1008061	97,5
Lab5	737	100,2	1003150	97,1
Lab6	714	97,2	1020569	98,7
Lab7	726	98,8	1018178	98,5
Lab8	772	105,0	1077177	104,2
Lab9	764	103,9	1040234	100,6
Lab10	751	102,1	1031403	99,8
Lab11	727	98,8	1016726	98,4

Todos os laboratórios foram aprovados de acordo com os resultados, mostrando que as amostras encontradas no mercado estão em conformidade com o teor do ativo declarado nas embalagens.

4.6.3 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

Para o teste de uniformidade de doses unitárias foi realizado o método de uniformidade de conteúdo (UC). Foi calculado o valor de aceitação (VA) de acordo com a farmacopéia britânica, sendo o valor limite igual 15,0 para 10 unidades (comprimidos / cápsulas) testadas. Os resultados dos teores obtidos de cada formulação de MLX e os devidos valores de aceitação podem ser observados na Tabela 18.

Tabela 18 – Resultados do teste de uniformidade de doses unitárias realizado pelo método UC.

Amostras	Média da UC (%)	VA (%)	Menor valor observado (%)	Maior valor observado (%)
Lab1	96,5	7,1	91,3	99,1
Lab2	103,0	3,3	100,1	105,6
Lab3	97,2	7,6	92,4	101,1
Lab4	99,3	8,8	92,8	105,2
Lab5	103,1	2,6	100,8	106,1
Lab6	99,0	5,1	96,3	102,5
Lab7	97,2	14,2	86,8	104,6
Lab8	104,4	7,5	95,4	109,8
Lab9	103,8	1,6	101,5	105,9
Lab10	100,5	5,3	96,5	102,4
Lab11	96,8	10,5	91,6	103,9

VA: valor de aceitação.

De acordo com as especificações farmacopéicas todas as amostras cumpriram o teste, portanto pode-se afirmar que o conteúdo do ativo declarado está uniforme para as doses do mesmo lote das amostras avaliadas.

4.6.4 DESINTEGRAÇÃO

Na monografia do MLX encontrada na Farmacopeia Britanica não contém informações sobre o teste de desintegração e nas especificações encontradas no método geral da farmacopéia não é definido o tempo limite de desintegração, o que entende-se que passa a ser um ensaio de caráter farmacotécnico onde a especificação é do fabricante. Segundo a Farmacopéia Brasileira, no seu método geral, descreve-se que o teste é realizado utilizando-se seis provas, com água como liquido de imersão a 37 ± 1 °C e a desintegração não deve exceder 30 minutos. Os resultados encontrados para cada amostra podem ser observados na Tabela 19.

Tabela 19 – Resultados do teste de desintegração.

Amostras	Desintegração (tempo)
Lab1	4'20"
Lab2	6'
Lab3	5'20"
Lab4	15"
Lab5	2'35"
Lab6	2'20"
Lab7	25"
Lab8	30"
Lab9	25"
Lab10	14'
Lab11	10'40"

Todas as amostras apresentaram tempos inferiores ao limite, conforme estabelecido na Farmacopéia Brasileira, portanto estão aprovadas para o teste de desintegração.

4.6.5 DUREZA

O teste de dureza também não está especificado na monografia do MLX (BRITISH, 2013) e nos métodos gerais também não há especificações para o teste, o que se presume que seja um parâmetro farmacotécnico e especificado de acordo com o fabricante. Segundo a Farmacopéia Brasileira, nos métodos gerais, o teste é apenas informativo e os resultados devem ser apresentados como a média dos valores (Newton) obtidos nas determinações como podem ser observados na Tabela 20.

Tabela 20 – Resultados dos testes de dureza.

Amostras	Valor médio (kgf*) n = 10	Menor valor observado (kgf*)	Maior valor observado (kgf*)
Lab1	8,9	8,7	9
Lab2	7,1	5	8,5
Lab3	7,1	6,9	7,2
Lab4	6,2	5,5	8,5
Lab5	4,4	4,2	4,7
Lab6	2,5	2	2,9
Lab7	5,4	4,9	5,9
Lab8	5,6	5	6,1
Lab9	3,5	3,5	3,6

* 1 kgf = 9,80665 N.

4.6.6 FRIABILIDADE

Para o teste de friabilidade, não foi observada nenhuma perda significativa, de peso nas condições analisadas. De acordo com as especificações farmacopeicas, não deve haver perda superior a 1,5% da massa total dos comprimidos testados, portanto todas as amostras estão aprovadas neste teste (FARMACOPÉIA, 2010).

4.6.7 DETERMINAÇÃO DE PESO

Os resultados obtidos na determinação de peso para as amostras podem ser observados na Tabela 21. O limite de variação permitido para as amostras é $\pm 7,5\%$, com exceção das amostras dos laboratórios (Lab3 e Lab5) que apresentam limite igual a $\pm 5,0\%$, conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira (2010).

Tabela 21 – Resultados obtidos na determinação de peso.

Amostras	Peso médio (mg) n = 20	Menor variação observada (%)	Maior variação observada (%)
Lab1	180,5	-3,3	4,4
Lab2	201,8	-2,2	2,1
Lab3	305,6	-1,3	0,9
Lab4	245,0	-4,5	3,4
Lab5	253,0	-1,7	1,6
Lab6	183,0	-1,4	1,4
Lab7	221,5	-1,4	1,8
Lab8	200,7	-1,3	1,3
Lab9	168,8	-1,1	1,5

De acordo com os resultados, todas as amostras cumpriram com os requisitos do teste e foram aprovadas, portanto as amostras avaliadas apresentaram uniformidade de peso.

4.6.8 DISSOLUÇÃO

Os resultados obtidos no teste de dissolução para as amostras podem ser observados na Tabela 22. Devido à ausência de monografia para o meloxicam na Farmacopéia Brasileira, foi utilizada a monografia encontrada na Farmacopéia Britânica (2013). De acordo com os critérios de aceitação ($Q + 5\%$), onde Q está estabelecido com o valor de 70%, todas as amostras foram aprovadas, com exceção de Lab10 e Lab11, que obtiveram valores inferiores ao preconizado pela farmacopéia.

Tabela 22 – Resultados obtidos do teste de dissolução.

Amostra	Quantidade média dissolvida após o teste (%)	DPR
Lab1	82	4,35
Lab2	84	6,18
Lab3	92	3,34
Lab4	89	1,67
Lab5	93	0,82
Lab6	91	2,36
Lab7	93	2,19
Lab8	85	4,13
Lab9	81	5,58
Lab10	7	19,08
Lab11	40	17,15

4.6.8.1 Perfil de dissolução

Também foi realizado o perfil de dissolução de todas as amostras, com o objetivo de comparar as formulações a partir do cálculo de similaridade, permitindo, assim, afirmar se existe ou não a equivalência farmacêutica. Os resultados da cedência do fármaco ao longo do tempo, para os 11 fabricantes avaliados, podem ser visualizados na Tabela 23.

Tabela 23 – Porcentagem de cedência do fármaco, presente nas amostras, ao longo do tempo.

Amostra	Porcentagem de cedência (%)					
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
Lab1	37,4	57,2	66,0	71,9	78,9	82,4
Lab2	22,5	42,5	56,2	65,0	76,2	83,6
Lab3	42,1	74,0	84,3	88,5	91,0	91,7
Lab4	62,0	77,7	84,4	87,3	87,6	88,6
Lab5	70,6	84,2	90,4	92,0	91,7	92,7
Lab6	54,9	69,7	81,2	86,1	86,1	90,6
Lab7	85,2	91,7	92,4	92,9	92,8	92,9
Lab8	15,7	32,6	41,6	54,4	73,8	85,3
Lab9	33,5	49,4	60,1	67,1	74,2	81,0
Lab10	1,0	2,8	3,2	3,8	6,2	7,1
Lab11	3,3	12,9	19,6	25,8	34,2	40,2

Na Figura 24 estão gráficos obtidos a partir dos valores apresentados na Tabela 23, porcentagem de cedência versus tempo (min) de cada laboratório avaliado.

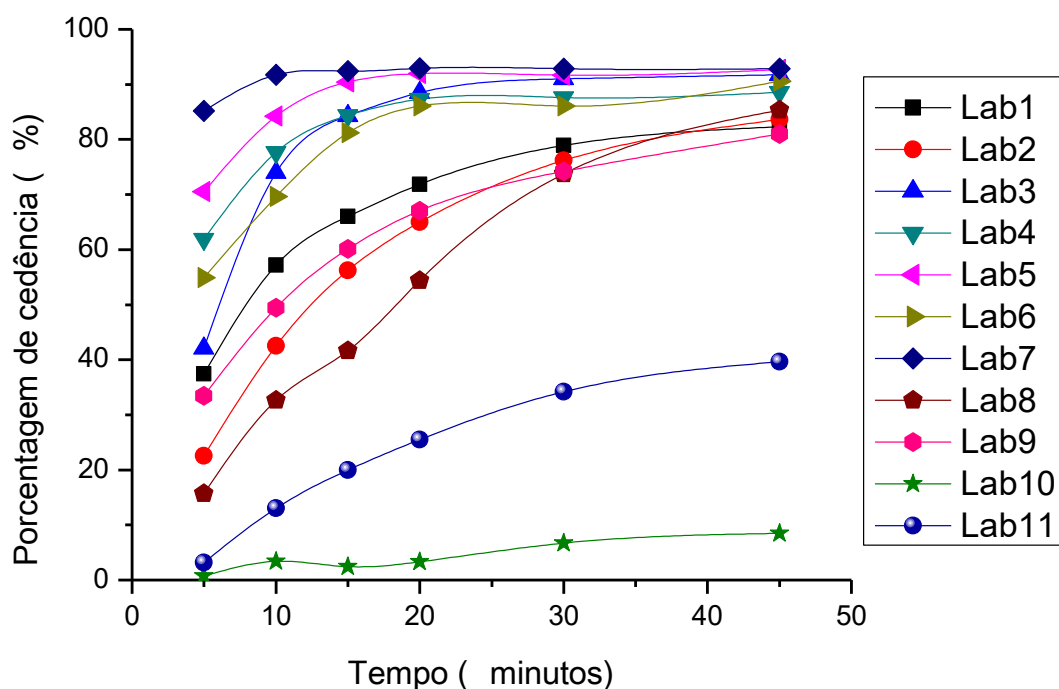


Figura 24 – Perfis de dissolução das amostras de meloxicam avaliadas (comprimidos e cápsulas).

Depois de calculado o fator de similaridade (F2), o qual determina se dois perfis de dissolução são equivalentes farmacêuticos. Foi observado que apenas as amostras dos laboratórios, Lab2 e Lab9, apresentaram equivalência (similaridade) em relação ao medicamento referência. Estes apresentaram valores de F2 igual a 50,09 e 64,14 respectivamente, como pode ser observado na Tabela 24.

Tabela 24 – Resultados obtidos para avaliação da similaridade (F2) para cada fabricante, em relação ao medicamento referência (Lab1).

Amostra	F2
Lab2	50,09
Lab3	42,86
Lab4	38,57
Lab5	32,15
Lab6	44,23
Lab7	27,13
Lab8	36,84
Lab9	64,14
Lab10	10,01
Lab11	18,21

Essa diferença de similaridade entre as amostras pode estar relacionada à diferença entre os excipientes e suas devidas proporções, utilizados pelos diferentes laboratórios avaliados.

O Lab11 apresenta em sua embalagem externa a informação de que as cápsulas utilizadas são gastro-resistentes, o que diverge da característica do meloxicam que se trata de um fármaco de liberação imediata, o que mostra a falta de fiscalização neste mercado de produtos manipulados.

Vale lembrar que os laboratórios de manipulação utilizam “mixes” de excipientes na preparação das cápsulas, trata-se de diferentes misturas em diferentes concentrações de determinados excipientes para o preenchimento das cápsulas juntamente ao ativo. O uso sem um devido controle de qualidade, pode

afetar diretamente na solubilidade do fármaco, consequentemente comprometendo a dissolução e absorção do mesmo.

Lab3, Lab4, Lab5, Lab6 e Lab7 apresentam em suas composições super-desintegrantes, como a crospovidona, croscarmellose. Tais excipientes, podem estar em excesso fazendo com que a formulação libere o fármaco mais rapidamente e em maior proporção (%), o que acarreta em uma cedência superior ao do Lab1.

Os Lab2 e Lab 9, embora tendo excipientes diferentes em suas formulações, apresentaram equivalência farmacêutica, o que possivelmente está relacionado à utilização adequada das proporções dos excipientes.

5 CONCLUSÃO

MLX apresenta estabilidade térmica até cerca de 263 °C, decompõe-se em uma única etapa apresentando pico em 267,7 °C e perda de massa de 78,3%. O MLX funde com pico em 260,3 °C, T_{onset} igual a 257,3 °C e calor de fusão de 497,4 J g⁻¹.

No estudo de compatibilidade das formulações farmacêuticas avaliadas, pôde-se observar que existem incompatibilidades entre o fármaco e excipientes. Os excipientes compatíveis foram: amido; celulose microcristalina; copolividona; fosfato de cálcio dibásico anidro; fosfato de cálcio diidratado; lactose; talco; ácido esteárico; citrato trisódico; croscarmelose; dióxido de silício coloidal; crospovidona. Os incompatíveis foram: estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho, povidona, glicolato de amido sódico e manitol. Para os excipientes incompatíveis, sugere-se substituir na formulação farmacêutica: povidona por crospovidona; estearato de magnésio por ácido esteárico, e o glicolato de amido sódico por croscarmelose. Tais incompatibilidades podem, possivelmente, comprometer a estabilidade do fármaco, interferindo assim na eficiência do mesmo.

Para determinação de teor do fármaco por CLAE, as condições cromatográficas: fase móvel constituída por metanol: H₃PO₄ 0,005% v/v (70:30); fluxo da fase móvel de 1,0 mL min⁻¹; temperatura da coluna à 25 °C; e leitura do detector em 355 nm foram otimizadas e validadas. Todos os parâmetros de performance cromatográfica e de validação foram satisfatórios.

Para determinação de teor do fármaco por Espectrofotometria no UV, com análise sob o solvente metanol a 0,015 mg mL⁻¹ e detecção em 362 nm, os parâmetros de validação foram satisfatórios, exceto quanto à especificidade. Assim, a análise por Espectrofotometria fica restrita a lotes recém-fabricados, pois não apresenta seletividade para amostras degradadas.

Quanto à estabilidade intrínseca, foi identificado que o meloxicam apresenta instabilidade em meio alcalino (pH > 10,3), com degradação total do fármaco rapidamente, mesmo sob temperatura ambiente.

Quanto à cinética de degradação em estado sólido do fármaco, o MLX apresentou degradação segundo o modelo Avrami-Erofeyev A4, a E_a calculada foi

de $691,28 \text{ J mol}^{-1}$ e o t_{90} calculado foi de aproximadamente 6 anos, o que demonstra uma baixa reatividade do fármaco em estado sólido.

Quanto à avaliação da qualidade dos produtos do mercado na forma de comprimidos e cápsulas contendo MLX, os produtos industrializados apresentaram os melhores resultados, onde todos foram aprovados. As fórmulas manipuladas de cápsulas apresentaram resultados insatisfatórios para o teste de dissolução. Tais resultados mostram que a qualidade dos produtos industrializados é superior aos produtos manipulados.

Quanto à avaliação dos perfis de dissolução, pôde-se observar que apenas duas formulações de comprimidos, um genérico e um similar, apresentaram equivalência farmacêutica, e isto pode estar relacionado aos excipientes presentes nas formulações farmacêuticas e proporções definidas pelo fabricante. Embora não tenha sido possível encontrar uma relação entre as incompatibilidades do fármaco-excipiente aos resultados da dissolução e perfil de dissolução, os experimentos realizados neste trabalho podem direcionar trabalhos futuros para uma avaliação mais específica de cada formulação.

6 REFERÊNCIAS

AMIDON, G. L.; KASIM, N. A.; WHITEHOUSE, M.; RAMACHANDRAN, C.; BERMEJO, M.; LENNERNAS, H.; HUSSAIN, A. S.; JUNGINGER, H. E.; STAVCHANSKY, S. A.; MIDHA, K. K.; SHAH, V. P. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. *Mol. Pharmaceutics*, v. 1, n. 1, p. 85-96, 2004.

ANDERSON, N.H.; BAUER, M.; BOUSSAC, N.; KHAN-MALEK, R.; MUNDEN, P.; SARDARO, M. An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, v.17, n.4-5, p.811-822, 1998.

ARAÚJO, A. A. S. et al. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. *International journal of pharmaceutics*, v. 260, n. 2, p. 303–14, 2003.

ARAYNE, M. S.; SULTANA, N.; SIDDIQUI, F. A. A new RP-HPLC method for analysis of meloxicam in tablets. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, v. 18, n. 1, p. 58–62, 2005.

AULTON M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª ed. Porto Alegre: ARTMED, 2005

BAE, J. et al. Determination of meloxicam in human plasma using a HPLC method with UV detection and its application to a pharmacokinetic study. v. 859, p. 69–73, 2007.

BALESTRIERI, F. et al. Application of differential scanning calorimetry to the study of drug-excipient compatibility. *Thermochimica Acta*, v. 285, n. 2, p. 337–345, 1996.

BANDARKAR, F. S.; VAVIA, P. R. A Stability Indicating HPLC Method for the Determination of Meloxicam in Bulk and Commercial Formulations. v. 8, n. June, p. 257–264, 2009.

BANERJEE, R.; CHAKRABORTY, H.; SARKAR, M. Photophysical studies of oxicam group of NSAIDs: Piroxicam, meloxicam and tenoxicam. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 59, n. 6, p. 1213–1222, 2003.

BAZZO, G. C.; ANTONIO, M.; SILVA, S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 41, p. 315–322, 2005.

BENET, L. Z. Can the BCS be modified to expand the inclusion of drugs in class 1 based on transporter-enzyme interplay. In: *AAPS Annual Meeting*, 2006, San Antonio. San Antonio: University of California, 2006. Disponível em: <www.aapspharmaceutica.com/meetings/files/103/LesBenetChallengesRoundtableinBCS.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. *Diário Oficial da União. Poder Executivo*, Brasília, DF, 02 de junho de 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 310, de 01 de setembro de 2004. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. *Diário Oficial da União. Poder Executivo*, Brasília, DF, 03 de setembro de 2004. Seção 1, p.93-94.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 1, 29 de julho de 2005. Publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. *Diário Oficial da União, Poder Executivo*, Brasília, DF, 01 de agosto de 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 37, de 6 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das Farmacopéias estrangeiras. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 49, de 23 de novembro de 2010. Aprova a 5^a edição da Farmacopéia Brasileira. Diário Oficial da União, Brasília, 24 de novembro de 2010a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 12 de agosto de 2010b. Seção 1, p.36.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF 19 de abril de 2010c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Nacional. Medicamentos referência. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/0fed7180402d4a998538754e035b7cb/lista_a_270411.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em: 01 de abr. 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Resolução RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 de dezembro de 2013.

BREZOVSKA, M.; JAMPILEK, J.; OPATRILOVA, R. A Review of HPLC Methods Used for Determining the Presence of Meloxicam. Current Pharmaceutical Analysis, v. 9, n. 1, p. 69–76, 1 fev. 2013.

BRITISH Pharmacopeia 2013. London: The Stationery Office, 2013.

BYRN, S. R.; XU, W.; NEWMAN, A. W. Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: Formulation implications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 48, n. 1, p. 115–136, 2001.

CHIENG, N.; RADES, T.; AALTONEN, J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 55, n. 4, p. 618–644, 2011.

CIDES, L. C. S.; ARAÚJO, A. A. S.; SANTOS-FILHO, M.; MATOS, J. R. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. *J. Therm. Anal. Calorim.*, v. 84, n. 2, p. 441–445, 2006.

COPPI, L.; SANMARTI, M.B.; CLAVO, M.C. Crystalline forms of meloxicam and processes for their preparation and interconversion. US Pat. 6967248 B2. 22 nov. 2005. 21p.

COSTA, I.M. Estudo de propriedades físico-químicas de metalofármacos de dirutênio com anti-inflamatórios não esteroídes. Tese (Doutorado em Química), Universidade de São Paulo (USP). São Paulo – SP, p 127, 2014.

CRAIG, D. Q. M.; READING, M. *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*. New York: CRC Press, 2007. 400 p.

DAVIES, D. N. M.; SKJODT, N. M. Clinical Pharmacokinetics of Meloxicam. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 36, n. 2, p. 115–126, 2012.

DE OLIVEIRA, D. M. et al. Combined experimental powder x-ray diffraction and dft data to obtain the lowest energy molecular conformation of friedelin. *Quimica Nova*, v. 35, n. 10, p. 1916–1921, 2012.

DE SOUZA, F. S. et al. Correlation studies between thermal and dissolution rate constants of cimetidine drug and tablets. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 72, n. 2, p. 549–554, 2003.

DE SOUZA, N. A. B. et al. Thermal stability of metronidazole drug and tablets. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 72, n. 2, p. 535–538, 2003.

DU, Y. et al. Development and evaluation of taste-masked dry suspension of cefuroxime axetil for enhancement of oral bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 8, n. 5, p. 287–294, 2013.

ENGELHARDT, G. et al. Meloxicam: Influence on arachidonic acid metabolism Part 1. In vitro findings. *Biochemical Pharmacology*, v. 51, n. 1, p. 21–28, 1996a.

ENGELHARDT, G. et al. Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism. Part II. In vivo findings. *Biochem. Pharmacol.*, v. 51, n. 1, p. 29–38, 1996b.

FARMACOPÉIA Brasileira. 5 ed. Vol. 1 e 2. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm>. Acesso em: 22 mar. 2016.

FDA - Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Reviewer guidance. Validation of chromatographic methods. Nov. 1994. Disponível: < <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM134409.pdf> >. Acesso em: 20 mai. 2015.

GABBOTT, P. Principles and applications of thermal analysis. Oxford: Blackwell Publishing, 2008. 464 p.

GALDINO ROCHA, T.; GALENDE, S. B. a Importância Do Controle De Qualidade Na Indústria Farmacêutica the Importance of Quality Control in the Pharmaceutical Industry. *Revista Uningá Review*, v. 20, n. 2, p. 97–103, 2014.

GAO, J.; WANG, Y.; HAO, H. Investigations on dehydration processes of trisodium citrate hydrates. v. 6, n. 3, p. 276–281, 2012.

GAO, R. et al. Study of stability and drug-excipient compatibility of estradiol and pharmaceutical excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 120, n. 1, p. 839–845, 2015.

GASPAROTTO, F. S. Fatores relacionados à síntese de matérias primas que podem alterar a biodisponibilidade de medicamento genérico. 2005. 87 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. Disponível em: < <http://hdl.handle.net/10183/5395> >. Acesso em: 15 mar. 2015.

GHORAB M. M.; SALAM A. H. M.; SAYAD M. A.; MEKHL M. M. Tablet Formulation Containing Meloxicam and β -Cyclodextrin: Mechanical Characterization and Bioavailability Evaluation. *AAPS PharmSciTech*, v. 5, n. 4, p. 1-6, 2004.

GUIDANCE for industry: ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), July, 2007. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072866.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2015.

HASSAN, E. M. Spectrophotometric and fluorimetric methods for the determination of meloxicam in dosage forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 27, n. 5, p. 771–777, 2002.

HEWETT, S. J.; BELL, S. C.; HEWETT, J. A. Contributions of cyclooxygenase-2 to neuroplasticity and neuropathology of the central nervous system. *Pharmacology and Therapeutics*, v. 112, n. 2, p. 335–357, 2006.

HOSNY, K. M.; MOSLI, H. A.; HASSAN, A. H. Soy polysaccharide as a novel superdisintegrant in sildenafil citrate sublingual tablets: preparation , characterization , and in vivo evaluation. p. 465–472, 2015.

ICH Q1A (R2) - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Drugs for Human Use. Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2), Feb, 2003. Disponível: < http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guideline.pdf >. Acesso em: 23 jun. 2015.

ICH Q1B - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Drugs for Human Use. Stability testing: photostability testing of new drug substances and products Q1B, May, 1996. Disponível: < http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf >. Acesso em: 23 jun. 2015.

ICH Q2 (R1) - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Drugs for Human Use. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1), Nov, 2005. Disponível: < http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf >. Acesso em: 23 jun. 2015.

ICH Q6A - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Drugs for Human Use. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A, Oct., 1999. Disponível: < http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf >. Acesso em: 23 jun. 2015.

INDRAYANTO, G.; MUGIHARDJO; HANDAYANI, R. Compatibility Study Between Famotidine and Some Excipients Using Differential Scanning Calorimetry. Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 20, n. 5, p. 911–920, 1994.

KATZUNG, B. G. Farmacologia básica e clínica. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KESIČ, D. Strategic analysis of the world pharmaceutical industry. Journal of Contemporary Management Issues, v. 14, n. 1, p. 59–76, 2009.

KHAWAM, A.; FLANAGAN, D. R. Solid-State Kinetic Models: Basics and Mathematical Fundamentals. The Journal of Physical Chemistry B, v. 110, n. 35, p. 17315–17328, set. 2006.

KHOSHKHOO, S.; ANWAR, J. Crystallization of polymorphs: the effect of solvent. Journal of Physics D: Applied Physics, v. 26, n. 8B, p. B90–B93, 14 ago. 1993.

KIM, C. Advanced pharmaceuticals: physicochemical principles. New York: CRC PRESS, 2004. 498 p.

ŁASZCZ, M. et al. Study on Compatibility of Imatinib Mesylate With Pharmaceutical Excipients. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v. 88, n. 2, p. 305–310, 2007.

LEITÃO, M. L. P.; CANOTILHO, J.; CRUZ, M. S. C.; PEREIRA, J. C.; SOUZA, A. T.; REDINHA, J. S. Study of polymorphism from DSC melting curves: Polymorphs of terfenadine. J. Therm. Anal. Calorim., v. 68, p. 397-412, 2002.

LI, J.; WU, Y. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. Lubricants, v. 2, p. 21–43, 2014.

LIMA, N. P. B. et al. Compatibility studies of trioxsalen with excipients by DSC, DTA, and FTIR. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v. 115, n. 3, p. 2311–2318, 2014.

LUGER, P. et al. Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 4, n. 3, p. 175–187, 1996.

MACÊDO, R. O.; DO NASCIMENTO, T. G. Quality control of thiabendazole pre-formulation and tablets by TG and DSC coupled to the photovisual system. *Thermochimica Acta*, v. 392–393, p. 85–92, set. 2002.

MACÊDO, R. O.; DO NASCIMENTO, T. G.; VERAS, J. W. E. Comparison of generic hydrochlorothiazide formulations by means of TG and DSC coupled to a photovisual system. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 64, n. 2, p. 757–763, 2001.

MACÊDO, R. O.; DO NASCIMENTO, T. G.; VERAS, J. W. E. Compatibility and stability studies of propranolol hydrochloride binary mixtures and tablets for TG and DSC-photovisual. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 67, n. 2, p. 483–489, 2002.

MACEDO, R. O.; NASCIMENTO, T. G. Quality control of thiabendazole pre-formulation and tablets by TG and DSC coupled to the photovisual system. *Thermochim. Acta*, 392-393, p. 85-92, 2002.

MACEDO, R. O.; NASCIMENTO, T. G.; VERAS, J. W. E. Comparison of generic hydrochlorothiazide formulations by means of TG and DSC coupled to a photovisual system. *J. Therm. Anal. Calorim.*, v. 64, p. 757-763, 2001.

MATOS, J. DO R. et al. Ilustração da influência da razão de aquecimento nos resultados de termogravimetria. *Química Nova*, v. 23, n. 1, p. 113–115, fev. 2000.

MATTOS, J. R.; BARRAK, E. R.; IONASHIRO, M. *Análise Térmica (TG, DSC e DTA)*; USP, São Paulo, 1995.

MEDEIROS, A. C. D.; CERVANTES, N. A. B.; GOMES, A. P. B.; MACEDO, R. O. Thermal stability of prenisone drug and tablets. *J. Therm. Anal. Calorim.*, v. 64, p. 745-750, 2001.

MOFFAT, A. C.; OSSELTON, M. D.; WIDDOP B. Clarke's analysis of drugs and poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 4. ed. London: Pharmaceutical Press, 2011.

MURA, P.; GRATTERI, P.; FAUCCI, M. T. Compatibility studies of multicomponent tablet formulations: DSC and experimental mixture design. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. Anais...*2002.

NEMUTLU, E. A Validated Hplc Method for the Determination of Meloxicam in Pharmaceutical Preparations. v. 27, n. 2, p. 107–118, 2007.

OLIVEIRA, M. A. DE et al. Análise térmica aplicada à caracterização da sinvastatina em formulações farmacêuticas. *Química Nova*, v. 33, n. 8, p. 1653–1657, 2010.

OLIVEIRA, M. A. DE; YOSHIDA, M. I.; LIMA GOMES, E. C. DE. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Química Nova*, v. 34, n. 7, p. 1224–1230, 2011.

PEREIRA, M. A. V et al. Compatibility study between chitosan and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 116, n. 2, p. 1091–1100, 2014.

RIBANI, M. et al. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. *Química Nova*, v. 27, n. 5, p. 771–780, 2004.

RODRIGUES, P. O. et al. Aplicação de técnicas termoanalíticas na caracterização, determinação da pureza e cinética de degradação da Zidovudina (AZT). *Acta Farmaceutica Bonaerense*, v. 24, n. 3, p. 383–387, 2005.

ŠESTÁK, J. Philosophy of non-isothermal kinetics. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 16, n. 2, p. 503–520, 1979.

SHAH, S.; MADAN, S.; AGRAWAL, S. . Formulation and evaluation of microsphere based oro dispersible tablets of itopride hcl. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 20, n. 1, p. 24, 2012.

SILVA, K. E. R. et al. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. *Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada*, v. 30, n. 2, p. 129–135, 2009.

SINGHAL, D.; CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 56, n. 3, p. 335–347, 23 fev. 2004.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. *Princípios de Análise Instrumental*. 6ª ed. Porto Alegre: Editora Bookman, 2009.

STULZER, H. K.; TAGLIARI, M. P. Avaliação da compatibilidade entre a fluoxetina e excipientes usados na fabricação de cápsulas pela farmácia magistral. *Visão Acadêmica*, v. 7, n. 1, p. 1–13, 2006.

SWARTZ, M. E.; KRULL, I. S. Validation of chromatographic methods. *Pharmaceutical Technology*, v. 22, n. 3, p. 104–119, 1998.

SNYDER, L. R.; KIRKLAND, J. J.; GLAJCH, J. L. *Practical HPLC method development*. 2. ed. New York: John Wiley & Sons, p. 189-192, 1997.

UNITED States Pharmacopoeia. 31.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2008. 3788 p.

VELPANDIAN, T. et al. Development and validation of a new high-performance liquid chromatographic estimation method of meloxicam in biological samples. v. 738, p. 431–436, 2000.

WENDLANDT, W. W.; Thermal Analysis, 3a Edição, Jonh Wiley & Sons, New York, 1986.

YOSHIDA, M. I. et al. Thermal analysis applied to verapamil hydrochloride characterization in pharmaceutical formulations. *Molecules*, v. 15, n. 4, p. 2439–2452, 2010.

YOSHIDA, M. I. et al. Thermal characterization of lovastatin in pharmaceutical formulations. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 106, n. 3, p. 657–664, 2011a.

YOSHIDA, M. I. et al. Thermal behavior study and decomposition kinetics of amiodarone hydrochloride under isothermal conditions. *Drug development and industrial pharmacy*, v. 37, n. 6, p. 638–647, 2011b.

ZHAO, Z. Electrosprayed core – shell solid dispersions of acyclovir fabricated using an epoxy- coated concentric spray head. p. 1967–1977, 2014.

ZHOU, D. et al. Crystallization kinetics of amorphous nifedipine studied by model-fitting and model-free approaches. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 92, n. 9, p. 1779–1792, 2003.