

**Universidade Federal de Pernambuco**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Departamento de Ciências Farmacêuticas**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**  
**Tese de Doutorado**

**ESTUDO DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS MANIPULADOS EM FARMÁCIAS  
MAGISTRAIS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS  
REUMATOLÓGICAS**

**LEILA BASTOS LEAL**

**Recife-PE**  
**ABRIL/ 2007**

**Universidade Federal de Pernambuco**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Departamento de Ciências Farmacêuticas**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**  
**Tese de Doutorado**

**ESTUDO DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS MANIPULADOS EM  
FARMÁCIAS MAGISTRAIS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE  
DOENÇAS REUMATOLÓGICAS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Davi Pereira de Santana

**Leila Bastos Leal**

**RECIFE**

**2007**

**Leal, Leila Bastos**

**Estudo de fármacos e medicamentos manipulados em farmácias magistrais utilizados no tratamento de doenças reumatológicas / Leila Bastos Leal. – Recife : O Autor, 2007.**

**100 folhas + 120 folhas anexos : il., fig., tab., graf.**

**Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco – Centro de Ciências da Saúde – Ciências Farmacêuticas, 2007**

**Inclui bibliografia e anexos**

**1. Doenças Reumatológicas 2. Farmácia Magistral  
3. Meloxicam 4. Controle de Qualidade 5.  
Medicamentos Manipulados I. Título.**

**615  
615.43**

**CDU (2. ed.)  
CDD (22. ed.)**

**UFPE  
CCS103-07**

**Universidade Federal de Pernambuco**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Departamento de Ciências Farmacêuticas**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**  
**Tese de Doutorado**

**ESTUDO DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS MANIPULADOS EM  
FARMÁCIAS MAGISTRAIS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE  
DOENÇAS REUMATOLÓGICAS**

**BANCA EXAMINADORA:**

**Membros Externos Titulares**

Profa. Dra. Elisabete Pereira dos Santos

Profa. Dra. Ana Elisabete Simões da Mota Fernandes

Prof. Dr. Túlio Flavio Accioly de Lima e Moura

**Membros Internos Titulares**

Prof. Dr. Davi Pereira de Santana

Prof. Dr. Rui de Oliveira Macedo

**Membros Suplentes**

Profa. Dra. Miracy Muniz de Albuquerque

Prof. Dr. Eduardo de Jesus Oliveira



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

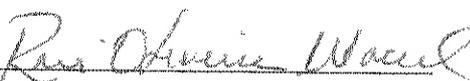
Recife, 27 de abril de 2007.

Defesa de Tese de Doutorado defendida e **APROVADA**, por decisão unânime, em 27 de abril de 2007 e cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

**PRESIDENTE E EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Davi Pereira de Santana** (Deptº de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: 

**EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Rui Oliveira Macedo** (Deptº de Farmácia da Universidade Federal da Paraíba - UFPB).

Assinatura: 

**EXAMINADOR EXTERNO: Profa. Dra. Elisabete Pereira dos Santos** (Deptº de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ).

Assinatura: 

**EXAMINADOR EXTERNO: Profa. Dra. Ana Elizabete Simões da Mota Fernandes** (Deptº de Serviço Social da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE)

Assinatura: 

**EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Túlio Flávio Accioly de Lima e Moura** (Deptº de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN)

Assinatura: 

**EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Eduardo de Jesus Oliveira** (Deptº de Farmácia da Universidade Federal da Paraíba – UFPB)

Assinatura: 

**Universidade Federal de Pernambuco**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Departamento de Ciências Farmacêuticas**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**  
**Tese de Doutorado**

**Reitor**

Amaro Henrique Pessoa Lins

**Vice-Reitor**

Gilson Edmar Gonçalves e Silva

**Pró-Reitor para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação**

Francisco Aniso

**Diretor do Centro de Ciências da Saúde**

José Thadeu Pinheiro

**Vice-Diretor do Centro de Ciências da Saúde**

Márcio Antônio de Andrade Coelho Gueiros

**Chefe do Departamento de Ciências Farmacêuticas**

Jane Sheila Higino

**Vice-Chefe do Departamento de Ciências Farmacêuticas**

Samuel Daniel de Souza Filho

**Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**

Pedro José Rolim Neto

**Vice-Coordenador de Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**

Beaty Saegesser Santos

*À Maria Eduarda e Davi*

*À Pedro Bastos in memoriam*

## **PAROLAGEM DA VIDA**

*Como a vida muda.  
Como a vida é muda.  
Como a vida é nuda.  
Como a vida é nada.  
Como a vida é tudo.  
Tudo que se perde  
mesmo sem ter ganho.  
Como a vida é senha  
de outra vida nova  
que envelhece antes  
de romper o novo.  
Como a vida é outra  
ainda quando morte  
esculpida em vida.  
Como a vida é forte  
em suas algemas.  
Como dói a vida  
quando tira a veste  
de prata celeste.  
Como a vida é isto  
misturado àquilo.  
Como a vida é bela  
sendo uma pantera  
de garra quebrada.  
Como a vida é louca  
estúpida, mouca  
e no entanto chama  
a torrar-se em chama.  
Como a vida chora*

*de saber que é vida  
e nunca nunca nunca  
leva a sério o homem,  
esse lobisomem.  
Como a vida ri  
A cada manhã  
de seu próprio absurdo  
e a cada momento  
dá de novo a todos  
uma prenda estranha.  
Como a vida joga  
de paz e de guerra  
povoando a terra  
de leis e fantasma.  
Como a vida toca  
seu gasto realejo  
fazendo da valsa  
um puro Vivaldi.  
Como a vida vale  
mais que a própria vida  
sempre renascida  
em flor e formiga  
em seixo rolado  
peito desolado  
coração amante.  
E como se salva  
a uma só palavra  
escrita no sangue  
desde o nascimento:  
amor, vidamor!*

**Carlos Drummond de Andrade**

## **MOTIVAÇÕES E JUSTIFICATIVAS PESSOAIS E PROFISSIONAIS**

Achamos importante fazer algumas considerações sobre este trabalho de doutorado, para que você possa entender melhor nossos questionamentos e interesses pessoais e/ ou profissionais.

Há cerca de dez anos, trabalhando com farmácia de manipulação seja na rede privada, seja na pública. Ora na condição de empregado, ora na de patrão, mas sempre na primordial condição de farmacêutico, imbuído de uma visão crítica dos vários caminhos que norteiam este setor, sentimos de perto os avanços e crescentes modificações ocorridas ao longo deste decênio, muitas das quais de suma importância para o crescimento da Farmácia Magistral. Neste cenário o farmacêutico conquistou uma maior importância na farmácia de manipulação, mesmo não sendo ele o proprietário do estabelecimento, como é o que acontece em outros países.

Em Recife, locus de nosso estudo, o comércio de medicamentos é dominado, principalmente, pelas grandes redes de farmácias, incluindo as drogarias, exatamente como acontece em todas as grandes cidades do país. Já no interior, algumas farmácias menores, sem nome conhecido e de propriedade de farmacêuticos que estão tentando fazer valer o seu direito, de alguma forma estão prestando um serviço à população na medida em que têm, além da profissão, a vontade de informar, de ajudar, de participar de um sistema de saúde que é extremamente viciado. Sistema este no qual alguns médicos, além de tudo, prescrevem medicamentos (aqueles de última geração, por exemplo, ou apenas o medicamento de marca, entre outros) sem levar em consideração o poder aquisitivo dos seus pacientes.

Uma pesquisa conduzida pela consultoria internacional IMS Health apontou, entre 30 países pesquisados, que em 2000 o Brasil era o nono país com o menor preço de medicamentos, apresentando preço médio de US\$ 0,19 (valor referente a unidades de comprimidos). Em 2001, caiu para US\$ 0,16, e em 2002, para US\$ 0,15, quando somente quatro países apresentavam valores menores. No entanto, segundo estudo da OMS, estima-se que aproximadamente 30% da população brasileira não tem acesso aos medicamentos. Traduzindo em números, este dado nos remete à ordem de mais de 60 milhões de pessoas com necessidade de medicamentos em nosso país. O que fazer, então? Entendemos que o farmacêutico, neste contexto, tem uma importância muito maior para a população quando faz uma visita, não exclusivamente intencionando o "marketing" da sua farmácia, mas, antes de tudo, para dar condições para o médico fazer um trabalho mais direcionado para a

população, incluindo aquela mais carente. Trabalhar para essa população menos abastada pressupõe vender medicamentos mais baratos e de qualidade comprovada, adicionando a isso uma boa dose de assistência farmacêutica.

Entendemos, também, que toda vez que uma pessoa abre uma caixa de comprimido e pega um deles e engole, algum laboratório está recebendo um selo de confiança virtual, conferido pelo consumidor. Isso quando não se trata da prática nefasta da “empurroterapia”, que acomete grande parte dos balconistas mal ou bem intencionados, dependendo do ponto de vista. Ninguém sabe, ao certo, o que está ingerindo, mas confia que, naquele pequeno medicamento, está o alívio para algum problema. É justamente isso que falta à farmácia de manipulação: Um pouco mais de credibilidade. É claro que, como em tudo na vida há um dilema, existem farmácias onde há uma maior ou menor preocupação com a qualidade dos produtos dispensados.

A abordagem que gostaríamos também de fazer neste trabalho diz respeito ao lugar que ocupa o medicamento manipulado. Ele não deve ser considerado um substituto dos medicamentos de marca e/ ou genérico, mas ter um espaço próprio, e de grande importância, atualmente, no mercado brasileiro. Em virtude dessas questões abordadas e da certeza de que o medicamento manipulado pode dar uma grande contribuição para sociedade, desde que seja dada a ele a importância que merece, realizamos nosso trabalho de doutorado. O enfoque dado ao medicamento manipulado refere-se mais especificamente, àqueles utilizados no Tratamento de doenças reumatológicas (doença crônica, que se manifesta essencialmente pela inflamação persistente nas articulações), haja vista boa parte da população necessitar fazer uso deles.

Por que enveredamos pelo doutorado? A sociedade impõe aos profissionais o dever de estar sempre se reciclando, esse caminho precisa do aval oficial do ambiente acadêmico. Assim, aperfeiçoamento, especialização e pós-graduação nomeiam e formalizam etapas, embora nem sempre sejam as acadêmicas capazes de conferir a capacidade de adaptação, criatividade, autonomia, comunicação, iniciativa, disposição cooperativa, imaginação e ação, virtudes advindas de uma vontade de fazer o melhor. Na verdade, tais virtudes é que são fatores imprescindíveis, atualmente, para um profissional ser capaz de produzir conhecimentos humanísticos. O fato é que buscamos neste doutorado trabalhar com um tema que pudesse contribuir com a sociedade, à medida que se discutem questões de interesse público, bem como para nós, vivenciando a utilização de diferentes técnicas analíticas e aplicando ao assunto de interesse, sempre direcionado para o medicamento manipulado, pois acreditamos que é justamente nessa área em que o profissional

farmacêutico exerce por completo o seu papel, o daquele boticário que trabalhava nas antigas boticas ou farmácias como bem registra o cantor Ed Motta em:

*Pharmácias*

*Art Deco  
Contra a dor  
Pronto alívio para  
Todo e qualquer mal.  
Art Nouveau  
Prateleiras de cristal  
Que medicinal  
Visual:  
Farmácias  
Do Antigo  
Rio...*

*Infusão  
Emulsão  
Reconstituintes  
Do tônus vital.  
Tempo bom  
De escrever com “peagá”  
E manipular,  
Aviar...  
“Pharmácias”  
Do Antigo  
Rio...*

*Vidros foscos  
Lindos frascos  
Ungüentos  
E porções.  
Elixir  
Pra emoções  
Do amor febril  
Biotônico infantil  
Farmácias  
Do Antigo  
Rio...*

Agora que terminamos de ler este trabalho, pensamos: Ele ficou interessante, justo, objetivo. Até parece que foi fácil, que seguimos apenas um caminho. Não. Foi assim como acontece nos filmes, quando:

*\*A luz vai se apagando devagarzinho.*

*O mundo lá fora vai se apagando devagarzinho.*

*Os olhos da gente vão se abrindo.*

*Daqui a pouco a gente não vai nem mais lembrar que está aqui...*

*Tem um mocinho namorador que nunca se apaixonou por ninguém até conhecer a mocinha.*

*Tem uma mocinha que vai sofrer bem muito... porque o amado mocinho é cheio de problema.*

*Tem um bandido que só quer saber de matar o mocinho... ou de ficar com a mocinha ou as duas coisas.*

*Tem uma mulher que também quer o mocinho... mas ele não quer nada com ela.*

*E tem também mais uma ruma de personagens... que vão ficar fazendo graça para animar a história.*

*Uns vão terminar quase tão bem quanto o mocinho e a mocinha... e outros quase tão mal quanto o bandido... conforme eles ajudem ou atrapalhem o romance.*

*-VOCÊ JÁ VIU?*

*-NÃO. MAS É SEMPRE ASSIM.*

*-QUAL É A GRAÇA?*

*-A GRAÇA NÃO É SABER O QUE ACONTECE. É SABER COMO E QUANDO ACONTECE.*

O fim é esse. Depois dos mocinhos, bandidos e da ruma de personagens, esta nova experiência de vida que teve espaço para situações extremas, ajudar e pedir ajuda, conviver socialmente, ultrapassar limites, quebrar barreiras, vencer novos obstáculos, buscar perspectivas futuras, reclamar, perder, ser fraco, ser forte, cair e levantar, ouvir o que não

quer, ficar confuso...Assim, mais ou menos como ficou Carlos Drummond de Andrade quando escreveu no Jornal do Brasil, em 26/07/1980:

*"Estou confuso e difuso, e não sei se joga pela janela os remédios que médicos, balconistas de farmácia e amigos dedicados me receitam, ou se aumento o sortimento deles com aquisição de outras fórmulas que forem aparecendo, enquanto o Ministério da Saúde não as desaconselhar. E não sei, já agora, se se deve proibir os remédios ou proibir o homem. Este planeta está meio inviável."*

**Tudo isto**, que engrandece o espírito e a alma, fez de nós pessoas melhores, ou pelo menos mais vividas para podermos trilhar com mais segurança os nossos caminhos, as novas vidas.

E agora, é chegada à instância de poder agradecer a todos que participaram, cada um de sua maneira, de mais esta etapa vivida...

Poder dizer para meus pais, minha filha, meu companheiro, meus irmãos, amigos, colegas, professores, funcionários da Hygeia, da Farmácia Escola, da Pós graduação/ UFPE, integrantes do NUDFAC/ UFPE, do LUDEM/ UFPB: Vocês fazem parte desta história.

**Obrigada, Leila Bastos Leal**

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	II
LISTA DE TABELAS	IV
LISTA DE ANEXOS	VI
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	VII
RESUMO	X
ABSTRACT	XI
<b>1.0 Introdução</b>	<b>01</b>
<b>2.0 Revisão da Literatura</b>	<b>05</b>
2.1 Estabilidade de Medicamentos	05
2.2 Biodisponibilidade	07
2.3 Farmácia Magistral	09
2.4 Legislação	11
2.5 Reumatologia	13
2.6 Fármacos Utilizados no Tratamento de Doenças Reumatológicas	14
2.6.1 Ciclobenzaprina	15
2.6.2 Hidroxicloroquina	15
2.6.3 Diacereína	16
2.6.4 Meloxicam	16
2.6.5 Prednisona	17
2.7 Análise Térmica	17
2.8 Métodos de Quantificação	19
<b>3.0 Objetivos</b>	<b>21</b>
3.1 Objetivo Geral	21
3.2 Objetivos Específicos	21
<b>4.0 Capítulo 04- Estabilidade de mistura de fármacos e medicamentos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas</b>	<b>25</b>
<b>5.0 Capítulo 05- Desenvolvimento de teste de dissolução para meloxicam utilizando o planejamento fatorial: estudo comparativo de produtos industrializados x produtos magistrais</b>	<b>40</b>
<b>6.0 Capítulo 06- Análise de cápsulas manipuladas contendo o meloxicam associado a outros fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas</b>	<b>56</b>
<b>7.0 Capítulo 07- Novo método analítico para doseamento do meloxicam em plasma humano, quando administrado em associação de quatro diferentes fármacos</b>	<b>68</b>
<b>8.0 Capítulo 08- Estudo piloto comparativo do perfil farmacocinético do meloxicam administrado em humanos: referência x manipulado</b>	<b>80</b>
<b>9.0 Conclusões</b>	<b>92</b>
<b>10.0 Referências Bibliográficas</b>	<b>93</b>
<b>11.0 Anexos</b>	<b>100</b>

## LISTA DE FIGURAS

### REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1 Representação esquemática de um sistema de CLAE. 20

#### **ARTIGO 04-** Estabilidade de mistura de fármacos e medicamentos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas

Figura 1 Estrutura química dos fármacos (A) prednisona, (B) ciclobenzaprina, (C) diacereina, (D) meloxicam. 26

Figura 2 Curva DTA dos fármacos isolados (C, D, M, P, H). 28

Figura 3 Curva DTA das misturas binárias com ciclobenzaprina. 29

Figura 4 Curva DTA das misturas binárias com diacereina. 29

Figura 5 Curva DTA das misturas binárias com hidroxicloroquina. 30

Figura 6 Curva DTA das misturas binárias com meloxicam. 31

Figura 7 Curva DTA das misturas binárias com prednisona. 31

Figura 8 Curva DTA das misturas ternárias. 32

Figura 9 Curva DTA das misturas quaternárias. 33

Figura 10 Espectros dos fármacos isolados sem aquecer e aquecidos. 34

Figura 11 Degradação dos fármacos isolados quando submetidos ao aquecimento (130°C por 5 minutos). 35

#### **ARTIGO 05-** Desenvolvimento de teste de dissolução para meloxicam utilizando o planejamento fatorial: estudo comparativo de produtos industrializados x produtos magistrais

Figura 1 Cubo dos efeitos principais e interações. 49

Figura 2 Perfil de dissolução do Meloxicam 7,5mg. 49

Figura 3 Perfil de dissolução do Meloxicam 15mg. 49

#### **ARTIGO 06-** Análise de cápsulas manipuladas contendo o meloxicam associado a outros fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas

Figura 1 Perfil cromatográfico dos fármacos prednisona, ciclobenzaprina, diacereina, e meloxicam respectivamente. 65

Figura 2 Perfil de dissolução da prednisona 20mg nos medicamentos em estudo. 66

Figura 3 Perfil de dissolução da prednisona 5mg nos medicamentos em estudo. 66

#### **ARTIGO 07-** Novo método analítico para doseamento do meloxicam em plasma humano, quando administrado em associação de quatro diferentes fármacos

Figura 1 Estrutura química dos fármacos(A) prednisona, (B) ciclobenzaprina, (C) hidroxicloroquina, (D) meloxicam, (E) piroxicam, (F) diacereina, (G) rhein. 77

Figura 2 Cromatogramas referentes às amostras de: A - plasma branco; B plasma branco adicionado de padrão de meloxicam (2,0 ng/mL ) e de padrão interno; C plasma branco adicionado de padrão interno; D B plasma branco adicionado de padrão de meloxicam, padrão interno e rhein. 78

**ARTIGO 08-** Estudo piloto comparativo do perfil farmacocinético do meloxicam administrado em humanos: referência x manipulado

- Figura 1 Estrutura química dos fármacos(A) prednisona, (B) ciclobenzaprina, (C) diacereina, (D) meloxicam, (E) hidroxiclороquina. 89
- Figura 2 Curva média da concentração plasmática de M de 6 voluntários sadios que participaram do estudo de biodisponibilidade. 89
- Figura 3 Representação esquemática dos parâmetros Concentração Mínima Eficaz (CME) e Concentração Máxima Tonelada (CMT). 90

## LISTA DE TABELAS

### REVISÃO DE LITERATURA

Tabela I	Propriedades físicas medidas em análise térmica, técnica derivada e abreviaturas.	18
----------	---	----

### ARTIGO 04- Estabilidade de mistura de fármacos e medicamentos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas

Tabela I	Valores dos parâmetros das curvas de DTA das matérias-primas isoladas.	28
Tabela II	Valores dos parâmetros das curvas de DTA das misturas binárias com ciclobenzaprina.	29
Tabela III	Valores dos parâmetros das curvas de DTA das misturas binárias com diacereína.	30
Tabela IV	Valores dos parâmetros das curvas de DTA das misturas binárias com hidroxicloroquina.	30
Tabela V	Valores dos parâmetros das curvas de DTA das misturas binárias com meloxicam.	31
Tabela VII	Valores dos parâmetros das curvas de DTA das misturas binárias com prednisona.	32
Tabela VIII	Valores dos parâmetros das curvas de DTA das misturas ternárias.	32
Tabela IX	Valores dos parâmetros das curvas de DTA das misturas quaternárias.	33
Tabela X	Teor e controle de estabilidade acelerada e à longo prazo dos medicamentos estudados	36

### ARTIGO 05- Desenvolvimento de teste de dissolução para meloxicam utilizando o planejamento fatorial: estudo comparativo de produtos industrializados x produtos magistrais

Tabela I	Delineamento fatorial utilizando 4 fatores e 2 níveis para estudo de dissolução de comprimidos de meloxicam.	50
Tabela II	Solubilidade do meloxicam nos meios avaliados.	50
Tabela III	Valores de pH e Tensão superficial obtidos nos diferentes meios.	50
Tabela IV	Peso médio e teor do meloxicam nos comprimidos	50
Tabela V	Descrição do planejamento fatorial $2^4$ utilizado no estudo de dissolução de comprimidos de meloxicam.	51
Tabela VII	Efeitos calculados para o planejamento fatorial $2^4$ .	51
Tabela VIII	Dissolução das formulações.	52

### ARTIGO 06- Análise de cápsulas manipuladas contendo o meloxicam associado a outros fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas

Tabela I	Peso médio e coeficiente de variação das formulações.	63
Tabela II	Teor das preparações e dissolução das formulações.	64
Tabela III	Valores de $f_1$ e $f_2$ obtidos do estudo comparativo do perfil de dissolução da prednisona.	65
Tabela IV	Valores médios de eficiência de dissolução (ED) para os produtos com prednisona estudados	65

**ARTIGO 07-** Novo método analítico para doseamento do meloxicam em plasma humano, quando administrado em associação de quatro diferentes fármacos

Tabela I	Precisão Inter-dia e recuperação do meloxicam em plasma humano	76
Tabela II	Estabilidade do meloxicam em amostras de plasma mantidas a temperatura de -20°C e submetidas a três ciclos congelamento descongelamento.	76
Tabela III	Estabilidade do meloxicam em amostras de plasma mantidas a temperatura de -20°C por 60 dias.	76
Tabela IV	Estabilidade do meloxicam em amostras de plasma no tempo de 24 e 48hs após o preparo.	76

**ARTIGO 08-** Estudo piloto comparativo do perfil farmacocinético do meloxicam administrado em humanos: referência x manipulado

Tabela I	Faixa de dosagem diária usual de Fármacos utilizados em doenças reumatológicas.	90
Tabela II	Descrição dos medicamentos utilizados no estudo piloto de Biodisponibilidade do meloxicam.	91
Tabela III	Peso médio, teor e uniformidade de conteúdo do meloxicam das preparações utilizadas no estudo clinico piloto.	91
Tabela IV	Média dos parâmetros farmacocinéticos obtidos após administração oral de formulações contendo Meloxicam 15mg em voluntários sadios.	91

## **LISTA DE ANEXOS**

### **REVISÃO DE LITERATURA**

- ANEXO I      Preços X Qualidade e segurança de medicamentos em farmácias magistrais- Ênfase em fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas  
(Publicado em *Pharmácia Brasileira* : v.19, nº1/2, 2007)
- ANEXO II      Validade de Medicamentos- Ênfase em fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas  
(Publicado em *Pharmácia Brasileira* : v.19, nº3/4, 2007)
- ANEXO III     Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para doseamento simultâneo de quatro fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas  
(Publicado *Rev. Bras. Farm.*, : 88(1) 33-37,2007)
- ANEXO IV     Protocolo Clínico- Estudo da biodisponibilidade do meloxicam administrado sozinho e associado a ciclobenzaprina, hidroxiclороquina, prednisona e diacereína na forma cápsula, após administração oral em 6 voluntários sadios
- ANEXO V      Relatório Clínico- Relatório de estudo da etapa estatística
- ANEXO VI     Documentação- Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco ( CEP/ CCS/ UFPE)

## **LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS**

INCS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
DF	Distrito Federal
RE	Resolução
REBLAS	Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde
AR	Artrite Reumatóide
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
AINS	Anti-inflamatórios Não-esteróides
IL-1	Interleucina-1
COX	Ciclooxigenases
TG	Termogravimetria
DTG	Termogravimetria Derivada
DTA	Análise Térmica Diferencial
DTC	Calorimetria Exploratória Diferencial
C	Ciclobenzaprina
H	Hidroxicloroquina
P	Prednisona
M	Meloxicam
D	Diacereína
$\Delta T$	Diferença de Temperatura
CG	Cromatografia gasosa
CLAE	Cromatografia de Líquida de Alta Eficiência
UV	Ultravioleta
IV	Infravermelho
CSS	Centro de Ciências da Saúde
ED	Eficiência de Dissolução
p.m	Peso molecular
NUDFAC	Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético
ANOVA	Análise de Variância
DPR	Desvio Padrão Relativo
CV%	Coefficiente de Variação
TDR	Tratamento de Doenças Reumatológicas
PI	Padrão Interno
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
C <sub>max</sub>	Concentração Plasmática Máxima
T <sub>max</sub>	Tempo Máximo
AUC	Área sob a curva
K <sub>e</sub>	Constante de eliminação
t <sub>1/2</sub>	Tempo de meia-vida
IC	Intervalo de Confiança

RELAS	Rede Brasileira de Laboratório em Saúde
CQs	Controles de Qualidade
Dp	desvio padrão
PI	padrão interno
CME	Concentração Mínima Eficaz
CTM	Concentração Tóxica Mínima
FT	Faixa Terapêutica
CMT	Concentração Máxima Tolerada

## RESUMO

Com os avanços da farmácia magistral e a manipulação cada vez maior de diversos princípios ativos em concentrações e associações das mais variadas, surgiram questionamentos, entre outros, relacionados ao efeito terapêutico destes medicamentos. Entre eles encontram-se as associações de fármacos utilizadas no tratamento de doenças reumatológicas (TDR). Em virtude disso, esse trabalho teve como objetivo avaliar sob diferentes aspectos a qualidade da associação de fármacos e medicamentos manipulados em farmácias magistrais, utilizados no TDR. Para tanto, foram desenvolvidos e validados dois métodos, um para doseamento simultâneo do meloxicam (M), ciclobenzaprina (C), prednisona (P) e diacereína (D) por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e outro bionalítico, para dosagem do M em plasma, com seletividade para todos os fármacos citados; foi realizado estudo de estabilidade térmica da mistura de fármacos e estabilidade em longa duração para os medicamentos; foi desenvolvida a metodologia de dissolução do M utilizando a análise fatorial; foram analisadas cápsulas adquiridas em farmácias de manipulação do Recife; e realizado estudo clínico piloto utilizando o M como marcador. Os resultados demonstram não haver uma relação positiva entre as possíveis interações observadas no DTA e o estudo de estabilidade dos medicamentos, no tempo analisado; os dois métodos, analítico e bioanalítico desenvolvidos demonstraram especificidade, seletividade, linearidade, robustez, precisão e exatidão adequadas; as condições de dissolução para o M foram padronizadas; as formulações avaliadas estão em acordo com a legislação específica para o setor e mesmo apresentando perfil de dissolução semelhante ao Movatec® a formulação manipulada (T1) apresentou biodisponibilidade *in vivo* de praticamente a metade da referência, corroborando com STORPIRTIS, 2004. Ao mesmo tempo, a mistura de ativos estudada (T2) não interfere na biodisponibilidade *in vivo* do meloxicam, confirmando que a possível formação de misturas eutéticas entre os ativos observados através da Análise térmica (DTA) de fato não influencia ao menos, na biodisponibilidade do meloxicam. Diante dos resultados obtidos conclui-se que os medicamentos manipulados avaliados são seguros, podendo ser utilizados conforme sua indicação. No entanto, se faz necessária à realização de melhor padronização nos procedimentos de manipulação, e, sobretudo, de excipientes utilizados na preparação daqueles medicamentos de uso oral, principalmente. No mais, salienta-se a importância do acompanhamento constante do farmacêutico em todas as etapas da manipulação, pois é o responsável direto pela qualidade dos medicamentos manipulados.

Palavras-chave: Doenças Reumatológicas, Meloxicam, Farmácia Magistral

---

## **ABSTRACT**

With the improvement of manipulation pharmacies and the growth in manipulation of many active principles in the most varied concentrations and associations, questions have emerged related to the therapeutical effects of these medicines. Amongst those being questioned are the group of medicines used in the treatment of rheumatologic illnesses (TDR). Due to this, this paper intends to evaluate under different aspects the quality of these medicines and medicines from manipulation pharmacies used in TDR. To this end two methods were developed and validated, one for the simultaneous dosage of meloxicam (M), ciclobenzaprina (C), prednisona (P) and diacereína (D) through liquid chromatography of high efficiency (CLAE) and another bioanalytic, for the dosage of M in plasma, with selectivity for all the aforementioned medicines. A study was carried out on the thermal stability of the mixture of medicine as well as the long term stability of the medicines. The methodology of M's dissolution was developed using factorial analyses; capsules obtained from manipulation pharmacies in Recife were analyzed and a pilot clinical study using M as reference was carried out. The results show that there isn't any positive relation between the possible interactions observed in DTA and the study of the medicines' stability, in the time analyzed; both methods, analytical and bio-analytical, showed adequate specificities, selectivity, linearity, resistance, precision and accuracy; the dissolution conditions for M were standardized; the formulations evaluated met the standards required in this sector and even presenting a profile of dissolution similar to Movatec®, the manipulated formulation (T1) showed bioavailability *in vivo* of practically that of the reference, validating STORPIRTIS, 2004. The mixture of active ingredients studied (T2) doesn't effect the bioavailability *in vivo* of meloxicam, confirming that the possible formation of eutectic mixtures in the observed active ingredients through thermic Analyses (DTA), really has no influence, at least in the bioavailability of meloxicam. Considering these results, the paper goes on to conclude that the manipulated medicines studied are safe and can be used as prescribed. However, it is necessary to standardize manipulation procedures above all in the excipients used in the preparation of orally administered medicines. Also the pharmacist must be constantly aware of the importance of his role in supervising each stage of manipulation, as it is he/she who is ultimately responsible for the quality of the manipulated medicines.

Key word: Disease Rheumatologic, Meloxicam, Manipulation pharmacies



# INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

Antes da chegada dos laboratórios estrangeiros ao país, o que aconteceu principalmente nos anos 50, o Brasil dependia das fórmulas magistrais, aviadas por farmacêuticos de aventais brancos, uma espécie de alquimistas em suas boticas. A industrialização acelerada do setor teve como contrapartida à quase extinção de uma categoria profissional inteira: a dos farmacêuticos. Para que farmacêutico? Em meados dos anos 60, chegou-se a discutir a suspensão de cursos de graduação em farmácia, devido à falta de alunos interessados em seguir a carreira (BRASIL, 2007e; THOMPSON, 2006). Em um levantamento realizado nos Estados Unidos, em 1994, demonstrou-se que menos de 1% das prescrições dispensadas pelas farmácias requeriam a manipulação (GEESMAN, 1994). Recentemente, esse quadro mudou em especial nos últimos 10 anos, pois o interesse na manipulação de preparações farmacêuticas tem aumentado.

Esse interesse ocorreu, em parte, devido à mudança de ponto de vista por parte dos profissionais, que antes, meramente dispensavam medicamentos, e passavam a ter uma preocupação intensificada com relação ao paciente e as suas necessidades terapêuticas individuais - o chamado movimento da assistência farmacêutica. A definição comumente empregada para "pharmaceutical care", promulgada por Hepler e Strand - a provisão responsável da terapia medicamentosa com o propósito de alcançar resultados definitivos que melhorem a qualidade de vida do paciente (HEPLER, 1990) -, contém implicitamente as necessidades de sistemas de liberação e doses individualizados. Existe, ao mesmo tempo, uma renovada consciência de que a necessidade de terapias medicamentosas individualizadas não pode sempre ser encontrada nos produtos farmacêuticos industrializados, pois apresentam as limitações impostas pela produção em larga escala e pelas exigências do mercado (THOMPSON, 2006). Informação sobre compatibilidade e estabilidade de preparações farmacêuticas manipuladas tem-se tornado disponíveis e disseminadas (THOMPSON, 2006). Novos livros, periódicos e artigos técnicos de fornecedores têm papel importante para possibilitar a manipulação nesta era científica, como o *The International Journal of Pharmaceutical Compounding*, bem como a publicação do *Pharmacy Compounding* na *United States Pharmacopoeia* 24ª edição (USP 24) que aconteceu após 1998 quando o presidente Bill Clinton sancionou a lei que regulamentou a farmácia magistral nos Estados Unidos (FERREIRA, 2002).

No Brasil, o medicamento manipulado tem assumido uma importância cada vez maior no mercado. Preços mais baixos, balconistas gentis, atendimento personalizado, decoração acolhedora e a oferta de qualquer tipo de medicamento, mas sempre confeccionado artesanalmente. Com esses chamarizes, as farmácias de manipulação vêm vivendo um avanço sem precedentes (BRASIL, 2007e). Há cinco anos, eram 3.100 em todo o país. Hoje, contam-se 5.356, um crescimento de 73%. Essas farmácias são responsáveis por um faturamento anual da ordem de R\$ 1,3 bilhão, ou aproximadamente

9% de todo o mercado de medicamentos brasileiro. Nos laboratórios das farmácias de manipulação, preparam-se desde florais de Bach até anticonvulsivantes e hormônios. No meio de tanta diversidade, prestam um serviço essencial: fazem medicamentos em dosagens específicas para bebês (que não podem usar dosagens para adultos), atendem a pacientes que não podem ou não conseguem tomar o medicamento na forma como ele se apresenta industrialmente, ou, casos ainda mais comuns, preparam fórmulas em apresentações específicas para um “determinado paciente”. Com o próprio advento dos medicamentos genéricos, no rastro da legislação, os consumidores se acostumaram a comprar medicamentos pelo nome do princípio ativo, fato este que também colaborou com a proliferação das farmácias magistrais (BRASIL, 2007e).

Dessa forma, o crescimento trouxe, ao mesmo tempo, novos desafios para a farmácia magistral, principalmente no que diz respeito à conquista da credibilidade do produto manipulado, devido a duas questões principais:

#### 1- Política

O Brasil é um dos cinco maiores mercados farmacêuticos do mundo, movimentando financeiramente as cifras aproximadas de 12 bilhões de dólares anualmente (dados de 1998), sendo 2 bilhões do setor público. O aprofundamento do processo de dominação econômica e tecnológica do Brasil em relação aos países ricos torna o setor farmacêutico nacional cada vez mais oligopolizado e cartelizado, com nítido predomínio da indústria transnacional (85%) (BRASIL, 2007f). Desse modo, observa-se a cada dia:

- a indução ao consumo desnecessário e irracional de medicamentos até pela atuação de balconistas, agindo como prescritores, incentivados pelos proprietários dos estabelecimentos, através do pagamento de comissões, o que representa um incentivo para a prática da “empurroterapia”, inclusive de medicamentos de qualidade e eficácia duvidosas. Práticas promocionais e de vendas realizadas pelos estabelecimentos responsáveis pela produção e comercialização de medicamentos que induzem à prescrição, dispensa e consumo inadequados;
- a influência negativa nos hábitos de consumo da população, estimulada pela propaganda de medicamentos, muitas vezes abusiva e enganosa;

#### 2- Problemas relacionados com medicamentos manipulados.

Devido à suposta ausência de um controle da qualidade rígido das matérias-primas e dos produtos acabados, assim como ausência de controle do processo de produção e sua reprodutibilidade, a qualidade do produto manipulado tem sido tema freqüente de discussões e debates, principalmente em função da Resolução 33, de maio de 2000 (ANVISA, 2000) e atualmente, da Resolução 214, de dezembro de 2006 (ANVISA, 2006). Com base em informações coletadas entre 2000 e 2003, o Instituto

Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) comprovou, entre as denúncias contra remédios manipulados, 27 ocorrências graves, que relataram óbitos, comas e intoxicações. Onze ocorreram com crianças, cinco das quais morreram.

O fato é que uma farmácia média de manipulação avia mensalmente cerca de 50 receitas com princípios ativos que oferecem algum risco se mal formulados. Como são 5.356 farmácias, são 267,8 mil receitas por mês, ou mais de 3 milhões em um ano. Ainda que as 27 ocorrências tivessem registro em um só ano, não haveria mais do que 0,0009% de chance de ocorrer algo grave com tais remédios. Em quatro anos, essas chances caem para 0,0002%. O caso da clonidina, por sua vez, ganhou uma dramaticidade extra pela quantidade de vítimas (14, com dois óbitos) e pelo fato de todas elas estarem tomando o medicamento “para promover o crescimento”, uma prescrição não autorizada pela Anvisa, que apenas autoriza o uso da substância como coadjuvante em tratamentos de hipertensão arterial. No entanto, deve-se levar em consideração que se trata de um fármaco de baixo índice terapêutico e que este grupo não faz parte, de forma consistente, do número de medicamentos manipulados em farmácias magistrais.

Tais tipos de erro não acontecem apenas com os medicamentos manipulados, há vários registros de casos em que a indústria farmacêutica errou também. O produto para contraste radiológico Celobar (do laboratório Enila) matou pelo menos 16 brasileiros em 2003. As pílulas anticoncepcionais Microvlar (da Schering), por falta do princípio ativo, ocasionaram centenas de gravidez indesejadas. Mais recentemente, o antiinflamatório Vioxx (da Merck), que aumentava o risco de derrames e problemas cardíacos em usuários contínuos, foi retirado do mercado.

Assim, a situação difícil e injusta da forma como os medicamentos são produzidos e comercializados no país, onde, resumidamente, prevalecem os interesses mercadológicos, parece não existir lugar para a categoria dos medicamentos manipulados.

Considerando que a manipulação de medicamentos é o método tradicional de preparo de medicamentos personalizados, visando ao atendimento de necessidades específicas e, às vezes únicas, do profissional prescritor e do paciente, fica claro o papel de responsabilidade que este setor deve assumir em prol da qualidade dos produtos manipulados (FERREIRA, 2002). Levando em consideração que, dentre as principais vantagens do setor magistral, está a manipulação de substâncias em diversas dosagens e associações (FERREIRA, 2000) e que existe pouca literatura relacionada à estabilidade de fármacos, e principalmente em associação; como determinar o prazo de validade destes medicamentos? como saber sobre possíveis interações fármaco-fármaco e/ou fármaco-excipientes? A própria literatura registra inúmeras situações da falta de

bioequivalência de medicamentos contendo ácido salicílico, cloranfenicol, riboflavina, griseofulvina, tetraciclina, pelo simples fato da substituição de um excipiente na formulação (BLANCHARD, 1978).

Dentre os grupos de fármacos manipulados, empregados em associações na Farmácia Magistral, encontram-se aqueles utilizados no tratamento de doenças reumatológicas, os quais são associados à relaxantes musculares, analgésicos, anti-inflamatórios, anti-artríticos, antimaláricos, entre outros (BATISTUZZO, 2002). Nesses casos, existe toda uma preocupação relacionada ao efeito terapêutico destes medicamentos, além da dificuldade de determinar o seu prazo de validade real. Desse modo, associações de princípios ativos em uma mesma forma farmacêutica, uma das vantagens da Farmácia Magistral, pode se tornar uma desvantagem quando não existe segurança na sua manipulação.



# REVISÃO DA LITERATURA

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Em toda a história da humanidade, as vegetais têm sido reservatórias potenciais de novos fármacos potencial de novos fármacos. Apenas uma pequena parte das espécies vegetais, até agora identificadas, foi investigada como agentes medicinais. A reserpina, agente tranqüilizante e hipotensor, é um exemplo de substância química medicinal isolada intencionalmente da planta, *Rauwolfia serpentina*. Outro medicamento à base da planta Vinca rósea, foi cientificamente investigado por causa de sua reputação popular como agente útil no tratamento da Diabete mellitus. Os extratos da planta geraram duas substâncias potentes que, ao serem triadas quanto à atividade farmacológica, surpreendentemente apresentaram ação antitumoral. Os dois fármacos, Vincristina e Vinblastina, têm sido utilizados com êxito, desde então, no tratamento de certos tipos de câncer, incluindo leucemia aguda, linfoma linfocítico, entre outros (ANSEL, 2000).

O fato é que é possível descobrir fármacos a partir de inúmeras fontes naturais ou criá-los por meios sintéticos em laboratórios, podendo ser encontrados acidentalmente ou depois de muitos anos de buscas incansáveis. E nesse sentido, com avanços da tecnologia farmacêutica, estes fármacos são então administrados em formas farmacêuticas específicas para a via de administração desejada. Este medicamento, por sua vez, seria aquele que produziria especificamente o efeito desejado, quando administrado pela via mais adequada (em geral a oral), com dose e freqüência mínima, teria tempo de início bem como duração de atividade precisa, não produziria efeitos colaterais e, depois de produzir o efeito desejado, seria eliminado completamente do corpo com eficiência e sem efeitos residuais. Para o farmacêutico, por sua vez, sua fabricação seria fácil e de baixo custo, conveniente em termos farmacêuticos, física e quimicamente estável sob várias condições de uso e armazenagem (ANSEL, 2000). No entanto, mesmo não sendo absolutamente exequível na prática, essas qualidades e características são alvo nos projetos de formas farmacêuticas. Neste sentido, uma questão bastante discutida e estudada, atualmente, é a estabilidade dos medicamentos.

### 2.1-ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS

Existem cinco tipos de estabilidades importantes: Química, Física, Microbiológica, Terapêutica, Toxicológica.

**-Química** - Cada ingrediente ativo retém sua integridade química e potência indicadas na embalagem, dentro dos limites especificados (ANSEL, 2000). A instabilidade química de um fármaco é manifestada por alterações na sua estrutura molecular. Quando uma alteração química ocorre, a molécula original não está mais presente. Usualmente, formam-se fármacos com outra estrutura química.(THOMPON, 2006).

**-Física** - São mantidas as propriedades físicas originais, inclusive aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução e suspensibilidade (ANSEL, 2000).

**-Microbiológica** - A esterilidade ou resistência ao crescimento microbiano é mantida, de acordo com os requisitos especificados. Os agentes antimicrobianos presentes mantêm a efetividade dentro dos limites especificados.

**-Terapêutica** - O efeito terapêutico permanece inalterado.

**-Toxicológico** - Não ocorre aumento significativo na toxicidade.

A alteração física, quando ocorre, quimicamente a mesma substância ainda está presente, mas seu estado físico é alterado. Alguns exemplos de alterações físicas incluem a precipitação do fármaco em solução, a adsorção do fármaco sobre as paredes de um recipiente de cloreto de polivinila (PVC) e a formação de uma mistura eutética (THOMPSON, 2006).

A estabilidade química, por sua vez, é importante para selecionar as condições de armazenagem (temperatura, luz, umidade), escolha do recipiente adequado (vidro, plástico claro, âmbar ou opaco, tipo de tampa) e para prever as interações ao misturar fármaco-excipiente, além da mistura fármaco-fármaco. A estabilidade e o prazo de validade baseiam-se na cinética de reação, isto é, o estudo da velocidade da alteração química e o modo como essa velocidade é influenciada pelas condições de concentração dos reagentes, matérias primas e outras substâncias químicas que possam estar presentes, e por fatores como solvente utilizado, pressão e temperatura.

Ao considerar a estabilidade química de um produto farmacêutico, é preciso conhecer a ordem e a velocidade de reação. A ordem de reação pode ser a ordem geral (soma dos expoentes dos termos de concentração da expressão da velocidade) ou da ordem de reação a cada reagente (expoente do termo de concentração isolado da expressão da velocidade). A expressão da velocidade da reação é uma descrição da concentração do fármaco com relação ao tempo. Em geral, é encontrada, reação de ordem zero e primeira ordem, em farmácia.

**-Ordem Zero** - Se a perda do fármaco independe da concentração de reagentes e é constante com relação ao tempo (1mg/ml/hora), diz-se que a velocidade tem ordem zero.

**-Primeira Ordem** - Se a perda do fármaco for diretamente proporcional à concentração remanescente com relação ao tempo, é denominada reação de primeira ordem e tem as unidades do tempo recíproco, isto é, tempo<sup>-1</sup>.

Como o paciente recebe uma forma farmacêutica e não um princípio ativo, inicialmente, é necessário escolher o tipo de sistema terapêutico a ser utilizado. Nesse caso, eles podem ser:

-Sistemas físico-químicos complexos que asseguram uma liberação controlada ou modificada do princípio ativo, seja uma liberação acelerada, liberação retardada ou liberação lenta;

-Formulação simples com liberação específica;

-Novos sistemas utilizando uma tecnologia única e bastante sofisticada para o controle da liberação do princípio ativo.

Uma vez desenvolvida a forma farmacêutica, que é física e quimicamente estável, o medicamento é então administrado e deve exercer o seu efeito terapêutico. Para tanto, o fármaco deve ser biodisponível.

## **2.2-BIODISPONIBILIDADE**

Biodisponibilidade é um termo absoluto que implica na medição da velocidade e na quantidade total de fármaco que chega à circulação geral a partir de uma forma posológica determinada (REMINGTON, 1995). No entanto, são vários os fatores que podem interferir na biodisponibilidade e, conseqüentemente, no efeito do farmacológico, como os fatores relacionados ao fármaco, à dose administrada, à especialidade farmacêutica (diferenças entre lotes, conservação do produto, sistema e dosificação no caso de soluções e xaropes), ao regime terapêutico por parte do paciente, às diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas inter e intra-individual, ao uso de outros medicamentos, estado de saúde, entre outros.

Nesse sentido, existem no mercado os medicamentos de referência, medicamentos genéricos, medicamentos similares, fitoterápicos, biofármacos, medicamentos officinais e magistrais.

O medicamento referência corresponde a um produto comercializado, com o qual os outros produtos pretendem ser intercambiáveis na prática clínica. Geralmente corresponde ao produto farmacêutico inovador, na sua ausência, ao líder de vendas do mercado, para o qual se comprova eficácia, segurança e qualidade (BRASIL, 2007g).

O medicamento genérico, por sua vez, é um medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI (ANVISA, 2001; ANVISA, 2002). No Brasil, a Lei 9.787, Lei dos Genéricos, foi sancionada em 10 de fevereiro de 1999 e regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 10 de agosto de 1999, com a publicação da Resolução nº 391/99, estabelecendo os critérios para sua produção, controle de qualidade, testes de bioequivalência e biodisponibilidade, registro, prescrição e

dispensarão (ANVISA, 1999; BRASIL, 2006b). Data de 3 de fevereiro de 2000 o registro dos seis primeiros medicamentos genéricos do país: Ampicilina sódica (antibiótico); Cefalexina (antibiótico); Cloridato de Ranitidina (antiulceroso); Cetonazol (antimicótico); Furosemida (diurético); Sulfato de Salbutamol (broncodilatador).

Em dezembro de 2000, 189 medicamentos genéricos de 15 laboratórios diferentes já haviam sido registrados. Os 84 fármacos (vendidos em farmácias) representavam as categorias: antibióticos, penicínicos, anti-hipertensivos, anti-infecciosos, antimicóticos, antiulcerosos, expectorantes, analgésicos, entre outros.

Em janeiro de 2001, foi publicada a Resolução nº 10 em substituição à resolução nº 391. O objetivo foi dar maior agilidade ao processo de registro dos medicamentos genéricos e melhorar o fluxo das análises. A norma agregou informações, revisou pontos de resolução original e preencheu lacunas, como a regularização do registro de genéricos importados. (BRASIL, 2007a).

O medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (ANVISA, 2001; ANVISA, 2002). Existem hoje em comercialização no país 18 mil apresentações de medicamentos incluindo os de referência, genéricos e similares. Desse total, 70% são similares. Mas o tempo dos medicamentos similares tem seus dias contados. Até 2009 todos os similares que estão no mercado serão submetidos obrigatoriamente em centros habilitados credenciados pela ANVISA, ao teste de equivalência farmacêutica. Esse teste, realizado *in vitro* serve para comprovar a qualidade farmacêutica da cópia que tem o mesmo princípio ativo, na mesma dosagem e forma farmacêutica do medicamento de referência. Até 2014 todos os similares terão passado pelo teste de biodisponibilidade relativa (BRASIL, 2004).

Os medicamentos fitoterápicos são obtidos empregando-se exclusivamente matérias primas ativas vegetais. São caracterizados atualmente, pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança são validadas através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou em ensaios clínicos de fase III. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais (ANVISA, 2004).

Medicamentos biofármacos - A biotecnologia é uma das áreas que integram os desenvolvimentos tecnológicos emergentes, concentrando um conjunto amplo de tecnologias com habilidades e potencialidades para geração de produtos, processos e serviços, a partir da utilização, alteração controlada e a otimização de organismos vivos ou de suas partes, incluindo células e moléculas, com elevada agregação de valor (BRASIL, 2007b). Em 2007, o governo federal investirá R\$ 4,6 bilhões na política de medicamentos de Sistema Único de Saúde (SUS). Deste total, mais de R\$ 400 milhões serão aplicados na aquisição de medicamentos biotecnológicos – aqueles cuja fabricação passou por algum processo que utiliza organismos vivos ou matéria-prima derivada da natureza ou do próprio homem (BRASIL, 2007c). Os R\$ 400 milhões de investimentos do governo federal nos chamados biofármacos (medicamentos biotecnológicos) serão utilizados na aquisição de medicamentos como a anfotericina (para o tratamento de aids e leishmaniose, por exemplo); complexo protrombínico (hemoderivado, ou seja, derivado do sangue); concentrado de fator VII, VIII e IX (hemoderivados); estreptomicina (antibióticos); insulina humana (para diabetes); rifampicina (antibiótico e também indicado para o tratamento de tuberculose) e tuberculina (usada no diagnóstico da tuberculose) (BRASIL, 2007c).

Medicamento Oficial é aquele preparado totalmente numa farmácia, segundo as indicações de uma farmacopéia, destinado a ser dispensado por essa farmácia ou oficinas a um doente determinado (ANVISA, 2000).

Medicamento Magistral, objeto do nosso estudo, trata-se de formulações extemporâneas, preparadas para um paciente, mediante receita médica e para um tempo de tratamento específico e deve ser preparado em farmácias magistrais ou de manipulação(ANVISA, 2006).

### **2.3-FARMÁCIA MAGISTRAL**

A Farmácia Magistral é um estabelecimento de fórmulas magistrais e oficinais, de comércio de fármacos, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo dispensação e atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra atividade de assistência médica (ANVISA, 2000).

As boticas (nome dado às primeiras farmácias do Brasil) só foram autorizadas, como comércio, em 1640. O primeiro farmacêutico que a História retrata foi o Padre José de Anchieta, um estudioso sobre plantas, fármacos e toxicidade dos alimentos que aliava seus conhecimentos aos meios de cura dos pajés. Entre os séculos XVII e XVIII, o profissional farmacêutico era aquele que manipulava medicamentos de acordo com as

Farmacopéias e as prescrições médicas. As farmácias chegavam a ser verdadeiro Centro Cultural. Era nas boticas que a sociedade se reunia para discutir política, literatura, música, etc.

Com a fundação das primeiras faculdades de farmácia (1839-1898), o boticário foi lentamente sendo substituído pelo farmacêutico e a Botica originou dois novos tipos de estabelecimentos: A farmácia e o laboratório Industrial farmacêutico (BARROS, 1995). Até a década de 30, a indústria nacional de medicamentos se fazia presente no cenário brasileiro, sendo que estas unidades de produção eram em sua maioria de reduzidas dimensões e tinham uma origem familiar. Esta indústria baseava-se no emprego de matérias primas de origem vegetal e mineral, apresentando condições adequadas ao suprimento do mercado existente, naquela época, bastante reduzido. Embora a produção de medicamentos satisfizesse o mercado, é imperioso ressaltar que isto se deve ao fato de que grande parte da população não tinha acesso aos serviços de saúde (BARROS, 1995). Entretanto, com o advento da industrialização, com a introdução bastante rápida dos antibióticos e produtos de síntese no campo da terapêutica e com a abertura de nossa economia ao capital estrangeiro, esta indústria nacional emergente foi totalmente absorvida pelos oligopólios internacionais do medicamento (FRENKEEL, 1978; GIOVANNI, 1980, BERMUDEZ, 1995). Embora se considere que o auge da indústria farmacêutica no Brasil tenha ocorrido na década de 30, deve ficar claro que o desenvolvimento se deu sem a necessária infra-estrutura da indústria química, nem se procedeu a verticalização da produção, como foi o modelo seguido pelas empresas transnacionais (BERMUDEZ, 1995). O rápido processo da desnacionalização pode ser caracterizado como consequência direta da rápida evolução tecnológica, da dificuldade de competição frente ao aumento do mercado interno, da ausência de uma indústria química nacional de base e da adoção de políticas econômicas totalmente desvinculadas dos interesses da maioria do povo brasileiras e nitidamente favorecedoras da manutenção da lucrativa "indústria da doença" (FRENKEL, 1978). A década anterior a 60 foi marcada por dois instrumentos da política econômica que contribuíram decisivamente no processo de desnacionalização da indústria farmacêutica e na promoção de uma maior dependência nacional na produção de insumos (BERMUDEZ, 1995; VAITSMAN, 1991). E assim, em 1996 o parecer 287 do Conselho Federal de Educação, considerou a farmácia pública como um "um artesanato técnico em involução", relegando seu papel a um estabelecimento puramente comercial e onde o ato de dispensar medicamentos passou a ser considerado apenas como um dos elos do repasse de medicamentos industrializados, contrariando os critérios básicos de atenção à saúde e os interesses da população.

Atualmente, farmácia onde se manipulam medicamentos é chamada de Farmácia de manipulação e o estabelecimento que apenas dispensa e fraciona o medicamento

industrializado é chamado de farmácia. A farmácia de manipulação tem um importante papel na comunidade, produzindo medicamentos personalizados, na quantidade exata para o tratamento (uso racional), ajuste de dosagem de acordo com as necessidades individuais de cada paciente (idade, peso), personalização da terapêutica, manipulação de medicamentos de uso consagrado e que foram retirados do mercado, facilidade de administração, permitindo assim a escolha da forma farmacêutica e associação de princípios ativos compatíveis, não repetição da receita sem autorização médica, atendimento farmacêutico personalizado, e, via de regra, sendo um medicamento mais barato que o industrializado (FERREIRA, 2000).

O produto Magistral também apresenta desvantagens. Entre elas, temos o prazo de validade curto e dificuldades na obtenção de produtos estáveis. Quando se trata, no entanto, do medicamento manipulado, para o qual não existe uma padronização com relação ao excipiente utilizado entre as farmácias, ou trabalhos relativos à estabilidade de uma série de fármacos associados como é o caso das associações utilizadas no tratamento de doenças reumatológicas, existe toda uma preocupação relacionada ao efeito terapêutico desses medicamentos. Da mesma forma, acontece quando se trata da manipulação de medicamentos utilizando fármacos de baixo índice terapêutico, sendo este um dos temas que acelerou a modificação da legislação, de modo a garantir ainda mais a segurança na preparação dos medicamentos manipulados.

## **2.4-LEGISLAÇÃO**

Inicialmente, como resultado do grande crescimento do setor magistral, foi publicada a Resolução RDC 33/00, que tratou da implementação das Boas Práticas de Fabricação em Farmácias. Em virtude da morte de uma criança de 12 anos em Brasília (DF), que recebera cloridrato de clonidina manipulada, além da ocorrência de notificações associadas a medicamentos manipulados, a ANVISA determinou, como medida preventiva, a proibição temporária da manipulação de 21 medicamentos (Ácido valpróico, Aminofilina, Carbamazepina, Ciclosporina, Clindamicina, Clonidina, Clozapina, Digoxina, Disopiramida, Fenitoína, Lítio, Isotretinoína, Minoxidil, Oxcarbazepina, Prazosin, Primidona,, Procainamida, Quinidina, Teofilina, Verapamil, Warfarina) por meio da RE nº 1.621/2003, e sua posterior atualização pela RE nº 1.638/2003 referente à suspensão, como medida de interesse sanitário, da manipulação de produtos contendo substâncias de baixo índice terapêutico, mas que permitiu a manipulação de medicamentos tópicos e soluções orais. Em 22 de dezembro de 2003, foi publicada a Resolução - RDC nº 354, de 18 de dezembro de 2003, esta revogou a RE nº1.638, permitindo a manipulação de produtos farmacêuticos, em todas as formas farmacêuticas de uso interno, que continham substâncias de baixo índice terapêutico, desde que os estabelecimentos farmacêuticos cumprissem as condições específicas desta resolução. As condições eram

as seguintes: observação dos padrões técnicos mínimos referentes às Boas Práticas de Manipulação de substâncias de baixo índice terapêutico; atendimento ao padrão mínimo para a prescrição médica; cientificação pelo médico ao paciente, ou ao responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento, que deveria ser formalizada por meio de assinatura do termo de consentimento informado; dispensação acompanhada de documento com padrão mínimo para informações ao paciente; dispensação mediante assistência farmacêutica. A adoção dos novos critérios para a manipulação, dispostos na RDC nº 354/03, poderia contornar os potenciais pontos críticos na manipulação de medicamentos sólidos orais, tais como os processos de controle de qualidade da matéria-prima, pesagem, mistura, manipulação de semi-acabados e encapsulamento, os quais podem representar distorções quanto ao peso médio, uniformidade de conteúdo, teor e processo de dissolução, podendo acarretar inefetividade terapêutica ou efeitos de toxicidade. Dessa forma, as farmácias só poderiam manipular medicamentos de baixo índice terapêutico adequando-se à nova legislação, visando ao acesso seguro e racional desses medicamentos. No entanto o problema relacionado à utilização de excipientes diferentes e de diferentes fabricantes pode proporcionar grandes diferenças em relação à biodisponibilidade destes medicamentos, podendo vir a causar grandes prejuízos para o paciente.

Em seguida, foi publicada a Consulta Pública nº. 31, de 15 de abril de 2005, que trata do regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos para uso humano em farmácias. Como resultado desta, foi aprovada a RDC nº. 214. Nela, uma nova exigência foi estabelecido, que trata do monitoramento do processo de manipulação de formas farmacêuticas de uso interno, devendo ser realizada uma análise completa da formulação manipulada. Assim, devem ser realizados, no mínimo, os seguintes ensaios, de acordo com a Farmacopéia Brasileira ou outro Compendio Oficial reconhecido pela ANVISA, em todas as fórmulas manipuladas:

<b>Formas Farmacêuticas</b>	<b>Ensaios</b>
Sólidas	Descrição, aspecto, caracteres organolépticos, peso médio. Devem ser calculados o desvio padrão e o coeficiente de variação em relação ao peso médio.
Semi-sólidas	Descrição, aspecto, caracteres organolépticos, pH (quando aplicável), peso.
Líquidas não-estéreis	Descrição, aspecto, caracteres organolépticos, pH, peso ou volume antes do envase.

Os resultados dos ensaios devem ser registrados na ordem de manipulação, junto com as demais informações do medicamento manipulado. O farmacêutico deve avaliar os

resultados, aprovando ou não o medicamento para dispensação. Além desse processo de monitoramento, devem ser realizadas análises de teor e uniformidade do conteúdo de, pelo menos um diluído preparado, trimestralmente. Devem ser realizadas análises de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, de fórmulas cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a vinte e cinco miligramas. As análises, tanto do diluído quanto da fórmula, devem ser realizadas em laboratório analítico próprio ou terceirizado (preferencialmente da Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde - REBLAS). No mais, as amostras a serem analisadas devem contemplar diferentes manipuladores, fármacos e dosagens/ concentrações, sendo adotado sistema de rodízio. Deste modo, deve ser estabelecido, em procedimento operacional, toda a metodologia para a execução do monitoramento do processo magistral, e os resultados de todas as análises devem ser registrados e arquivados no estabelecimento à disposição da Autoridade Sanitária, por, no mínimo, 2 (dois) anos.

## **2.5. REUMATOLOGIA**

Neste mesmo caminho de discussões relacionadas à manipulação de medicamentos, está uma das grandes vantagens da farmácia magistral que é justamente a manipulação de associação de ativos numa mesma forma farmacêutica, seja ela sólida, líquida ou semi-sólida. Dessa forma, devido ao crescimento do setor, aliado à pouca literatura específica para realização de determinadas associações de ativos, pode-se incorrer em problemas dos mais diversos, chegando-se, por vezes, à ineficácia do medicamento devido às possíveis interações fármaco-fármaco e também fármaco-excipiente. É este o caso dos medicamentos manipulados utilizados no tratamento de doenças reumatológicas.

Seguindo um conceito amplo, podem-se considerar as doenças reumatológicas como um conjunto de enfermidades, a maioria de causa desconhecida, às vezes traumática, caracterizada fundamentalmente por dor e pela localização nas articulações, no tecido conjuntivo subcutâneo ou intersticial, nos órgãos do aparelho locomotor, nas aponeuroses, tendões, bolsas serosas, panículo adiposo, músculos e nos nervos periféricos, somáticos e vegetativos (HOULI, 1973).

As doenças reumatológicas só perdem em número de pessoas para as doenças cardiovasculares. Nos Estados Unidos, mais de 30 milhões de pessoas encontram-se afetadas. Sabe-se, ainda, que a cada ano, tais moléstias somam cerca de 250.000 novas vítimas. No Brasil, estimava-se a existência de aproximadamente 8.000.000 de reumáticos (KOROLKOVAS, 1988).

É difícil sugerir uma boa classificação para as doenças reumáticas. Nenhuma classificação é completa, já que a causa é freqüentemente desconhecida ou mal definida,

havendo muita "sobreposição" dos fatores clínicos radiológicos e imunológicos entre as diversas condições (GOLDING, 2001).

Dentre as doenças associadas a reumatologia, podemos destacar a artrite reumatóide, osteoartrite, febre reumática, gota, lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia. A artrite reumatóide (AR) é uma doença multissistêmica crônica, auto-imune, de etiologias desconhecidas, que se manifesta primariamente por artrite inflamatória. A característica típica da AR é sinovite inflamatória persistente, que geralmente acomete as articulações periféricas em distribuição simétrica. O potencial da inflamação sinovial pode causar lesão das cartilagens e erosão óssea, com alterações subseqüentes na integridade articular, é a marca da doença (WEINBLATT, 2001; LIPSKI, 1998).

Epidemiologicamente pode-se dizer que essa doença afeta todos os grupos etários, inclusive as crianças. As mulheres são atingidas três vezes mais que homens, numa relação de 3:1, sendo sua incidência maior na faixa etária entre 40-70 anos, aumentando com a idade (HOULI, 1973).

De modo geral, a AR atinge grandes e pequenas articulações em associação com manifestações sistêmicas como rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Quando envolve outros órgãos, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida em 5 a 10 anos (LAURINDO, 2002). Com a progressão da doença, os pacientes com AR desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades diárias e profissionais, gerando impacto econômico significativo para o paciente e para a sociedade (HOULI, 1973).

O diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos, devendo ocorrer o mais rápido possível para início imediato do tratamento, buscando o controle da doença e a prevenção das incapacidades funcionais e lesão articular irreversível. Os objetivos principais dos pacientes com AR em tratamento são: prevenir ou controlar a lesão articular, prevenir a perda de função e diminuir a dor, tentando maximizar a qualidade de vida (LAURINDO, 2002). A terapêutica medicamentosa do paciente varia de acordo com o estágio da doença, sua atividade e gravidade, devendo ser mais agressivo o tratamento quanto mais agressiva for a doença (ACR, 1988).

## **2.6- FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS REUMATOLÓGICAS**

Atualmente, as doenças reumáticas vêm sendo tratadas por meio de associações de fármacos de diversas classes terapêuticas. Dentre eles, podemos destacar ciclobenzaprina, hidroxicloroquina, meloxicam, diacereína e prednisona.

### **2.6.1. Ciclobenzaprina**

A Ciclobenzaprina, um pó branco e cristalino, que funde a cerca de 217°C; pK 8,47, livremente solúvel em água e álcool, corresponde a 3-(5H-dibenzo[a,b]ciclohepteno-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina, podendo ser sintetizada pela adição de Grignard de cloreto de  $\alpha$ -dimetilaminopropilmagnésio a 10,11-diidro5H-dibenzo[a,d]ciclo-heptano-5-ona, seguido pela eliminação de água do carbinol terciário resultante (CONSTANZER, 1995; KOROLKOVAS, 2004; GENNARO, 2004). Tem sido usada como relaxante muscular há mais de 30 anos, apesar de ter sido inicialmente produzida e testada clinicamente para atividade antidepressiva na dose de 75-250 mg/dia, por ser antagonista da reserpina, potencializar a norepinefrina, ter efeito anticolinérgico periférico e central (SPILLER, 1995). A ação primária no sistema nervoso central a nível cerebral define seu mecanismo. Atua no tronco encefálico e na medula espinhal diminuindo a atividade dos neurônios motores alfa e gama com conseqüente relaxamento muscular, parecendo exercer efeito antagônico nos receptores 5-HT<sub>2</sub> (KOROLKOVAS, 2004; TOTH, 2004; GENNARO, 2004).

Efeitos colaterais freqüentes incluem sedação, boca seca e tontura, fraqueza, fadiga, insônia, gosto ruim e outras parestesias. Visão borrada, taquicardia, náusea e dispepsia são menos freqüentes. Raramente pode haver cefaléia, nervosismo, confusão, desorientação, tremores, ataxia, depressão ou euforia, alucinações, dispnéia, sudorese, constipação, dificuldade urinária e retenção, disartria e várias reações alérgicas (p. ex., erupção cutânea, urticária e edema facial). É contra-indicado em glaucoma de ângulo fechado, quando há hipertrofia prostática, após infarto do miocárdio ou durante insuficiência cardíaca congestiva (ICC), distúrbios de condução, taquiarritmias e tireotoxicose. (GENNARO, 2004)

### **2.6.2. Hidroxicloroquina**

A hidroxicloroquina (HCQ), é uma 4-aminoquinolona derivada da beta hidroxilação da cloroquina. Caracterizada como um pó branco, cristalino, inodoro, livremente solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool, clorofórmio e éter, ela é rapidamente e quase completamente absorvida no trato gastro-intestinal, quando administrada via oral (MARTINDALE, 1996; KATZUNG, 2003). Os anti-maláricos têm sido utilizados no tratamento de doenças reumáticas desde a década de 50. Em 1951, surgiram os primeiros relatos da sua utilização no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Desde então, agentes como o fosfato de cloroquina e o sulfato de hidroxicloroquina vem sendo usado no controle desta doença (NORD, 2004). O mecanismo de ação da cloroquina e da hidroxicloroquina nos distúrbios reumáticos ainda não foi totalmente esclarecido. Esses fármacos suprimem a responsividade dos linfócitos T a mitógenos, diminuem a quimiotaxia dos leucócitos, estabilizam as membranas lisossomais, inibem a

síntese de DNA e de RNA e captam radicais livres, podendo um ou mais desses efeitos serem relevantes. (KATZUNG, 2003). A HCQ geralmente é administrada a pacientes com artrite reumatóide que não respondem satisfatoriamente aos salicilatos e AINES, porém não deve ser utilizada na artrite psoriática, devido ao possível desenvolvimento de dermatite esfoliativa. (KATZUNG, 2003). Apesar de toda segurança, a hidroxicloroquina tem potencial de causar sérias toxicidade, porém em menor grau que a cloroquina. Relatos na literatura geralmente tem focado retinotoxicidade como complicação conhecida, além de neurotoxicidade e cardiotoxicidade, sendo estas menos freqüentes. A literatura indica que cardiotoxicidade por antimaláricos pode ser de particular importância em pacientes com LES, aumentando o risco cardíaco devido a doenças cardíaca primárias e aceleração de aterosclerose (NORD, 2004; GOODMAN, 2003).

### **2.6.3. Diacereína**

A diacereína, ( $C_{19}H_{12}O_8$ ) uma antraquinona, é completamente metabolizada em animais e humanos em reína, seu metabólito ativo, que inibe a migração dos leucócitos para os tecidos inflamados, reduz a produção de ânion superóxido de neutrófilos humanos, aumentando a síntese de hialuronidases (TAMURA, 1999; MARTINDALE, 1996; TAMURA, 2002). Estudos clínicos tem sugerido que a diacereína não tem efeito na biossíntese das prostaglandinas, porém é benéfica nos sintomas da osteoartrite e nos efeitos condroprotetores, como mostrado previamente em modelos animais. A diacereína também tem mostrado inibir a migração de leucócitos no tecido inflamado. A diacereína não possui efeito na ciclooxigenase, contudo os antiinflamatórios não esteróides (AINES), muitas vezes utilizados em associação, apresentam esse efeito (TAMURA, 1999). A diacereína trata os sintomas leves e manifestações da osteoartrite. Além do mais, há relatos do uso da diacereína e de seu metabólito ativo no tratamento e prevenção de doenças vasculares (GIANNELLINI, 2005).

Em recentes relatos, dois mecanismos de ação foram validados para a diacereína: 1º) inibição in vitro da interleucina-1 (IL-1) sintética, envolvendo principalmente a destruição da cartilagem e 2º) sua atividade na síntese de proteoglicanos e ácido hialurônico, o principal componente das cartilagens (GIANNELLINI, 2005).

### **2.6.4. Meloxicam**

O meloxicam (MEL) (4-hidroxi-2-metil-N(5-metil-2-tiazol)-2-H-1,2benzotiazine-3-carboxamida-1,1-dioxido) ( $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ ) é um fármaco antiinflamatória não-esteroidal da classe enolcarboxamida, que se liga às proteínas do plasma mais que 99,5%, praticamente insolúvel em água, possui meia-vida sérica terminal de 20 horas, sendo convertido em metabólitos inativos (NEMUTLU, 2003; NAIDU, 2004; KATZUNG, 2003). Estudos farmacocinéticos em dose única em voluntários saudáveis têm mostrado que o

meloxicam possui absorção prolongada depois de uma administração oral, portanto as altas concentrações iniciais do fármaco são adequadas para uma dose diária (DASANDI, 2002; ZAWILLA, 2003). O meloxicam é usado no tratamento da artrite reumatóide, osteoartrite e outras doenças. É um potente inibidor da ciclooxigenase (COX) e vários modelos mostram preferência e seletividade pela isoenzima COX-2. Também foi considerado um potente inibidor da biosíntese *in vitro* e *in vivo* da prostaglandina E<sub>2</sub> (NAIDU, 2004; VELPANDIAN, 2000; MARTINDALE, 1996). Embora não haja ainda nenhuma conclusão definitiva, existem algumas indicações de que, em doses de 7,5-15 mg/d, o meloxicam é levemente menos ulcerogênico do que o piroxicam, o diclofenaco ou a nabumetona (KATZUNG, 2003). São necessários estudos clínicos adicionais, bem como uma experiência clínica adquirida após comercialização do fármaco, para determinar se os benefícios em curto prazo atualmente relatados na supressão das respostas inflamatórias sem complicações gastrointestinais são acompanhados de eficácia em longo prazo sem toxicidade (GOODMAN, 2003).

#### **2.6.5. Prednisona**

A prednisona, 17,21-diidróxi-pregna-1,4-dieno-3,11,20-triona (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>) (Fig. 4), um pó cristalino branco ou quase branco e inodoro, praticamente insolúvel ou muito ligeiramente solúvel em água; solúvel em álcool e clorofórmio; ligeiramente solúvel em dioxano e em álcool metílico, sobre fusão a cerca de 235°C com alguma decomposição (MARTINDALE, 1996). Esse fármaco, um glicocorticóide, é obtido a partir da cortisona por um processo microbiológico que utiliza *Corynebacterium simplex*, que desidrogena seletivamente o cortisol nas posições 1 e 2. O metabólito da prednisona, a prednisolona é a forma ativa do fármaco (GENNARO, 2004). Os glicocorticóides, tanto os sintéticos como os naturais, possuem propriedades anti-inflamatórias e imunossupressivas (FRERICHS, 2004). Alguns especialistas só recomendam os glicocorticóides como agentes temporizadores para doenças progressivas que não respondem aos tratamentos de primeira linha, como fisioterapia e antiinflamatórios não-esteróides, caso em que os glicocorticóides proporcionam alívio assim como outros fármacos anti-reumáticos de ação mais lenta (GOODMAN, 2003).

#### **2.7. ANÁLISE TÉRMICA**

O termo análise térmica refere-se a um grupo de técnicas nas quais uma propriedade física de uma substância e/ou de seus produtos de reação são medidos em função do tempo ou da temperatura, enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura (WENDLANT, 1986). A termogravimetria/ termogravimetria derivada (TG/DTG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) são as técnicas termoanalíticas mais difundidas e empregadas para o desenvolvimento

de diferentes estudos e com aplicações variadas (OZAWA, 2000). No entanto, além destas, outras técnicas podem ser utilizadas para medidas das propriedades físicas das substâncias, como pode ser observado na tabela abaixo:

**Tabela I**-Propriedades físicas medidas em análise térmica, técnica derivada e abreviaturas (GIOLITO, 1980)

Propriedade Física	Técnica(s) Derivada(s)	Abreviatura
<b>Massa</b>	Termogravimetria	<b>TG</b>
	Determinação isobárica de variação de massa	
	Detecção de gás desprendido	
	Análise de gás desprendido	
	Análise térmica por radioemanação	EGD
	Análise por produção térmica de partículas	EGA
<b>Temperatura</b>	Determinação da curva de aquecimento	
	Análise Termia diferencial	<b>DTA</b>
<b>Entalpia</b>	Calorimetria Exploratória Diferencial	<b>DSC</b>
Dimensões	Termodilatometria	TD
Características mecânicas	Análise Termomecânica	TMA
	Termomecanometria Dinâmica	DMA
Características acústicas	Termossonimetria e Termoacústica	TS
Características ópticas	Termoptometria	
Características elétricas	Termoeletrometria	
Características magnéticas	Termomagnetometria	TM

A análise térmica diferencial (DTA), é uma técnica em que a diferença de temperatura ( $\Delta T$ ) entre a substância e o material de referência (termicamente inerte) é medida em função da temperatura, enquanto a substância e o material são submetidos a um programa controlado de temperatura (WENDLANT, 1986). As variações de temperatura na amostra são devidas às transições entálpicas ou reações, conhecidas como endotérmica ou exotérmicas. A curva DTA representa os registros de  $\Delta T$  em função da temperatura (T) ou do Tempo (t), de modo que os eventos são apresentados na forma de picos (WENDLANT, 1986). Os picos ascendentes caracterizam os eventos do tipo exotérmicos, enquanto os descendentes, os endotérmicos. As áreas sob os picos estão relacionadas com as energias envolvidas nas reações ocorridas durante o ensaio térmico. As alterações de temperatura da amostra são decorrentes de transformações de

fase, reações no estado sólido, decomposições, reações de superfície com certos gases e transições de segunda ordem (PITÓCIO-FILHO, 2000).

O caráter inter e multidisciplinar dessas técnicas têm despertado o interesse dos pesquisadores e tecnólogos das mais diversas áreas da ciência aplicada (HAINES, 1995; HARDY, 1992). No campo das Ciências Farmacêuticas, as técnicas termoanalíticas vem sendo utilizadas nos últimos 30 anos e o crescente interesse é evidenciado pela publicação do Livro "Pharmaceutical Thermal Analysis" em 1989 (FORD, 1989); pelo volume 248 de 1995 do periódico *Thermochimia Acta* com Artigos dedicados, exclusivamente as aplicações farmacêuticas, pelos artigos de revisão publicados em 1998 por Giron e também pelo artigo de revisão sobre análise térmica publicado no *Analytical Chemistry* no mês de julho de 1998 e 2000 (DOLLIMORE, 1998; DOLLIMORE, 2000), nos quais menciona-se o crescente número de artigos publicados nos últimos dois anos, assim como a grande atenção dedicada pela indústria farmacêutica para a aplicação das técnicas de análise térmica. Assim, atualmente, os métodos termoanalíticos, especialmente DTA, DSC, TG, Infravermelho e espectrofotometria de massa, têm solucionado vários problemas científicos e industriais no campo farmacêutico. Estas técnicas tem sido empregadas na determinação da pureza de matérias primas (MACEDO, 2000), no estudo de decomposição e polimorfismo (COSTA, 2002), estudo de cristalinidade de produtos liofilizados (CLÁS, 1999), estudo de transição vítrea das misturas eutéticas, estudos de estabilidade de Fármacos incluindo estabilidade em matrizes biológicas (HARTMANN, 1998); determinação de parâmetros cinéticos de preparações farmacêuticas (ARAÚJO, 2003); determinação da compatibilidade fármaco-excipiente (WESOLOWSKI, 1992; MACÊDO, 2002), além do estudo da compatibilidade fármaco-excipiente de formas semi-sólidas (MACÊDO, 2001).

## **2.8. MÉTODOS DE QUANTIFICAÇÃO**

### **Métodos Cromatográficos**

Os termos "cromatografia" e "métodos cromatográficos" foram utilizados pela primeira vez em 1906 por Michael S. Tswett , no entanto, o impacto desses métodos na ciência só foi atestado pelo Prêmio Nobel de 1952, concedido a A.J.P. Martin por suas contribuições nesse campo, antecipando o surgimento de dois tipos de cromatografia: a gasosa e a líquida de alta eficiência (CG e CLAE) (CIOLA, 1998). A partir daí, nos últimos 50 anos, a cromatografia vem ocupando um lugar de destaque no meio científico. Isso se deve não somente ao desenvolvimento de vários novos tipos de técnicas cromatográficas, mas também a sua facilidade de efetuar separações, identificação e quantificação de espécies químicas (SKOOG, 2002), por si mesma ou em conjunto com outras técnicas instrumentais de análise, como, por exemplo, a espectrofotometria ou a espectrometria de massas (ABREU, 2003).

Atualmente, a CLAE é a técnica de separação mais utilizada, devido à fácil adaptação para determinações quantitativas precisas, sua adequação à separação de espécies não-voláteis ou termicamente frágeis e, acima de tudo, sua ampla aplicabilidade não só na área bioanalítica, mas também em outras áreas afins como análise de alimentos, fitoterápicos, toxicológicos, forense, de íons inorgânicos, proteoma e genoma. A CLAE (Figura 1) é uma técnica de separação automatizada composta por um conjunto de equipamentos especiais:

1. reservatório contendo fase móvel;
2. sistema de bombeamento de alta pressão (bombas);
3. injetor de amostras;
4. sistema analítico – coluna cromatográfica encerrada em um forno;
5. sistema de detecção;
6. sistema de registro e análise dos dados.

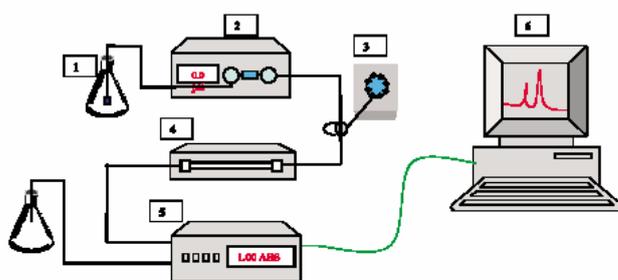


Figura 1: Representação esquemática de um sistema de CLAE. (BRASIL, 2002).

A cromatografia é um método físico-químico de separação dos componentes de uma mistura que encontra aplicação em todos os ramos da ciência. Os componentes da amostra a serem separados se distribuem entre duas fases, que estão em contato íntimo, uma estacionária, geralmente de grande área, enquanto a outra, a fase móvel, move-se através da primeira. Como consequência dessa mobilidade, os componentes da amostra se separam em bandas ou zonas discretas que podem ser analisadas qualitativa e/ou quantitativamente (CIOLA, 1998; NETO, 2003; SKOOG, 2002).

A determinação de fármacos em matrizes biológicas pode ser realizada por meio de diversas metodologias de quantificação direta e indireta, havendo, no entanto, diferenças na sensibilidade e especificidade nos níveis de concentração mínimos destes para sua determinação em cada matriz. Novas metodologias desenvolvidas para esse fim têm conseguido aumentar a sensibilidade e rapidez de quantificação de fármacos, sendo a cromatografia líquida com detecção ultravioleta a técnica mais descrita na atualidade. No entanto, outras metodologias como a utilização da CLAE acoplada ao espectrômetro de massa seqüencial (CL-EM-EM) tem aumentando progressivamente, sobretudo para estudos bioanalíticos. Isso se deve ao fato de essa técnica apresentar alta sensibilidade, precisão, exatidão e rapidez (GONÇALVES, 2006).



# OBJETIVOS

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

O presente trabalho teve como objetivo avaliar, sob diferentes aspectos, a qualidade da associação de fármacos manipulados em farmácias magistrais, utilizados no Tratamento de Doenças Reumatológicas.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Abordar preços, associações e validade de medicamentos manipulados utilizados no tratamento de doenças reumatológicas;
- Desenvolver e validar metodologia analítica para doseamento simultâneo de quatro fármacos por CLAE;
- Caracterizar termicamente as misturas binárias, ternárias e quaternárias da ciclobenzaprina, prednisona, diacereína, hidroxiclороquina e meloxicam, através da análise térmica diferencial (DTA) e analisar, através da espectrometria no infravermelho e da CLAE, os fármacos isolados e as referidas misturas antes e após aquecimento controlado;
- Analisar medicamentos adquiridos no mercado contendo associação de fármacos para uso no tratamento de doenças reumatológicas;
- Realizar estudo de estabilidade acelerada e á longa duração das formulações em estudo;
- Desenvolver metodologia analítica para doseamento seletivo do meloxicam em fluidos biológicos;
- Realizar estudo piloto de biodisponibilidade do meloxicam administrado em 06 voluntários sadios utilizando cápsulas manipuladas e o Movatec® comprimido referência.

**Para facilitar o entendimento deste trabalho, sugerimos após os objetivos, prosseguir da seguinte forma:**

- ANEXO I, ANEXO II e ANEXO III (Artigos 1, 2 e 3 que são os três trabalhos aceitos para publicação neste ano de 2007);
- CAPÍTULO IV (Artigo 4)
- CAPÍTULO V (Artigo 5)
- CAPÍTULO VI (Artigo 6)
- CAPÍTULO VII (Artigo 7)
- ANEXO IV E V (Protocolo Clínico e Relatório da etapa estatística)
- CAPÍTULO VIII (Artigo 8)
- CAPÍTULO VIII (Conclusões)



# **ARTIGO 04**

## **ESTABILIDADE DE MISTURAS DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS REUMATOLÓGICAS**

Para iniciar este trabalho, foi realizada uma pesquisa em Farmácias magistrais do Recife, com o intuito de selecionar os ativos e, principalmente, as associações comumente manipuladas, para utilização no tratamento de doenças reumatológicas.

Dentre elas, encontra-se a associação de sulfato de glucosamina 1500mg e Sulfato de condroitina 1200mg, misturas contendo Hidroxicloroquina ou cloroquina associadas á prednisona ou prednisolona e a outros antiinflamatórios como o meloxicam, piroxicam ou tenoxicam. A essas associações também foi encontrado, em alguns casos, a utilização de um relaxante muscular. O metotrexato bem como a sulfassalassina, via de regra, não são prescritos associados. Já a diacereína, princípio ativo do artrodar®, foi dispensada tanto associada, quanto como fármaco isolado.

Como nosso intuito foi estudar justamente a formulação que continha a associação de princípios ativos das mais variadas classes terapêuticas, foi escolhido como objeto de estudo uma formulação base em alta e baixa concentração:

Hidroxicloroquina 200mg	
Prednisona 5mg	
Meloxicam 7,5mg	F1
Ciclobenzaprina 10mg	
Diacereína 50mg	

Hidroxicloroquina 400mg	
Prednisona 20mg	
Meloxicam 15mg	F2
Ciclobenzaprina 20mg	
Diacereína 50mg	

Uma vez selecionada a formulação objeto de estudo, a primeira parte do trabalho foi desenvolver metodologia analítica para doseamento destes fármacos. O ideal, por uma questão de tempo e custo, seria desenvolver uma única metodologia para todos eles. O anexo III refere-se ao artigo 3 intitulado "Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para doseamento simultâneo de quatro fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas", que são a prednisona, meloxicam, ciclobenzaprina e diacereína. Tratou-se de um trabalho extenso. O problema relacionado à seletividade dos ativos só pôde ser resolvido utilizando o gradiente. A hidroxicloroquina, anti-reumático muito importante neste estudo, não faz parte de nossas considerações, pois não foi possível desenvolver metodologia para dosá-lo em virtude do alto custo do solvente (ácido heptanosulfônico) necessário para detecção no Ultravioleta (UV).

Diante da utilização de uma mistura tão variada de fármacos, e com o intuito de verificar possíveis interações entre eles, foi realizado o estudo de estabilidade dos ativos isolados, misturas binárias, ternárias e quaternárias, utilizando a análise térmica diferencial (DTA), além do estudo de estabilidade acelerada e em longa duração das duas formulações citadas, bem como formulações contendo cada ativo isolado, todos adquiridos em farmácias magistrais do Recife. É deste assunto de que trata o artigo 4.

“Estabilidade de misturas de fármacos e medicamentos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas”.

## **ESTABILIDADE DE MISTURAS DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS REUMATOLÓGICAS**

Leila B. Leal <sup>1</sup>, Danilo C. G. Bedor <sup>1</sup>, Maria de Cassia. T. Silva <sup>1</sup>, Lidiane P. Correia <sup>2</sup>, Rui O. Macedo <sup>2</sup>, Davi P. Santana <sup>1</sup>

- 1- NUDFAC - Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosméticos. Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.
- 2- LUDEM – Laboratórios Unificados de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos. Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

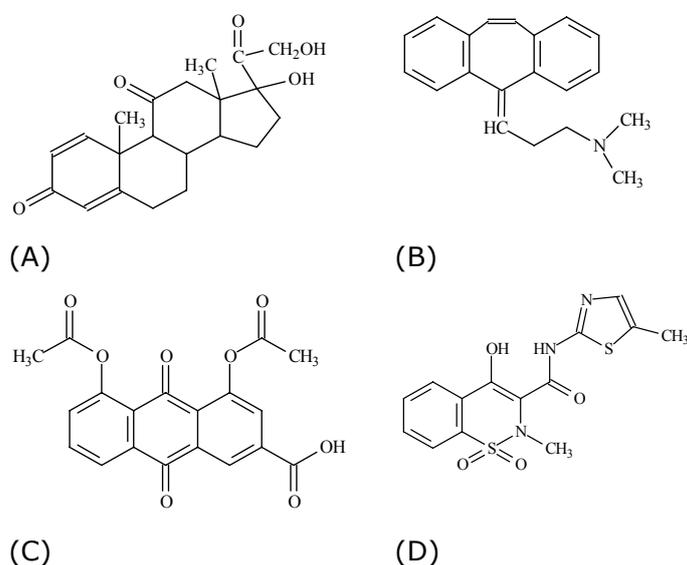
### **RESUMO**

Com os avanços da farmácia magistral e a manipulação cada vez maior de substâncias em diferentes concentrações e associações, surgiram questionamentos relacionados à estabilidade destes medicamentos que por sua vez, reflete diretamente no prazo de validade do mesmo. A manutenção da estabilidade, nesses casos, deve-se, principalmente, às possíveis interações fármaco-fármaco e/ou fármaco-excipiente. Devido a isso, atualmente, os métodos termoanalíticos, especialmente DTA, DSC, TG, infravermelho e espectrofotometria de massa, têm solucionado vários problemas científicos e industriais no campo farmacêutico, incluindo estudos de estabilidade de Fármacos, determinação da compatibilidade fármaco-excipiente, estabilidade em matrizes biológicas. Assim, este trabalho teve como objetivo estudar o efeito da associação de fármacos manipulados em farmácias magistrais, utilizados no tratamento de doenças reumatológicas. Em acordo com os resultados do DTA, há uma possível interação fármaco-fármaco, devido ao deslocamento dos picos dos fármacos quando associados para temperaturas menores, demonstrando a formação de misturas eutéticas, além da degradação observada nas misturas analisadas antes e após aquecimento. No entanto, o estudo de estabilidade acelerada e durante o tempo de uso (3 meses) realizados em formulações manipuladas contendo ciclobenzaprina, meloxicam, prednisona e diacereína isoladas e associadas demonstram que, no período de uso, em condições ambiente e temperatura de 40°C estas formulação não degradam mais que 4% para todos os ativos estudados.

### **INTRODUÇÃO**

A Farmácia Magistral é um estabelecimento de fórmulas magistrais e oficinais, do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo dispensação e atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra atividade de assistência médica (ANVISA, 2002). No Brasil, este setor apresentou um grande crescimento nos últimos anos devido ao preço mais baixo, à personalização do

medicamento e, principalmente, à associação de fármacos em uma mesma forma farmacêutica (FERREIRA, 2000). No entanto, dentre as suas desvantagens, encontra-se o curto prazo de validade que, por sua vez, está ligado a dificuldade na obtenção de produtos estáveis. Assim, neste sentido, encontram-se os medicamentos utilizados em doenças reumatológicas, para as quais são associados relaxante muscular, analgésico, anti-inflamatório, anti-artríticos, antimaláricos, entre outros. Dentre os fármacos mais prescritos em associação na reumatologia temos: ciclobenzaprina (C), Hidroxicloroquina (H), Prednisona (P) e o Meloxicam (M) (Figura 1), utilizados no tratamento sintomático e nas manifestações da osteoartrite (BORENSTEIN, 2000; CONSTANZER, 1995, GARCIA, 2000; JI, 2005; GIANNELLINI, 2005).



**Figura 1-** Estrutura química dos fármacos (A) prednisona, (B) ciclobenzaprina, (C) diacereína, (D) meloxicam.

Dentre os métodos utilizados para a caracterização de fármacos, encontram-se os métodos termoanalíticos. Estes permitem medir as mudanças de uma propriedade física ou química de um material, em consequência da temperatura. Mediante a análise térmica é possível avaliar as interações fármaco/fármacos, fármaco/excipientes, pureza, polimorfismo, além de prever a estabilidade de uma formulação (CHENG, 2000; HAINES, 1999). Dentre eles, os mais utilizados na análise de medicamento são: TG (Termogravimetria), DSC (Calorimetria Exploratória Diferencial) e DTA (Análise Térmica Diferencial).

A DTA pode ser definida como uma técnica em que a diferença de temperatura entre a substância e a referência é medida como função da temperatura, enquanto a substância e a referência são submetidas a um programa de temperatura controlada (OZAWA, 2000).

O objetivo deste estudo foi investigar, através da DTA, a estabilidade térmica da ciclobenzaprina (C), hidroxiclороquina (H), prednisona (P) e meloxicam (M) sozinhos, e associados em misturas binárias, ternárias e quaternárias, com e sem aquecimento, bem como a avaliação da estabilidade dos medicamentos contendo os referidos ativos isolados e associados entre eles.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

As matérias-primas Prednisona e Ciclobenzaprina foram obtidas da DEG – Importação de Produtos Químicos Ltda. e o Meloxicam e Hidroxiclороquina foram obtidos na GALENA, ambos fornecedores nacionais.

### **Análise Térmica**

Para o estudo de Análise Térmica Diferencial (DTA), as misturas foram preparadas na proporção 1:1. As curvas do DTA das matérias primas e das misturas binárias foram obtidas no equipamento modelo Shimadzu – DTA-50, sob atmosfera de Hélio, com fluxo de 50 mL/ min., obedecendo a uma razão de aquecimento de 10°C/min. até atingir 400°C, seguindo com 25°C/min. até atingir a temperatura final de 900°C. Foram utilizadas amostras de aproximadamente 8 mg em panela de alumina.

### **Espectrometria no Infravermelho**

O estudo de Espectrometria no Infravermelho foi realizado em duas etapas no equipamento modelo Bruker IFS 66 utilizando pastilhas de KBr. Na primeira etapa do estudo, os fármacos isolados e as misturas binárias, preparadas na proporção 1:1, foram submetidas ao IR. Na segunda etapa do estudo, os fármacos isolados e as misturas, preparadas à temperatura ambiente na proporção 1:1, foram aquecidas em mufla EDGCON 3P da EDG Equipamentos, com razão de aquecimento de 10°C/min. até atingir a temperatura desejada de (130°C), permanecendo nela por 5 minutos. Após resfriamento, os fármacos isolados e as misturas foram submetidos ao IR.

### **Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)**

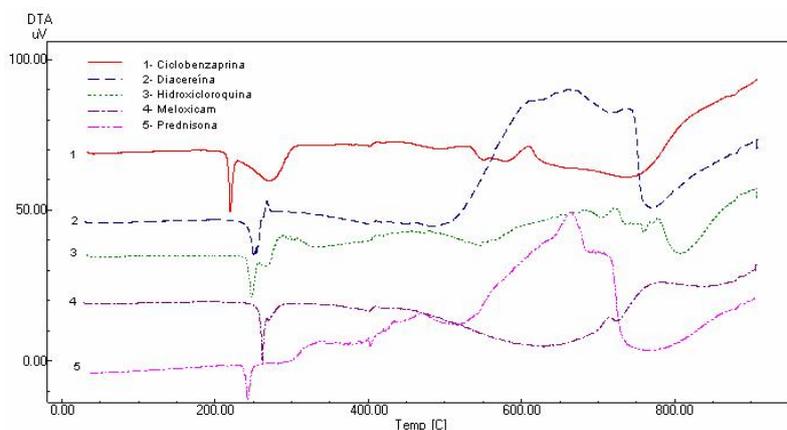
Empregou-se cromatografia em fase reversa com coluna Phenomenex Gemini® C 18 (150 x 4,6 mm), à temperatura de 30 °C e fase móvel constituída por mistura de tampão fosfato de sódio monobásico pH 3,00 e acetonitrila, a um fluxo de 2,0mL/ min e temperatura do forno 40°C. Os analitos foram detectados por UV a 230nm (LEAL, 2007).

### **Estudo de Estabilidade**

O estudo de estabilidade das formulações foi realizado segundo a RE nº 1 de 29 de julho de 2005. Ambos os estudos de estabilidade acelerada e de longa duração foram realizados por um período de três meses. Validade normalmente utilizada para medicamentos sólidos manipulados.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

As curvas de DTA dos fármacos isolados (C, D, H, M e P) (**Figura 2**) apresentaram fusão característica de processos endotérmicos. Os dados da **Tabela I** mostram os processos de fusão dos fármacos C, D, H, M e P em temperaturas de 219,62°C, 250,30°C, 247,41°C, 261,63°C e 242,50°C, respectivamente, as quais corroboram com os dados da literatura (THE MERCK INDEX, 2001).



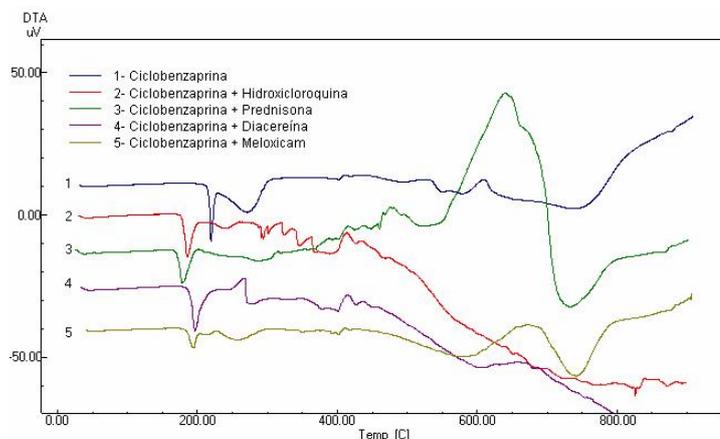
**Figura 2.** Curva DTA dos fármacos isolados (C, D, M, P, H).

**Tabela I.** Valores dos parâmetros das curvas de DTA das matérias-primas isoladas.

Amostra	Processo	Onset (°C)	Endset (°C)	Pico (°C)	$\Delta H$ (J/g)	Height (UV)
C	1º	216,45	224,08	219,62	-65,07	-18,06
D	1º	216,7	256,33	250,3	-164,34	-14,85
H	1º	242,23	253,94	247,41	-69,32	-12,43
M	1º	257,51	265,87	261,63	-40,25	-15,3
P	1º	238,03	247,12	242,5	-54,83	-11,37

Através das curvas de DTA das misturas binárias (C-M, C-P, C-H, C-D, P-D, P-M, P-H, D-M, D-H, M-H), ternárias (CPD, COM, CPH, CDM, CDH, CMH, PDM, PDH, PCM, DMH) e quaternárias (CPDM, CPDH, CDMH, CPMH, PDMH) (Figuras 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9), pôde-se observar que todas as misturas apresentam processo de fusão característico de misturas eutéticas com deslocamento significativo para temperaturas inferiores, podendo indicar uma incompatibilidade entre as misturas alterando sua estabilidade. Estes dados

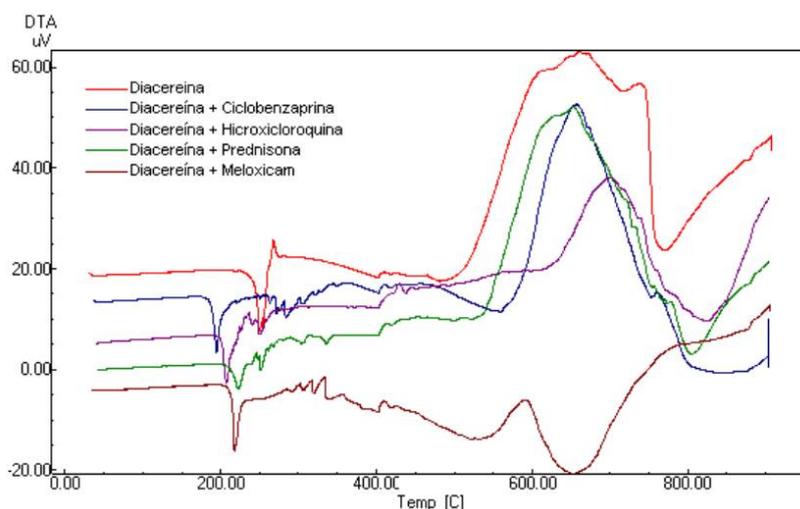
são mais bem evidenciados nas tabelas II à VIII, que mostram os parâmetros das curvas das misturas analisadas.



**Figura 3.** Curva DTA das misturas binárias com ciclobenzaprina.

**Tabela II** – Valores dos parâmetros das curvas de DTA das misturas binárias com ciclobenzaprina.

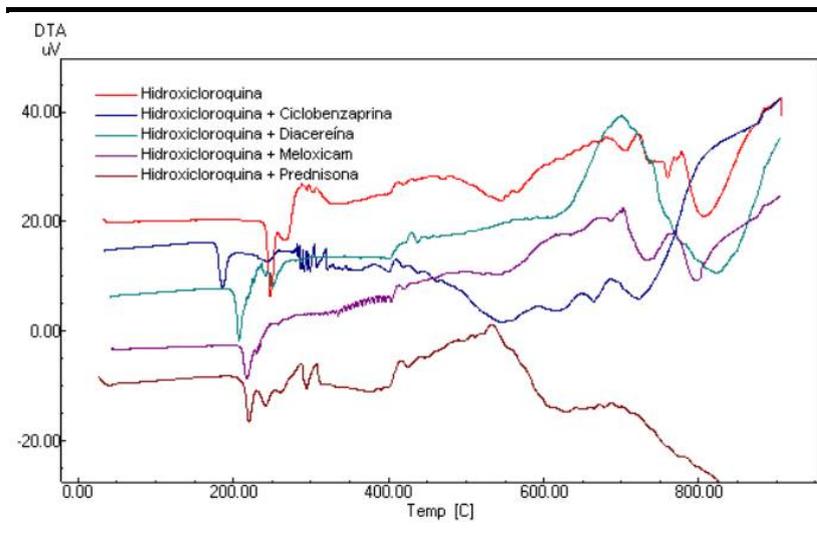
Amostra	Onset(°C)	Pico (°C)	Endset (°C)	Energia (cal/g)
Ciclobenzaprina + Hidroxicloroquina	177,99	186,21	193,22	-51,48
Ciclobenzaprina + Prednisona	171,38	178,40	193,01	-125,72
Ciclobenzaprina + Diacereína	188,67	196,66	205,92	-136,83
Ciclobenzaprina + Meloxicam	185,25	194,92	199,48	-40,11
Ciclobenzaprina	216,45	216,62	224,08	-15,54



**Figura 4.** Curva DTA das misturas binárias com diacereína.

**Tabela III** – Valores dos parâmetros das curvas de DTA das misturas binárias com diacereína.

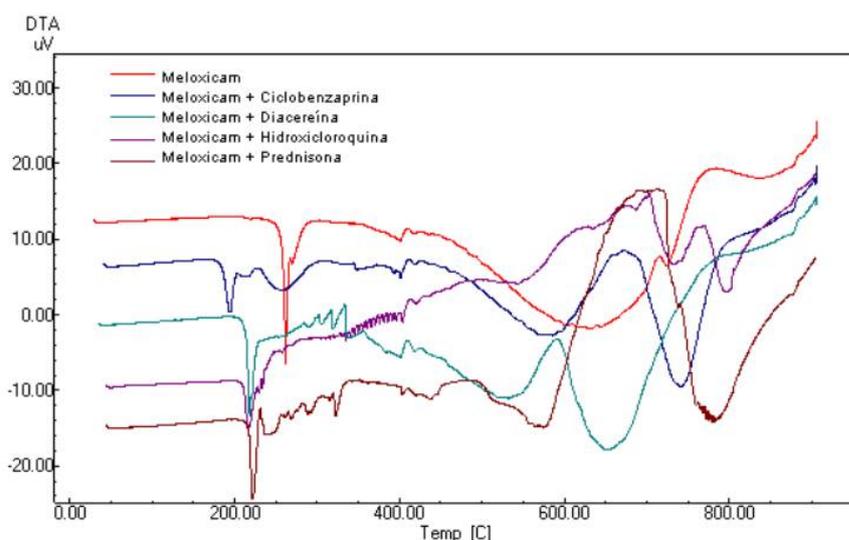
Amostra	Onset(°C)	Pico (°C)	Endset (°C)	Energia (cal/g)
Diacereína + Ciclobenzaprina	188,67	196,66	205,92	-136,83
Diacereína + Hidroxicloroquina	201,03	207,37	211,59	-54,23
Diacereína + Prednisona	213,80	222,78	230,44	-42,27
Diacereína + Meloxicam	213,62	217,91	224,98	-61,44
Diacereína	215,70	250,30	256,33	-39,26



**Figura 5.** Curva DTA das misturas binárias com hidroxicloroquina

**Tabela IV** – Valores dos parâmetros das curvas de DTA das misturas binárias com hidroxicloroquina.

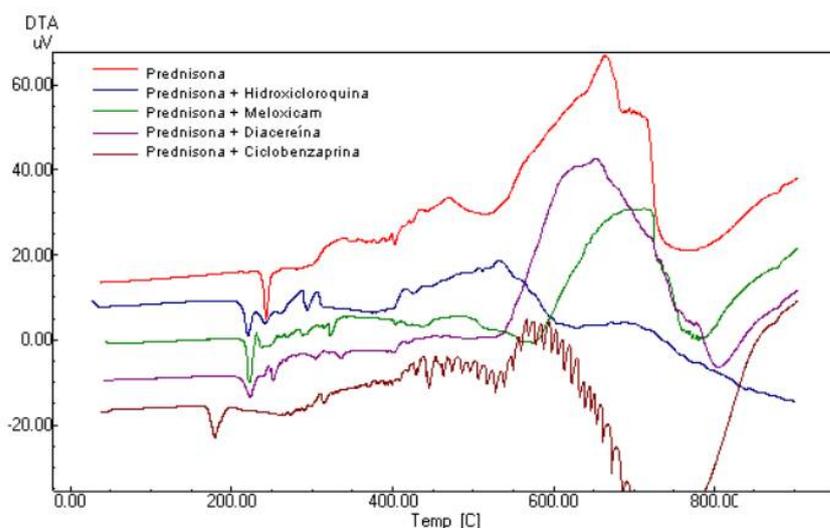
Amostra	Onset(°C)	Pico (°C)	Endset (°C)	Energia (cal/g)
Hidroxicloroquina + Ciclobenzaprina	177,99	186,21	193,22	-51,48
Hidroxicloroquina + Diacereína	201,03	207,37	211,59	-54,23
Hidroxicloroquina + Meloxicam	210,42	217,35	222,92	-32,22
Hidroxicloroquina + Prednisona	212,94	220,10	226,39	-37,50
Hidroxicloroquina	242,43	247,41	253,94	-16,56



**Figura 6.** Curva DTA das misturas binárias com meloxicam

**Tabela V** – Valores dos parâmetros das curvas de DTA das misturas binárias com meloxicam.

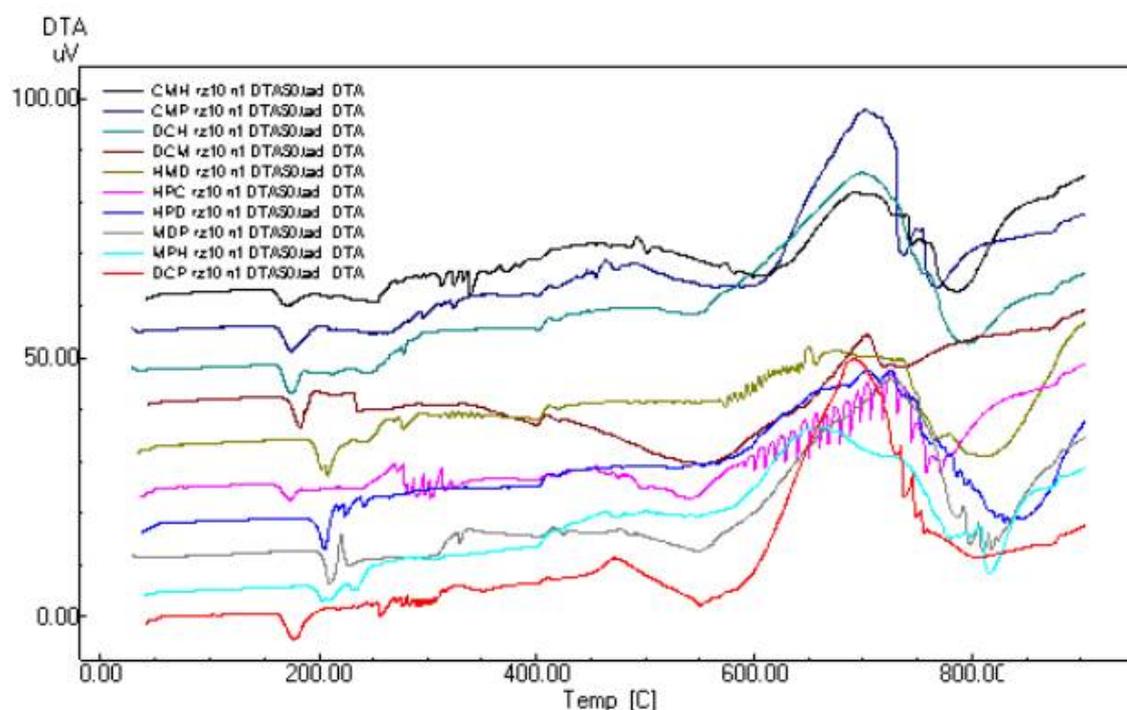
Amostra	Onset(°C)	Pico (°C)	Endset (°C)	Energia (cal/g)
Meloxicam + Ciclobenzaprina	185,25	194,92	199,48	-40,11
Meloxicam + Diacereína	213,62	217,91	224,98	-61,44
Meloxicam + Hidroxicloroquina	210,42	217,35	222,92	-32,22
Meloxicam + Prednisona	217,21	221,39	228,87	-60,10
Meloxicam	257,51	261,63	265,87	-9,62



**Figura 7.** Curva DTA das misturas binárias com prednisona.

**Tabela VI** – Valores dos parâmetros das curvas de DTA das misturas binárias com prednisona.

Amostra	Onset(°C)	Pico (°C)	Endset (°C)	Energia (cal/g)
Prednisona + Hidroxicloroquina	212,94	220,10	226,39	-37,50
Prednisona + Meloxicam	217,21	221,39	228,87	-60,10
Prednisona + Diacereína	213,80	222,78	230,44	-42,27
Prednisona + Ciclobenzaprina	171,38	178,40	193,01	-125,72
Prednisona	238,03	242,50	247,12	-13,10



**Figura 8.** Curva DTA das misturas Ternárias

**Tabela VII** – Valores dos parâmetros das curvas de DTA das misturas Ternárias

Amostra	Processo	Onset (°C)	Endset (°C)	Pico (°C)	ΔH (J/g)	Height (uV)
CPD	1º	164,29	190,16	177,32	-79,51	-5,47
CPM	1º	163,47	189,88	174,89	-68,38	-5,08
CPH	1º	160,24	181,41	173,68	-20,25	-2,40
PDM	1º	202,40	219,53	210,35	-78,65	-8,17
PDH	1º	196,99	212,56	205,17	-58,89	-7,56
DMH	1º	198,06	219,11	207,94	-85,72	-7,10

CDM	1º	172,51	189,56	182,98	-60,58	-6,59
CDH	1º	164,36	183,63	174,61	-46,59	-4,85
CMH	1º	157,92	185,49	174,46	-39,43	-2,71
PMH	1º	193,30	221,82	202,76	-39,02	-2,86

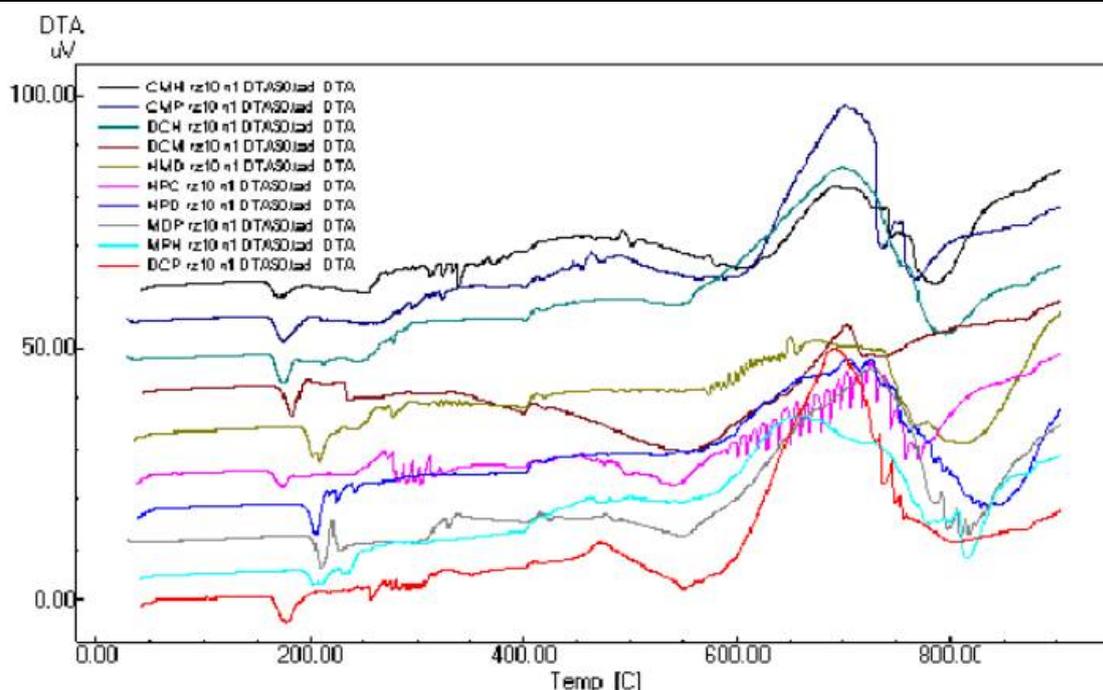


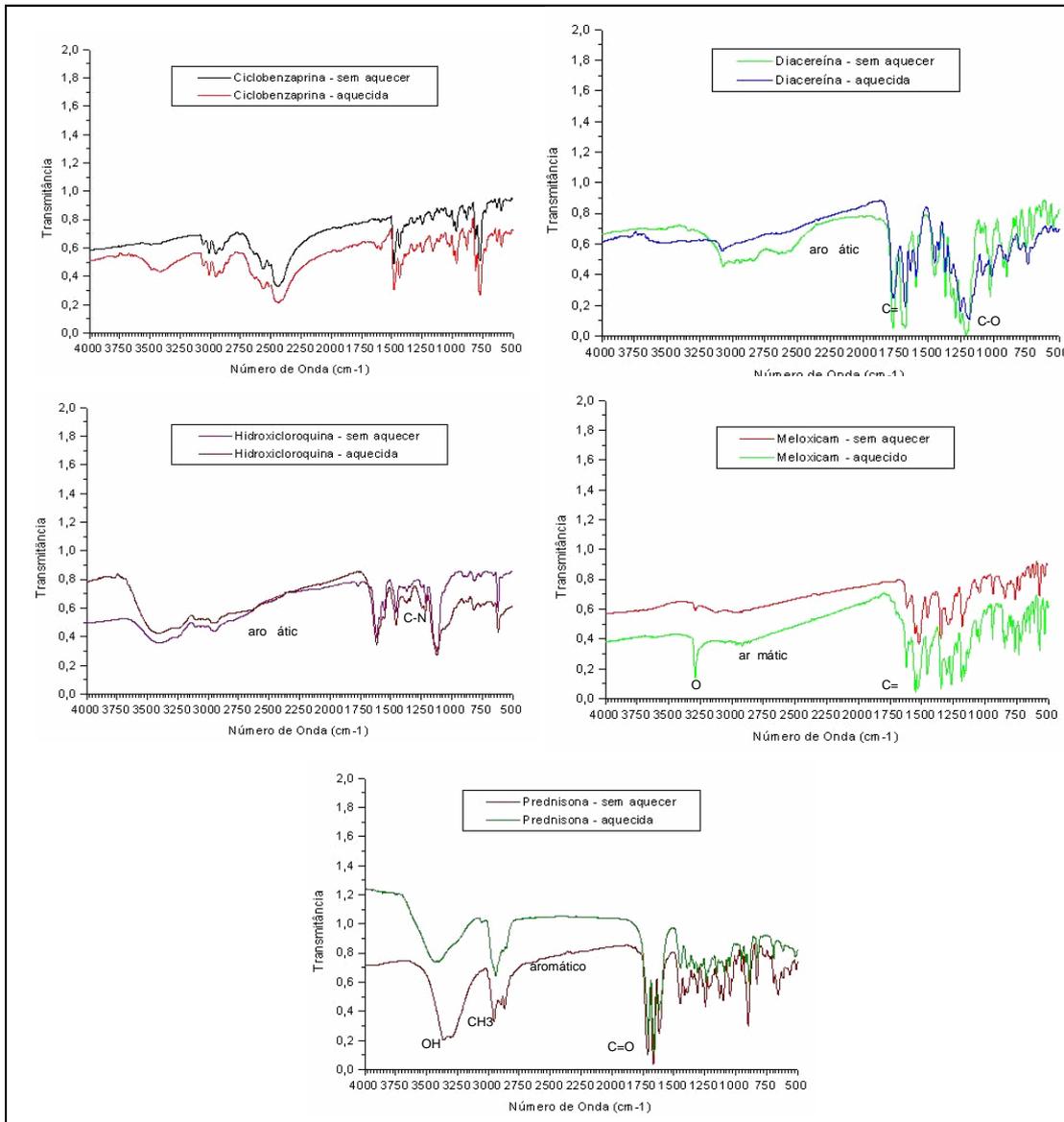
Figura 9. Curva DTA das misturas Quaternárias

Tabela VIII – Valores dos parâmetros das curvas de DTA das misturas Quaternárias

Amostra	Processo	Onset (°C)	Endset (°C)	Pico (°C)	ΔH (J/g)	Height (uW)
HPMD	1º	188,08	207,34	199,73	-42,07	-4,58
HPMC	1º	154,24	182,88	169,27	-26,12	-2,07
HMDC	1º	156,99	183,06	172,72	-34,66	-2,85
PMDC	1º	161,17	196,71	175,00	-83,08	-5,00
DCPH	1º	157,39	184,19	171,02	-49,48	-3,83

Através do estudo de Espectrometria no Infravermelho (IV), uma técnica de caráter mais qualitativo que quantitativo, não foi possível, identificar através dos espectros, diferenças significativas nos fármacos isolados, nas misturas binárias, terciárias e quaternárias, antes e após o aquecimento, uma vez que as principais bandas

de absorção dos fármacos permaneceram nos espectros mesmo depois da amostra aquecida, como pode ser verificado na figura 10, para os fármacos isolados.



**Figura 10.** Espectros dos fármacos isolados sem aquecer e aquecidos.

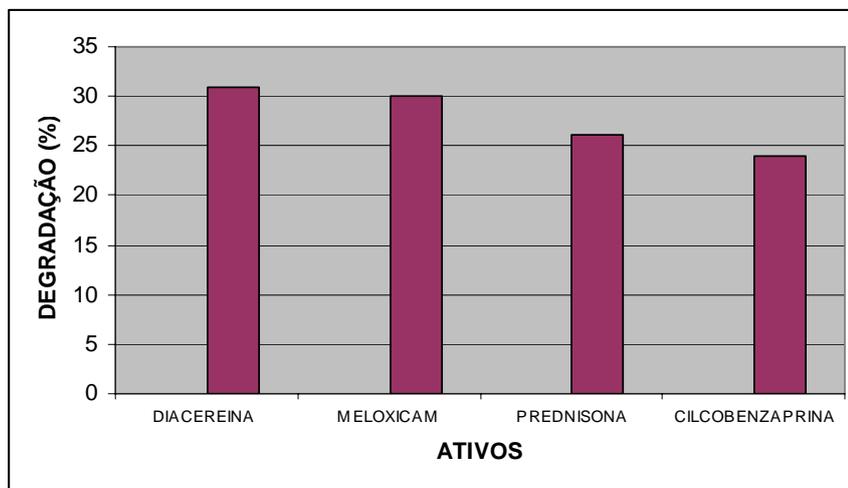
Através da análise cromatográfica, foi possível observar alterações quantitativas tanto nos fármacos isolados como nas misturas binárias, ternárias e quaternárias após aquecimento em mufla á 130°C durante 5 minutos. Dentre os ativos estudados, a diacereína mostrou ser o fármaco mais instável quando submetido às condições de temperatura citada, tendo degradado cerca de 31%, seguido pelo meloxicam 30%, da prednisona, que degradou 26,2%, e, por último, a ciclobenzaprina com 14% aproximadamente (Figura 11).

Com relação às misturas binárias envolvendo a prednisona, quando associada ao meloxicam e/ou a ciclobenzaprina seja em misturas binárias, seja terciárias, foi

observada sua degradação em 100%. No entanto, quando associada à hidroxicloroquina ou à diacereína, em mistura ternária e quaternária, essa degradação diminui para cerca de 70 e 80% respectivamente.

A ciclobenzaprina (fármaco que apresenta o menor ponto de fusão) por sua vez, foi o fármaco menos afetado pelo aquecimento quando sozinho ou associado em misturas binárias, ternárias e quaternárias, chegando a uma degradação máxima de 30%.

A diacereína, fármaco que sofreu maior degradação quando isolado (31%), após associação em misturas binárias, secundárias, terciárias e quaternárias, teve sua degradação diminuída, independente do fármaco associado.



**Figura 11-** Degradação dos fármacos isolados quando submetidos ao aquecimento (130°C por 5 minutos).

A tabela abaixo mostra os percentuais de degradação dos ativos quando submetidos à estabilidade de longa duração (30°C ± 2°C/ 75% UR±5%) e estabilidade acelerada (40°C ± 2°C/ 75% UR±5%). Os resultados demonstram que os medicamentos avaliados são seguros no que concerne à estabilidade, podendo ser utilizados durante o prazo dos 90 dias (prazo de validade indicado normalmente para preparações sólidas manipuladas) sejam manipulados isoladamente, ou associados entre si. Também não foi verificada, no tempo estudado, qualquer influência dos excipientes na estabilidade destas formulações, nem mesmo influências devido a possíveis interações fármaco-fármaco como observado no estudo através do DTA. Uma relação positiva entre o estudo de estabilidade e a utilização do DTA não foi encontrada, muito provavelmente pelo pequeno tempo de acompanhamento dos medicamentos avaliados.

**Tabela IX** – Teor e controle de estabilidade acelerada e de longa duração (3 meses) dos medicamentos estudados.

<b>Fórmula</b>	<b>T0 Teor (100%)</b>	<b>T amb. 30 dias</b>	<b>T40°C 30 dias</b>	<b>T amb. 60 dias</b>	<b>T40°C 30 dias</b>	<b>T amb. 90 dias</b>	<b>T40°C 30 dias</b>
<b>F1-FA</b>							
M-7,5mg	102,3	99,50	99,40	98,81	98,00	97,50	96,77
C-5mg	99,40	99,95	99,89	98,82	98,03	97,78	96,67
P-10mg	99,90	99,44	99,42	98,95	98,92	97,62	97,00
D-50mg	98,92	99,39	99,35	98,97	98,00	97,50	97,33
<b>F1-FB</b>							
M-7,5mg	101,58	99,64	99,64	98,88	98,34	98,00	97,35
C-5mg	101,36	99,70	99,67	97,90	97,56	97,00	96,56
P-10mg	99,79	99,55	99,50	97,94	97,21	97,00	96,89
D-50mg	99,50	99,43	99,40	98,76	98,04	97,60	97,12
<b>F1-FC</b>							
M-7,5mg	98,79	99,78	99,75	99,33	99,01	98,60	97,70
C-5mg	101,30	99,59	99,50	98,76	98,21	98,01	97,69
P-10mg	101,59	99,56	99,57	98,17	97,89	97,00	96,34
D-50mg	103,32	99,50	99,46	97,84	97,67	97,57	96,33
<b>F2-FA</b>							
M-15mg	104,95	99,60	99,50	98,81	98,56	98,04	97,88
C-10mg	101,30	99,60	99,53	99,24	98,09	97,88	97,45
P-20mg	99,40	99,58	99,51	99,15	98,67	98,00	97,67
D-50mg	103,02	99,33	99,33	98,67	98,01	97,90	97,78
<b>F2-FB</b>							
M-15mg	89,98	99,79	99,55	97,90	97,60	97,33	97,08
C-10mg	101,46	99,99	99,88	98,60	98,03	97,56	97,00
P-20mg	101,69	99,80	99,75	98,84	98,44	97,50	97,22
D-50mg	99,24	99,58	99,52	98,46	98,00	97,70	97,21
<b>F2-FC</b>							
M-15mg	98,70	99,50	99,45	97,87	97,33	97,00	96,78
C-10mg	101,00	99,84	99,83	98,76	98,32	97,60	97,44
P-20mg	99,90	99,78	99,77	99,34	98,55	98,07	98,00
D-50mg	103,02	99,50	99,49	97,83	97,05	97,00	96,80
M1-FA	101,93	99,50	99,45	98,91	98,00	97,56	97,00
M1-FB	99,79	99,70	99,68	99,10	98,67	97,56	97,34
M1-FC	103,00	99,79	99,78	98,42	98,05	97,89	97,09
M2-FA	101,42	99,75	99,70	98,43	97,78	97,00	96,78
M2-FB	101,30	99,59	99,40	98,64	98,45	98,00	97,45
M2-FC	98,59	99,57	99,55	99,05	98,46	98,06	97,56
P1-FA	101,07	99,57	99,49	98,36	98,05	97,59	97,12
P1-FB	100,89	99,59	99,45	98,47	98,31	97,56	97,12
P1-FC	101,96	99,60	99,50	97,86	97,23	97,00	96,66
P2-FA	99,99	99,68	99,50	98,78	98,22	97,69	97,33
P2-FB	102,07	99,60	99,51	97,89	97,34	97,03	96,23
P2-FC	101,42	99,70	99,66	98,62	98,45	97,05	96,24
C1-FA	101,79	99,98	99,80	99,10	98,59	97,59	96,77
C1-FB	99,99	99,76	99,70	99,38	98,49	98,09	97,55
C1-FC	101,78	99,74	99,71	98,55	97,98	97,06	96,55
C2-FA	100,32	99,96	99,88	99,10	98,69	98,06	97,77
C2-FB	100,97	99,93	99,78	99,23	98,50	98,00	97,55
C2-FC	99,00	99,95	99,91	98,55	98,06	97,57	97,00
D1-FA	101,78	99,30	99,24	98,64	98,07	97,56	97,06
D1-FB	100,06	99,57	99,55	98,76	98,00	97,40	97,00
D1-FC	102,89	99,65	99,50	98,88	98,00	97,34	96,88
D2-FA	98,89	99,39	99,30	98,01	97,88	97,00	96,56
D2-FB	102,09	99,40	99,35	97,88	97,67	97,43	97,00
D2-FC	100,67	99,57	99,55	99,48	98,57	98,05	97,34

## **CONCLUSÃO**

Os resultados do DTA demonstraram haver uma possível interação fármaco-fármaco, devido ao deslocamento dos picos dos fármacos quando associados para temperaturas menores. A análise destas misturas de fármacos realizadas por CLAE após aquecimento, por sua vez, também demonstrou haver degradação. No entanto, o estudo de estabilidade no tempo de uso (3 meses) realizada em formulações manipuladas contendo ciclobenzaprina, meloxicam, prednisona e diacereína isoladas e associadas entre si demonstraram que, no período de uso, em condições ambiente e temperatura de 40°C, estas formulações não degradaram mais que 4% para todos os ativos estudados. Como também não foi verificada, no tempo estudado, qualquer influência dos excipientes na estabilidade destas formulações, nem mesmo influências devido a possíveis interações fármaco-fármaco como observado no estudo através do DTA; conclui-se que, uma relação positiva entre o estudo de estabilidade e a utilização do DTA não foi encontrada, muito provavelmente pelo pequeno tempo de acompanhamento dos medicamentos e as condições drásticas empregadas no DTA.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1 - Anvisa - Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos. Resolução RDC nº 33, de 19 de abril de 2000. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 24 de abril de 2000.
- 2 - Anvisa - Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Autoriza ad referendum, a publicação do Guia para realização de estudos de Estabilidade. Resolução RE nº 1, de 29 de abril de 2005. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 01 de agosto de 2005.
- 3 - Borenstein, D. G., Korn, S. Efficacy Of A Low-Dose Regimen Of Cyclobenzaprine Hydrochloride In Acute Skeletal Muscle Spasm: Results Of Two Placebo-Controlled Trials. 2000.
- 4 - Cheng, S. Z. D., Christopher, Y. L., et al. Thermal analysis: the next two decades. *Thermochimica Acta* 355 (2000) 59-68.
- 5 - Constanzer, M., Chavez, C., Matuszewski, B. Development and comparison of high-performance liquid chromatographic methods with tandem mass spectrometric and ultraviolet absorbance detection for the determination of cyclobenzaprine in human plasma and urine. *Journal of Chromatography B*, 666(1995) 117-126.
- 6 - Ferreira, A. O. Guia Prático da Farmácia Magistral -2ª edição. Juiz de Fora: 2000.
- 7 - Garcia, M. S., Sánchez-PEdreño, C., Martí, M. I. A. Spectrophotometric methods for determining meloxicam in pharmaceuticals using batch and flow-injection procedures. *European Journal of Pharmaceutical Science* 9(2000)311-316.

- 8 - Giannellini, V., Salvatore, F., et al. A validated CLAE stability-indicating method for the determination of diacerein in bulk drug substance. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2005).
- 9 - Haines, P. J., Lever, T. J. Approaches to teaching thermal analysis. *Thermochimica Acta* 332 (1999) 221-225.
- 10 - Ji, H. Y., Lee, H. W., et al. Simultaneous determination of piroxicam, meloxicam and tenoxicam in human plasma by chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography B*, 826 (2005) 214-219.
- 11 - Leal, L.B.; Vasconcelos P.B.; Bedor, D.B.G.; Sousa, C.E.M & Santana, D.P. Desenvolvimento e Validação de metodologia analítica para doseamento simultâneo de quatro fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas. *Rev. Bras. Farm.*,88(1): 33-38, 2007.
- 12 - Ozawa, T. Thermal analysis – review and prospect. *Thermochimica Acta* 355(2000) 35-42.
- 13 - The Merck Index, Thirteenth Edition, Merck & Co. Inc. Whitehouse station, NJ 2001.



# **ARTIGO 05**

**DESENVOLVIMENTO DE TESTES DE  
DISSOLUÇÃO PARA MELOXICAM UTILIZANDO  
O PLANEJAMENTO FATORIAL: ESTUDO  
COMPARATIVO DE PRODUTOS  
INDUSTRIALIZADOS X PRODUTOS  
MAGISTRAIS**

**05**

---

Uma vez avaliada a estabilidade das misturas de fármacos e medicamentos, foi necessário seguir metodologias farmacopeicas para análise dos medicamentos em questão. Dentre os ativos do estudo, não foi encontrada na literatura oficial consultada, metodologia para dissolução dos fármacos meloxicam e diacereína. Diante disso, foi realizado neste trabalho o desenvolvimento do teste de dissolução para o meloxicam, utilizando análise fatorial, que foi, em seguida, aplicada na comparação *in vitro* de medicamentos industrializados e manipulados à base do meloxicam 7,5 e 15mg adquiridos em três diferentes farmácias magistrais de Recife (contendo diferentes excipientes), tendo o movatec® como medicamento referência.

Este é o assunto abordado no artigo 5 intitulado "Desenvolvimento de teste de dissolução para meloxicam utilizando o planejamento fatorial: estudo comparativo de produtos industrializados x magistrais".

Este trabalho foi importante em virtude da utilização de uma ferramenta estatística que está sendo aplicada, cada dia mais, na área farmacêutica. Todos os cálculos foram feitos no Excel.

Foi justamente neste momento que os objetivos do estudo clínico, já aprovado pelo Comitê de ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde (CCS), foi modificado (Anexo VI). O meloxicam foi então o princípio ativo selecionado para servir como "marcador" para o estudo da associação de fármacos utilizando concentrações maiores. Desse modo, seria possível fazer um estudo de correlação *in vitro x in vivo* para este ativo.

## **DESENVOLVIMENTO DE TESTE DE DISSOLUÇÃO PARA MELOXICAM UTILIZANDO O PLANEJAMENTO FATORIAL: ESTUDO COMPARATIVO DE PRODUTOS INDUSTRIALIZADOS X PRODUTOS MAGISTRAIS**

\*Leila Bastos Leal, Maria de Cassia Temóteo da Silva, Danilo César Galindo Bedor, Maria Fernanda Pimentel, Davi Pereira de Santana\*.

NUDFAC - Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosméticos. Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

### **MELOXICAM: MEDICAMENTOS INDUSTRIALIZADOS X MAGISTRAIS**

#### **RESUMO**

O meloxicam, analgésico e antiinflamatório não-esteroidal pertencente à classe do ácido enólico, é um potente inibidor da ciclooxigenase. Atualmente é encontrado nas concentrações de 7,5 e 15mg, na forma cápsula e comprimido, seja como fármaco isolado ou associado a outras substâncias, como especialidade farmacêutica (referência, similar, genérico) ou como produto manipulado. Contudo, não existe, ainda, metodologia para ensaio de dissolução desta substância preconizada em compêndios oficiais. Em função disso, o objetivo deste trabalho foi desenvolver teste de dissolução para o meloxicam referência (Movatec 7,5 e 15mg), além de avaliar parâmetros biofarmacotécnicos *in vitro* dos medicamento e realizar estudo comparativo empregando medicamentos industrializados X manipulados contendo o meloxicam. Empregando a análise fatorial, as condições de dissolução adotadas para o meloxicam foram: Meio: Tampão pH 7,4; Aparato 2; Rotação: 100 rpm/min; Volume: 700mL; Tempo:30 minutos; Especificação: Maior que 80%. Estas condições deverão ser melhor definidas, após a correlação entre esses resultados *in vitro* e aqueles resultantes do estudo da biodisponibilidade de formulações contendo o meloxicam. No estudo *in vitro* comparativo entre os diversos produtos à base do meloxicam, verificou-se que todas essas

preparações atendem às especificações, ora industrializadas ora manipuladas, na forma comprimido ou cápsula.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Meloxicam, teste de dissolução *in vitro*, planejamento fatorial.

## **ABSTRACT**

Meloxicam, an analgesic and anti-inflammatory non-steroid belonging to the enolic acid class, is a powerful inhibitor of ciclooxigenase. It is currently found in concentrations of 7,5 and 15mg, in capsules and pills, be it as pharmaco alone or associated to other substances, such as pharmaceutical specialties (reference, similar, generic) or as a manipulated product. However, there isn't as yet a methodology for test dissolution of this substance publicly recognized in official compendiums. Therefore the objective of this work was to develop a test for the dissolution of meloxicam using the reference medicine (Movatec 7,5 and 15mg), as well as the comparative evaluation of manipulated capsules and industrialized pills containing meloxicam. Applying the factorial analyses, the conditions of dissolution adopted for meloxicam test of dissolution were: Middle: tampão pH 7, 4; apparatus 2; rotation: 100 rpm /min; Volume: 700mL; Time: 30 minutes; Specification: higher than 80%. These conditions will have to be better defined after the correlation between these results *in vitro* and those from the bioavailability of formulations containing meloxicam. In the *in vitro* comparative study between the many products with meloxicam as a basis, it was verified that all preparations, industrialized or manipulated as pills or capsules, met with specifications.

## **INTRODUÇÃO**

Segundo a Organização Mundial da Saúde, ANVISA e FDA (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996; BRASIL, 2001; USP 24), os medicamentos genéricos devem satisfazer os mesmos padrões de qualidade, eficácia e segurança que o produto original, ou

inovador, além de ser clinicamente intercambiáveis com estes últimos. No entanto, para a maioria dos produtos, incluindo grande parte das formas farmacêuticas sólidas orais, a intercambialidade deve ser demonstrada por meio dos ensaios de equivalência e bioequivalência. Nesse sentido, variações de formulação ou técnica de preparação podem gerar diferenças substanciais na absorção do fármaco, uma vez que esta depende de sua liberação da forma farmacêutica. Assim, as características de desintegração e dissolução da absorção tornam-se fatores importantes, sendo necessária a avaliação durante o desenvolvimento farmacotécnico da preparação (FERRAZ, 1997). Desse modo, inicialmente, é preciso avaliar os parâmetros biofarmacotécnicos das especialidades farmacêuticas.

O meloxicam, um analgésico e antiinflamatório não-esteroidal pertencente à classe do ácido enólico, um dos derivados do oxicam, é um potente inibidor da ciclooxigenase. Vários modelos mostram preferência e seletividade pela isoenzima COX-2. Também foi considerado um potente inibidor da biossíntese *in vitro e in vivo* da prostaglandina E<sub>2</sub> (VELPANDIAN, 2000; MATINDALE, 1996). É um ativo bastante utilizado no tratamento de doenças reumatológicas, visto que é levemente menos ulcerogênico do que o piroxicam, o diclofenaco ou a nabumetona (KATZUNG, 2003).

Atualmente, o meloxicam é encontrado nas concentrações de 7,5 e 15mg, na forma cápsula e comprimido, seja como fármaco isolado seja associado a outras substâncias, como medicamento referência, similar, genérico e manipulado. Assim sendo, o objetivo deste trabalho foi desenvolver teste de dissolução para o meloxicam referência (Movatec 7,5 e 15mg), além de avaliar parâmetros biofarmacotécnicos *in vitro* dos medicamentos e realizar estudo comparativo empregando medicamentos industrializados X manipulados contendo o meloxicam.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **MATERIAIS**

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

## **METODOLOGIA**

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

### **Análise Quantitativa dos fármacos**

Empregou-se cromatografia em fase reversa com coluna Phenomenex Gemini® C 18 (150 x 4,6 mm), à temperatura de 30 °C e fase móvel constituída por mistura de tampão fosfato de sódio monobásico pH 3,00 e acetonitrila, a um fluxo de 2,0mL/min e temperatura do forno 40°C. Os analitos foram detectados por UV a 230nm. O tempo de retenção para o meloxicam foi 6.56 minutos respectivamente (LEAL, 2007).

### **Determinação da solubilidade dos Fármacos**

Devido à baixa hidrossolubilidade do meloxicam, foram utilizados meios com tensoativos, além daqueles usualmente utilizados pela United States Pharmacopeia. Os meios testados a 37±1°C foram: Água; HCL 0,1N; Tampão fosfato pH 5,8(USP, 24); Tampão fosfato pH 7,4(USP, 24); Soluções aquosas contendo Lauril sulfato de sódio (LSS) 0,5%p/v; HCL 0,1N contendo Lauril sulfato de sódio (LSS) 0,5%p/v; Tampão fosfato pH 5,8 contendo Lauril sulfato de sódio (LSS) 0,5%p/v; Tampão fosfato pH 7,4contendo Lauril sulfato de sódio (LSS) 0,5%p/v.

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

### **Determinação do pH do meio**

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

### **Determinação da tensão superficial**

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

### **Caracterização Geral dos comprimidos**

Os medicamentos utilizados no presente trabalho foram classificados quanto aos ensaios clássicos de determinação de peso médio (F. BRAS, 1998), teor, uniformidade de conteúdo (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2004), e perfil de dissolução.

### **Teste de dissolução através do Planejamento Fatorial**

O planejamento fatorial é um método racional para o estudo e avaliação objetiva, tanto de fatores isolados como da interação entre eles, que podem apresentar alguma influência sobre as características de um produto. A realização de experimentos direcionados possibilita otimizar formulações através da seleção dos melhores resultados (PETRY, 1998; TEÓFILO, 2006).

O estudo de dissolução foi realizado seguindo-se um planejamento fatorial  $2^4$  (BARROS, 1995). Os fatores avaliados foram: Volume da cuba, rotação do aparato 2, tempo de coleta da amostra e concentração do fármaco presente na formulação referência. A Tabela I trata do delineamento e dos níveis utilizados.

### **Perfil de dissolução e Estudo comparativo**

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

-Meloxicam referência (Movatec 7,5 e 15mg) lotes: 5272 e 4906

-Meloxicam genérico (Medley 7,5 e 15mg) lotes:06100952 e 0607983

-Meloxicam 7,5 e 15mg adquiridos cada um, em três Farmácias magistrais do Recife, denominados M1, M2 e M3 (7,5 e 15mg);

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

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

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Determinação da solubilidade**

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

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

O pH dos meios foi determinado com o intuito de verificar se esses meios não sofreram alteração após adição do tensoativo e encontravam-se dentro de uma faixa fisiologicamente aceitável. Os valores obtidos variaram de 1,0 a 8,1 (Tabela I II). A tensão superficial do suco gástrico humano é praticamente independente do pH e do volume secretado, possuindo um valor entre 35 e 50mN/m. Para estabelecer uma analogia entre a condição *in vitro* e a fisiológica, no que se refere a este parâmetro, avaliou-se a tensão superficial dos meios empregados. Conforme mostrado na tabela III, os meios contendo LSS

apresentaram tensão superficial (28 à 33mN/m) próximo do limite inferior, e os meio meios sem tensoativos, forneceram, obviamente, valores superiores.

## **CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS**

### **Peso médio**

Os produtos foram aprovados quanto a estes critérios, pois verificou-se que todas as 20 unidades individuais pesadas apresentaram peso dentro da faixa de  $\pm 5\%$  sobre o peso médio (pm). Os resultados encontram-se na tabela IV

### **Teor**

Todas as formulações foram aprovados quanto ao teor, pois estão dentro do especificado (entre 85 e 115%). Os teores encontram-se na Tabela IV.

### **Dissolução**

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

### **Planejamento Fatorial**

Mediante os resultados dos experimentos, foram calculados os efeitos com os seus erros padrão (Tabela V e VI).

Foi empregado o teste t de Student para avaliar se os efeitos calculados são estatisticamente diferentes de zero. No nível de 95% de confiança e 16 graus de liberdade, o t tabelado é **2,12**. Só foi considerado estatisticamente significativo o efeito cujo valor absoluto excedeu a  $(0 + 2,12 \times 0,28) = 0,59$  (BARROS, 1995). Os efeitos cujos valores foram menores que **0,59** não são significativos e são provenientes dos erros aleatórios que são inerentes ao processo. Verificou-se que, no efeito principal 1 (volume da cuba) e em todos os seus níveis de interação, os resultados não são significativos. Diante disso, este nível foi retirado e os resultados foram analisados como planejamento fatorial  $2^3$ , no qual todos os efeitos principais

e suas interações são estatisticamente significativos, como pode ser observado através da interpretação geométrica dos efeitos principais e suas interações (Figura 1).

De um modo geral, o aumento da rotação e do tempo para o nível (+) promoveu ganho no teor de 6,1 e 5,3%, respectivamente. Avaliando-se esse aumento em relação à concentração do meloxicam na preparação, pode-se dizer que, quando se utiliza comprimido com concentração (+) (15mg), o aumento da rotação e do tempo de coleta promove um ganho no teor de 3,5 e 0,7% enquanto que, quando se utiliza comprimido com concentração (-) (7,5mg), o aumento da rotação e do tempo de coleta promovem um maior ganho no teor 9,4 e 9,9% .

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

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

Assim, após os estudos realizados, foram adotadas como condição de dissolução, as seguintes especificações: Meio de Tampão pH 7,4; Aparato 2; Rotação de 100 rpm/min; Volume de 700mL; Tempo de 30 minutos; Especificação: Maior que 80% (Tabela VII). No entanto, estas condições só serão melhor definidas, após a correlação entre estes resultados *in vitro* e aqueles resultantes do estudo de biodisponibilidade da formulação.

### **Uniformidade de conteúdo**

A farmacopéia britânica determina que não mais que um dos valores individuais das cápsulas ultrapassem o limite de 85-115%, e a média dos conteúdos não ultrapasse o limite de

75-125%. Os resultados obtidos demonstram que todas as formulações cumprem as especificações determinadas para uniformidade de conteúdo, indicando que os parâmetros de qualidade exigidos são cumpridos, o que aumenta a credibilidade do produto avaliado.

### **Perfil de dissolução e estudo comparativo**

O gráfico do percentual de meloxicam dissolvido a partir dos medicamentos analisados encontra-se na Figura 2 e 3 para meloxicam 7,5 e 15mg. Para análise do perfil de dissolução comparativo entre as formulações M1, M2, M3 e Medley em relação ao Movatec 7,5 e 15mg, foi calculado F1 e F2. Os resultados mostram, em todas as comparações,  $F1 < 15$  e  $F2 > 50$ , demonstrando que os medicamentos manipulados apresentam perfis de liberação do meloxicam comparáveis ao produto referência segundo recomenda a RDC nº 310/2004.

### **DISCUSSÃO E CONCLUSÃO**

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

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

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

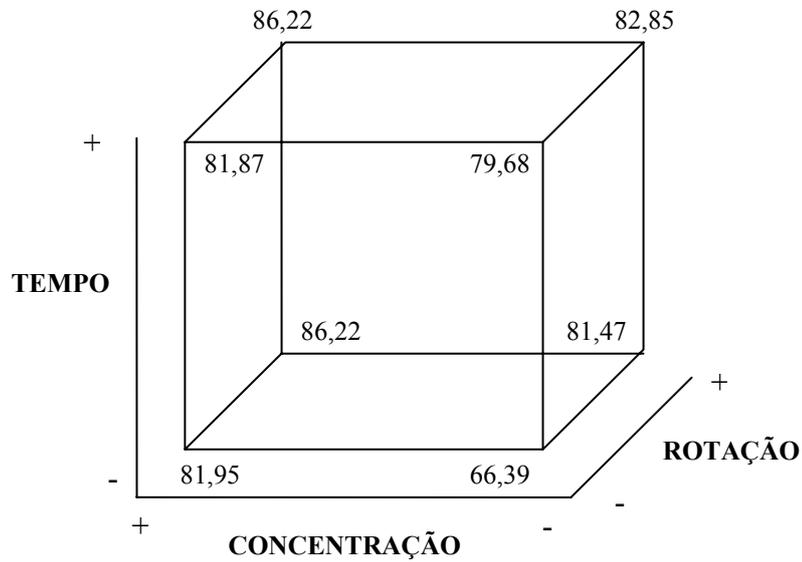


Figura 1. Cubo dos efeitos principais e interações

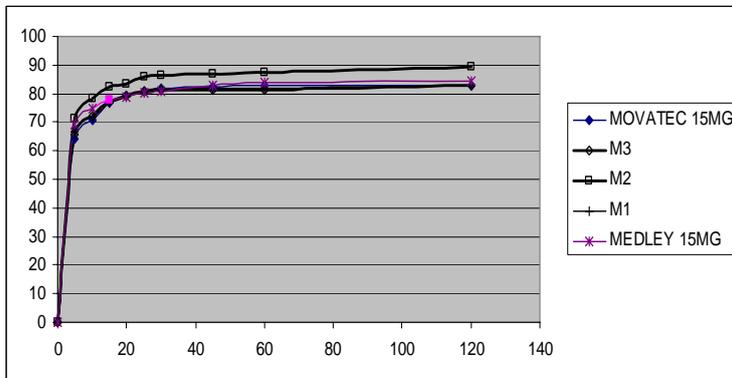


Figura 2. Perfil de dissolução do Meloxicam 7,5mg.

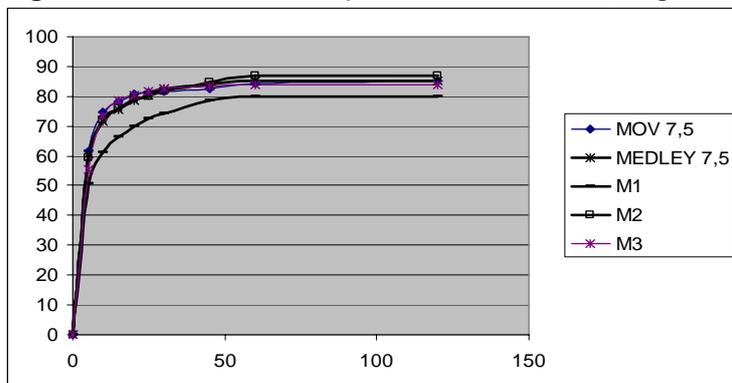


Figura 3. Perfil de dissolução do Meloxicam 15mg.

**Tabela I.** Delineamento fatorial utilizando 4 fatores e 2 níveis para estudo de dissolução de comprimidos de meloxicam.

Fatores	Níveis
(1) Volume da Cuba	(+) 900mL (-) 700mL
(2) Rotação do Aparato 2	(+) 100rpm (-) 50rpm
(3) Concentração do fármaco	(+) Meloxicam 15mg (-) Meloxicam 7,5mg
(4) Tempo de Retirada da Amostra	(+) Tempo 60min (-) Tempo 30 min

**Tabela II-** Solubilidade do meloxicam nos meios avaliados

Meios	Conc. Meloxicam ( $\mu\text{g/mL}$ ) Média $\pm$ DP (n=6)
Água	20,61 $\pm$ 0,95
LSS 0,5%	20,70 $\pm$ 0,68
HCL 0,1N	1,98 $\pm$ 0,05
HCL 0,1N contendo LSS 0,5%	2,02 $\pm$ 0,58
Tampão fosfato pH 5,8	33,70 $\pm$ 1,57
Tampão fosfato pH 5,8 contendo LSS 0,5%	38,98 $\pm$ 1,02
Tampão fosfato pH 7,4	478,90 $\pm$ 3,55
Tampão fosfato pH 7,4 contendo LSS 0,5%	495,89 $\pm$ 2,57

**Tabela III-** Valores de pH e Tensão superficial obtidos nos diferentes meios.

Meios	pH	Tensão Superficial(mN/m) Média $\pm$ dp (n=3)
Água	6,03	69,8 $\pm$ 0,06
LSS 0,5%	8,10	35,2 $\pm$ 0,06
HCL 0,1N	1,00	67,5 $\pm$ 0,32
HCL 0,1N contendo LSS 0,5%	1,01	33,3 $\pm$ 0,10
Tampão fosfato pH 5,8	5,80	69,3 $\pm$ 0,15
Tampão fosfato pH 5,8 contendo LSS 0,5%	5,82	31,1 $\pm$ 0,06
Tampão fosfato pH 7,4	7,40	66,3 $\pm$ 0,10
Tampão fosfato pH 7,4 contendo LSS 0,5%	7,44	28,1 $\pm$ 0,06

**Tabela IV** – Peso médio e teor do meloxicam nos comprimidos

Formulação	Peso médio (mg) $\pm$ DP	Teor(%) Média $\pm$ dp (n=3)
Movatec 15mg	177,50 $\pm$ 0,12	99,06 $\pm$ 0,08
Movatec 7,5mg	177,15 $\pm$ 0,05	102,9 $\pm$ 0,06

**Tabela V.** Descrição do planejamento fatorial  $2^4$  utilizado no estudo de dissolução de comprimidos de meloxicam.

Tratament o	EFEITOS				Teor %	Teor %	*Média
	1(V)	2(R)	3 (C)	4(T)			
F1	-	-	-	-	67,40	65,50	66,45
F2	+	-	-	-	67,62	65,06	67,62
F3	-	+	-	-	82,20	81,43	81,43
F4	+	+	-	-	81,46	80,80	81,46
F5	-	-	+	-	82,27	81,54	81,91
F6	+	-	+	-	82,67	81,34	82,01
F7	-	+	+	-	85,31	84,60	84,96
F8	+	+	+	-	85,11	84,15	84,63
F9	-	-	-	+	80,06	79,11	79,59
F10	+	-	-	+	80,40	79,15	79,78
F11	-	+	-	+	83,45	82,70	83,08
F12	+	+	-	+	83,14	82,25	82,70
F13	-	-	+	+	82,16	81,35	81,76
F14	+	-	+	+	82,30	81,69	82,00
F15	-	+	+	+	86,50	86,00	86,50
F16	+	+	+	+	86,45	85,95	86,20

\*Média para o contraste

**Tabela VI-** Efeitos calculados para o planejamento fatorial  $2^4$ .

<b>Média</b>	80.75±0.1
<b>Efeitos principais:</b>	
1- Volume da cuba	-0.1±0.3
2- Rotação do Aparato	<b>6.4±0.3</b>
3- Concentração do Fármaco	<b>6.1±0.3</b>
4- Tempo de Coleta	<b>4.0±0.3</b>
<b>Interação de dois fatores:</b>	
23	<b>-2.7±0.3</b>
24	<b>-2.6±0.3</b>
34	<b>-3.3±0.3</b>
<b>Interação de três fatores:</b>	
123	0.0±0.3
124	0.0±0.3
134	0.2±0.3
234	<b>3.3±0.3</b>
<b>Interação de quatro fatores:</b>	
1234	-0.0±0.3

**Tabela VII**– Dissolução das formulações

Formulação	Especificação geral	Resultado (%)
		Média $\pm$ dp (n=6)
Movatec 7,5mg	Maior que 80% em 30min	85,60 $\pm$ 0,86
Movatec 15mg	Maior que 80% em 30min	82,60 $\pm$ 0,86

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barros, Neto B.; Scarminio, I. S.; Bruns, R. E. Planejamento e otimização de experimentos, 1995. p.61-85.

Brasil. Leis, decretos, etc. Resolução n.10, de 2 janeiro de 2001. Diário Oficial da União, Brasília, Rio de Janeiro 2001. Seção 1. [Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos], 2001.

Farmacopéia Brasileira 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

Ferraz, H. G. Avaliação biofarmacêutica in vitro e in vivo (Bioequivalência) de comprimidos de ampicilina 500 mg comercializados no Brasil. São Paulo, 1997. 135 p. [Tese de doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

Katzung, Bertram G. ; Farmacologia básica e clínica. 8.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2003.

Khan, K.A, Rhodes, C.T. The concept of dissolution efficiency. J. Pharm Pharmacol 1975; 28:48-9.

Leal, L.B.; Vasconcelos P.B.; Bedor, D.B.G.; Sousa, C.E.M & Santana, D.P. Desenvolvimento e Validação de metodologia analítica para doseamento simultâneo de quatro fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas. Rev. Bras. Farm., 2007, 88(1): 33-38.

Martindale. The extra pharmacopeia. 30 ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996. 2739 p.

Petry, R.D.; Souza, T.P.; Heberlé, G.; Silva, W.B.; Fleck, J.D.; Bassani, V.L.; González, O.G.; Petrovick, P.R.; Guterres, S.S. Influência de Adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. Caderno de Farmácia. v.14, n.1/2,1998. p. 13-19.

Shargel, L., Yu, A. B. C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics 3a ed., Connecticut, Prentice - Hall, 1993, 625 p.

Skelly, J.P. et al. Scaleup of immediate release oral solid dosage forms. Pharmaceutical research, v.10, n.2, 1993. p.313-6

Teófilo R.F. & Ferreira M. M. C. Quimiometria II: planilhas eletrônicas para cálculos de planejamentos experimentais, um tutorial. Química Nova. v.29, n. 2, 2006. p.338-350.

The British Pharmacopoeia , 2004.v.IV. appendix XIIj p.A274.

United States Pharmacopeia. 24 Ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2000.

Velpandian, T., Jaiswal, J., Bhardwaj, R.K., Gupta, S.K., Development and validation of a new high-performance liquid chromatographic estimation method of meloxicam in biological samples. *Journal of Chromatography B*, v. 738 (2000), p. 431-436.

Wade, a., Weller,P.J. ed. Handbook of pharmaceutical excipients.2. ed. London The Pharmaceutical Press,1994.p.375-378; 448-450.

World Health Organization. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 34 Report. Geneva: WHO, 1996. 44p.



# **ARTIGO 06**

**ANÁLISE DE CÁPSULAS MANIPULADAS  
CONTENDO O MELOXICAM ASSOCIADO A  
OUTROS FÁRMACOS UTILIZADOS NO  
TRATAMENTO DE DOENÇAS REUMATOLÓGICAS**

**06**

---

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende de sua liberação, dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas e de sua permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal. Devido à natureza crítica dos dois primeiros, a dissolução *in vitro* pode ser relevante para prever o desempenho *in vivo*. Com base nestas considerações gerais, os ensaios de dissolução são utilizados para garantir a qualidade lote-a-lote do produto ou no desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento.

Desse modo, dando continuidade ao trabalho anterior, o artigo 6 intitulado "Análise de cápsulas manipuladas contendo o meloxicam associado a outros fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas", trata da análise dos medicamento manipulados (ativos manipulados isoladamente ou associados) em estudo, adquiridos em três diferentes farmácias de Recife, em comparação com os respectivos produtos referência de cada ativo que são o movatec® 15mg, miosan® 10mg, meticorten® 20mg e o artrodar® 50mg.

Nesse trabalho, um dos objetivos foi verificar se a diferença de excipientes utilizados entre as farmácias magistrais para manipulação dos mesmos ativos, além da associação entre estes diferentes ativos em uma mesma formulação, podem influenciar no perfil de liberação *in vitro* dos mesmos. Este estudo foi então realizado seguindo metodologia oficial para dissolução da ciclobenzaprina e prednisona. Para o meloxicam, foi utilizada a metodologia desenvolvida em nosso laboratório (descrito no artigo 5).

Avaliando-se a solubilidade da diacereína nos mesmos meios citados para o meloxicam, obteve-se os dados representados na tabela abaixo:

Solubilidade da diacereína nos meios avaliados

<b>MEIOS</b>	<b>Conc. Diacereína (µg/mL) Média ± DP (n=6)</b>
Água	43,27 ± 0,7
LSS 0,5%	56,09 ± 0,97
HCL 0,1N	18,56 ± 0,19
HCL 0,1N contendo LSS 0,5%	20,60 ± 0,03
Tampão fosfato pH 5,8	48,20 ± 0,04
Tampão fosfato pH 5,8 contendo LSS 0,5%	104,12 ± 2,95
Tampão fosfato pH 7,4	476,01 ± 3,68
Tampão fosfato pH 7,4 contendo LSS 0,5%	567,03 ± 3,58

Pode-se verificar que o meio de maior solubilidade da diacereína é o tampão fosfato pH 7,4. No entanto, neste mesmo meio, a diacereína sofre degradação básica, formando, entre outros, a reína que além de ser um produto de degradação, é um metabólito ativo.

Utilizando-se a água como meio para dissolução da diacereína em 900mL, rotação 100rpm e aparato 2, caso houvesse dissolução de 100% das cápsulas, a solução teria uma concentração final de 55,50 µg/mL. Ou seja, meio saturado. Foi exatamente por isso que a dissolução da diacereína tanto em 30 quanto em 60min. foi de no máximo 73% dependendo da formulação. Em virtude disso, não foi realizado o perfil de dissolução para a diacereína.

## **ANÁLISE DE CÁPSULAS MANIPULADAS CONTENDO O MELOXICAM ASSOCIADO A OUTROS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS REUMATOLÓGICAS**

Leila B. Leal, Maria de Cassia. T. Silva, Danilo C. G. Bedor, Talita M. Gonçalves, Davi P. Santana

NUDFAC - Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosméticos. Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

### **RESUMO**

Com a reformulação do regulamento técnico de Boas práticas de fabricação de medicamentos em farmácias magistrais, foi estabelecido como parte do controle de qualidade, a análise da formulação manipulada (descrição, caracteres organolépticos, e peso médio com SD e CV). Diante disto e baseado no crescente número de fórmulas manipuladas destinadas ao tratamento de doenças reumatológicas utilizando associações das mais diversas, este trabalho teve como objetivo avaliar cápsulas adquiridas no mercado contendo meloxicam, ciclobenzaprina, diacereína, prednisona e hidroxycloquina manipuladas isoladamente ou em associações. Também foi realizada a análise de teor, uniformidade de conteúdo e dissolução dos referidos fármacos. Os resultados demonstram que as formulações avaliadas neste trabalho estão em acordo com a legislação específica para o setor. No entanto, um erro de pesagem como observado neste trabalho pode ocasionar, dependendo da substância em questão, sérios problemas para o paciente, inclusive morte, como observado no caso da clonidina, divulgado nacionalmente em 2003. Assim, conclui-se que são necessárias medidas que possibilitem a rastreabilidade em todas as etapas do processo de manipulação, bem como o acompanhamento constante do farmacêutico que é o responsável direto pela qualidade dos medicamentos manipulados.

### **PALAVRAS-CHAVE**

Prednisona, ciclobenzaprina, diacereína, meloxicam, solubilidade, dissolução, Farmácia Magistral, CLAE.

### **INTRODUÇÃO**

Atualmente, as doenças reumatológicas (DR) vêm sendo tratadas com associações de fármacos de diferentes classes terapêuticas dentre os quais podemos destacar a ciclobenzaprina, meloxicam, diacereína e prednisona (KOROLKOVAS, 2004; LIMA, 1993; GOODMAN, 2003; CRAIG, 2005; FUCHS, 2004). Além da utilização de diversas associações, são variadas também as concentrações utilizadas, bem como as diferentes misturas de excipientes. Assim, a avaliação desses medicamentos é

importante no que concerne à segurança do uso deles, principalmente devido à ausência de literatura específica sobre a interação da maioria dos fármacos utilizados em associações. Essas associações, por sua vez, têm sido um dos motivos do crescimento das farmácias, de manipulação nos últimos anos. Na reformulação do regulamento técnico de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos em farmácias que resultou na publicação da RDC nº 214/ 2006, uma nova exigência foi estabelecida. Trata-se do monitoramento do processo de manipulação de formas farmacêuticas de uso interno. Deve ser realizada uma análise completa da formulação manipulada, dentre elas, a descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio (com o desvio padrão e o coeficiente de variação). Dentre elas, a realização de estudos de dissolução *in vitro*, não está previsto.

O Estudo de dissolução *in vitro* tem como referência, para controle oficial, a Resolução nº310/2004 da ANVISA. Neste teste, o percentual de fármaco dissolvido é obtido efetuando-se seis determinações simultâneas, coletando-se alíquotas em tempos pré-estabelecidos do meio de dissolução, procedendo-se, em seguida, sua quantificação. Atualmente, o teste de dissolução é um requisito considerado fundamental na Indústria farmacêutica para assegurar a qualidade das formas farmacêuticas sólidas de uso oral. É utilizado, para garantir a qualidade lote-a lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento, mesmo depois de determinadas modificações. Além disso, permite a otimização das modificações na fase de desenvolvimento, estudo de estabilidade, monitoramento dos processos de fabricação, bem como estabelecimento de correlação *in vitro/in vivo* (ADAMS, 2001; DRESSMAN, 1998; KANO, 2002).

Partindo do pressuposto de que em farmácias de manipulação são preparadas, como formas farmacêuticas sólidas, apenas cápsulas e de que as cápsulas de gelatina dissolvem-se rapidamente nos líquidos do trato gastrintestinal, liberando rapidamente seu conteúdo, que se dispersa e, assim, favorece a dissolução do fármaco em relação ao comprimido onde as partículas são submetidas à compressão (FERRAZ, 1997; SERRA, 1998; KANO, 2002), talvez não houvesse a necessidade da realização de testes de dissolução. No entanto, em acordo com STORPIRTIS, 2004, existem casos de medicamentos com equivalência farmacêutica comprovada e, mesmo assim não passa pelos testes de bioequivalência.

Mesmo sabendo que o medicamento manipulado não pretende ser um genérico, pois ocupa um outro espaço no sistema de saúde, baseado nas considerações anteriores, o objetivo deste trabalho consiste em avaliar as formulações manipuladas F1 e F2 (contendo associação de fármacos) bem como os mesmo ativos manipulados isoladamente, e compará-los a respectivas formulações referência.

## **METODOLOGIA**

As matérias-primas Prednisona e Ciclobenzaprina foram obtidas da DEG – Importação de Produtos Químicos Ltda. e o Meloxicam e a Diacereína foram obtidos na GALENA, ambos fornecedores nacionais.

### **Os medicamentos referência foram adquiridos em farmácia:**

Movatec® 15mg (Meloxicam), Lote: 4906;

Miosan® 10mg (Cloridrato de ciclobenzaprina), Lote 608061;

Meticorten® 20mg (Prednisona), Lote 523;

Artrodar® 50mg (Diacereína), Lote:06G10601.

### **Todos os medicamentos manipulados foram adquiridos em três farmácias de Recife e denominados FA, FB e FC:**

Farmácia FA – excipientes utilizados: celulose microcristalina;

Farmácia FB – excipientes utilizados: mistura de amido 25%, aerosil 5% e celulose 70%;

Farmácia FC – excipientes utilizados: lactose;

Nos medicamentos que contêm a associação de fármacos (F1 e F2), não foi utilizado excipiente, pois só os ativos preenchem toda a cápsula, mesmo na associação da farmácia C, onde foi utilizada a cápsula nº 00 e não a cápsula nº 0 como ocorreu com as associações das farmácias A e B.

### **A associação de fármacos estudada adquiridos de três diferentes farmácias de Manipulação de Recife e denominadas Formulações FA, FB e FC:**

F1-Meloxicam 7,5mg, Ciclobenzaprina 5mg, Diacereína 50mg e Prednisona 5mg.

F2-Meloxicam 15mg, Ciclobenzaprina 10mg, Diacereína 50mg e Prednisona 20mg.

### **Cápsulas contendo os fármacos isolados adquiridos de três diferentes farmácias de Manipulação de Recife e denominadas Formulações FA, FB e FC:**

Meloxicam 7,5mg (M1) e 15mg (M2);

Ciclobenzaprina 5mg (C1) e 10mg (C2);

Diacereína 50mg (D1/ D2) ;

Prednisona 5mg (P1) e 20mg (P2);

## **ANÁLISE QUANTITATIVA DOS FÁRMACOS**

A análise quantitativa dos fármacos foi realizada simultaneamente através de metodologia desenvolvida anteriormente, em nosso laboratório (LEAL,2007) (Figura 1).

## **CARACTERIZAÇÃO GERAL DAS CÁPSULAS E COMPRIMIDOS**

### **Controle de Qualidade**

O controle dos medicamentos utilizados neste estudo foi realizado segundo a RDC nº 214/ 2006, exceto para os ensaios de teor e uniformidade de conteúdo (BRITISH

PHARMACOPOEIA, 2004). O estudo de dissolução e perfil do meloxicam foi realizado segundo metodologia desenvolvida (Artigo 5), prednisona e ciclobenzaprina (USP 24).

Para comparação entre os perfis de dissolução, foi utilizado o modelo independente que emprega um fator de diferença (f1) e um fator de semelhança (f2). O fator f1 calcula a porcentagem de diferença entre os perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis:

$$F_1 = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n |R_f - T_t|}{\sum_{i=1}^n R_f} \right\} * 100$$

Onde: n > número de tempos de coleta Rt > valor da porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento ou com a formulação referencia; Tt > valor de porcentagem dissolvida da formulação teste no tempo t.

Fator f2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis:

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \times \sum_{i=1}^n (R_f - T_i)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

O critério para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes é:

f1=0 a 15 e f2= 50 a 100

A eficiência de dissolução (ED) foi calculada a partir das curvas de porcentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo (KHAN, 1975). A comparação entre os valores de ED dos produtos avaliados foi realizada através de Análise de Variância (ANOVA) segundo a RE nº 483, 2002, (AGUIAR, 2005).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### CARACTERIZAÇÃO DAS CÁPSULAS

Dados do controle realizado segundo RDC nº 214/ 2006 encontram-se na tabela I. Esses resultados servem como base para afirmar que todas as formulações testadas estão de acordo com a legislação vigente para controle de qualidade de medicamentos manipulados.

Todas as formulações foram aprovadas quanto ao teor, exceto a Formulação F2-FA (contendo a associação em doses maiores), que apresentou teor da prednisona **(12,6%)** abaixo do especificado (entre 90 e 110%) (Tabela II). Uma vez que esta formulação foi aprovada em relação ao peso médio, provavelmente ocorreu um erro na pesagem deste ativo, resultando no baixo teor encontrado.

A uniformidade de conteúdo é exigida para comprimidos ou cápsulas de fármacos com baixo índice terapêutico e medicamentos cujo teor de substância ativa é inferior a 50mg por unidade ou quando compreender menos de 50% do peso da amostra. Os

resultados demonstram que cada uma das dez cápsulas avaliadas para cada medicamento estudado, estava em conformidade com a especificação geral (entre 85 e 115%) e o desvio padrão relativo (DPR) entre eles foi inferior ao limite especificado de 6%.

Os resultados da dissolução demonstram que todas as formulações atendem às especificações, exceto a formulação F2-FA com associação em concentração maior, relacionada à dissolução da prednisona (Tabela II).

Com relação ao perfil de dissolução pode-se dizer que:

**Prednisona-** Para a análise de medicamentos contendo a prednisona, o fator de semelhança (F2) e o fator de diferença (F1) (Tabela III) demonstraram que os medicamentos manipulados apresentam perfis de liberação da prednisona comparáveis ao produto referência segundo recomenda a RE nº 483/ 2002, exceto para a formulação contendo a associação da farmácia FA (F2-FA). Como se trata de uma formulação que contém apenas a mistura de ativos, pode-se concluir que a utilização da cápsula nº 0 influenciou na liberação da prednisona, muito provavelmente devido à maior compactação fornecida na preparação do medicamento. Aplicando-se a ANOVA aos valores de ED (Tabela IV) obtidos verificou-se que com nível de 5% de probabilidade o valor de F não foi significativo, podendo se verificar que em acordo com ED as formulações são estatisticamente iguais. Ocorrendo o mesmo para as formulações com concentrações menores de prednisona (5mg). (Figura 2 e 3).

**Meloxicam-** Para a análise de medicamentos contendo o meloxicam, verificou-se, para todas as formulações,  $f_1 < 15$  e  $f_2 < 50$ . Através da análise de variância (ANOVA) pode-se verificar que a média de ED é estatisticamente semelhante para p 5%.

**Ciclobenzaprina-** O sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) sugere que, para fármacos de Alta solubilidade (AS) e Alta permeabilidade (AP)- Caso I, ou para fármacos de Alta solubilidade (AS) e baixa permeabilidade (BP)- Caso III, a obtenção de 85% de dissolução em solução 0,1M, em até 15 minutos, pode garantir que a biodisponibilidade do fármaco não é limitada pela dissolução. Nesses casos, o passo limitante da velocidade de absorção é o esvaziamento gástrico (RE nº 901; 2003). É o que ocorre para todas as formulações da ciclobenzaprina. Em virtude disso, não foi realizado nenhum cálculo de  $f_1$  e  $f_2$  nem ED.

Assim, foram estudados quatro diferentes fármacos manipulados isoladamente e associados. Verificou-se que, mesmo existindo uma possível interação entre eles (formação de misturas eutéticas), como verificados nos estudos de Análise térmica utilizando o DTA (Artigo 4), não foi observado, neste trabalho uma influência tão forte no sentido de interferir na liberação *in vitro* dos fármacos. Observou-se no entanto, que na preparação F2-FA e F1-FA, onde existe uma maior força de compactação, a liberação da prednisona foi modificada, em relação as formulações F2-FB e FC e F1-FB e FC. Fato este

que pode levar a toda uma discussão relacionada ao procedimento de manipulação. Até que ponto utilizar o socador para finalizar o enchimento das cápsulas, ou utilizar cápsulas de números maiores?

O ideal é que a mistura de excipientes utilizada nas preparações de uso oral, principalmente, fossem o mais padronizado possível. Isto evitaria maiores problemas relacionados à liberação de fármacos, principalmente àqueles de baixo índice terapêutico. Neste trabalho foi verificado que a mistura de excipientes utilizado pela farmácia FB provocou um aumento do tempo inicial de liberação dos ativos em relação aos excipientes utilizados pelas farmácias FA e FC. No entanto, não foi suficiente para provocar uma diferença estatisticamente significativa na dissolução desta formulação em relação às demais.

## **CONCLUSAO**

Diante dos resultados, conclui-se que as formulações avaliadas neste trabalho estão em acordo com a legislação específica para o setor. No entanto, erro de pesagem como observado muitas vezes, fruto de um trabalho cansativo devido à rotina de pesagem e manipulação, podem causar problemas sérios para os pacientes, como o ocorrido no caso da clonidina, divulgado nacionalmente.

Os resultados do perfil de dissolução das formulações contendo prednisona foram estatisticamente semelhantes. No entanto, na formulação F1-FA e F2-FA o início de liberação da prednisona é abaixo dos demais. Isto precisa ser melhor investigado, uma vez que, dependendo do fármaco, tal fenômeno poderia comprometer a eficácia clínica do mesmo.

Em virtude disto, são necessárias medidas que possibilitem a rastreabilidade em todas as etapas do processo de manipulação, bem como o acompanhamento constante do farmacêutico que é o responsável direto pela qualidade dos medicamentos manipulados em farmácias de sua responsabilidade.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ADAMS, E., COOMANS, D., SMEYERS-VERBEKE, J., MASSART, D. L. Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.226, 2001. p.107-125.

AGUIAR, G et al. Avaliação biofarmacotécnica in vitro de formas farmacêuticas sólidas contendo doxiciclina. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v. 41, n. 4, out/dez 2005. p. 451-458.

CRAIG, Charles, R; STITZEL, ROBERT,E. *Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 815p.

DRESSMAN, J. B., AMIDON, G. L., REPRAS, C., SHAH, V. P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm. Res.*, New York, v.15, n.1, 1998. p.11-22.

FERRAZ, H. G. Avaliação biofarmacêutica in vitro e in vivo (Bioequivalência) de comprimidos de ampicilina 500mg comercializados no Brasil. São Paulo, 1997. (Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP). 135p.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 1074p.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G. As bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.

KANO, E. K. Avaliação biofarmacêutica de formulações contendo cefadroxil: estudos in vitro e in vivo (bioequivalência). São Paulo, 2002. (Tese de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP). 233p.

LEAL, L.B.; VASCONCELOS P.B.; BEDOR, D.B.G.; SOUSA, C.E.M & SANTANA, D.P. Desenvolvimento e Validação de metodologia analítica para doseamento simultâneo de quatro fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas. Rev. Bras. Farm. 2007; 88(1):33-38.

LIMA, Darcy Roberto. Manual de Farmacologia Clínica, Terapêutica e Toxicológica. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.

KHAN, K.A, RHODES, C.T. The concept of dissolution efficiency. J. Pharm Pharmacol 1975; 28:48-9.

KOROLKOVAS, A., FRANÇA, F. F. C. Dicionário Terapêutico. São Paulo: Guanabara, 2004.

SERRA, C. H. R. Avaliação biofarmacotécnica de comprimidos contendo cefalexina: cinética de dissolução e bioequivalência. São Paulo, 1998. 206p. (Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP).

The British Pharmacopoeia , 2004.v.IV. appendix XIIj p.A274.

United States Pharmacopoeial: USP 24. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 1999.

**Tabela I** – Peso médio e coeficiente de variação das formulações.

<b>Formulação</b>	<b>Peso Médio (mg)±DP</b>	<b>Especificações</b>
Movatec 15mg	177,5±1,2	Comprimido amarelo
Miosan 10mg	255,0±0,4	Drágea com azul
Meticorten 20mg	305,4±0,5	Comprimido amarelo
Artrodar 50mg	377,0±0,9	Cápsula nº02 transparente
F2-FA	671,3±3,3	Cápsula nº00 colorida
F2-FB	632,5±4,7	Cápsula nº00 colorida
F2-FC	668,1±3,4	Cápsula nº00 colorida
F1-FA	318,0±2,1	Cápsula nº00 colorida
F1-FB	474,0±3,3	Cápsula nº00 colorida
F1-FC	325,1±1,7	Cápsula nº00 colorida
M1-FA	169,0±1,4	Cápsula nº03 colorida
M1-FB	173,1±1,0	Cápsula nº03 colorida
M1-FC	175,4±3,3	Cápsula nº03 colorida
M2-FA	174,0±3,2	Cápsula nº03 colorida
M2-FB	183,1±0,8	Cápsula nº03 colorida
M2-FC	176,5±1,2	Cápsula nº03 colorida
P1-FA	171,4±3,2	Cápsula nº03 colorida
P1-FB	174,3±4,3	Cápsula nº03 colorida
P1-FC	177,3±3,8	Cápsula nº03 colorida
P2-FA	216,4±4,1	Cápsula nº03 colorida
P2-FB	187,2±3,2	Cápsula nº03 colorida
P2-FC	188,3±4,4	Cápsula nº03 colorida
C1-FA	175,1±0,8	Cápsula nº03 colorida
C1-FB	177,2±3,3	Cápsula nº03 colorida
C1-FC	180,4±3,0	Cápsula nº03 colorida
C2-FA	227,3±4,6	Cápsula nº03 colorida
C2-FB	178,4±3,1	Cápsula nº03 colorida
C2-FC	180,3±2,9	Cápsula nº03 colorida
D1-FA	163,0±2,1	Cápsula nº03 transparente
D1-FB	147,4±1,8	Cápsula nº03 transparente
D1-FC	149,2±3,1	Cápsula nº03 transparente
D2-FA	217,0±1,7	Cápsula nº02 transparente
D2-FB	198,4±1,0	Cápsula nº02 transparente
D2-FC	200,0±3,8	Cápsula nº02 transparente

**Tabela II** – Teor das preparações e dissolução das formulações

<b>Formulação</b>	<b>Média ±DP (n=10)</b>	<b>Especificação geral</b>	<b>Dissolução (%) Média ±DP (n=10)</b>
Movatec 15mg	102,9 ± 0,06	Maior que 80% em 30min	82,60±0,86
Miosan 10mg	96,7 ± 0,06	Maior que 75% em 30min	80,01± 0,77
Meticorten 20mg	94,56 ± 0,10	Maior que 80% em 30min	89,56 ± 0,89
Artrodar 50mg	96,17 ± 0,12	Maior que 70% em 60min	71,62± 0,57
<b>F2-FA</b>			
Meloxicam 15mg	105,81 ± 2,67	Maior que 80% em 30min	81,91 ± 1,27
Ciclobenzaprina 10mg	103,62 ± 3,19	Maior que 75% em 30min	82,48 ± 0,94
Prednisona 20mg	<b>12,16 ± 3,07</b>	Maior que 80% em 30min	<b>2,08± 1,04</b>
Diacereina 50mg	101,14 ± 2,62	Maior que 70% em 60min	73,00± 2,45
<b>F2-FB</b>			
Meloxicam 15mg	89,98 ± 2,36	Maior que 80% em 30min	87,60 ± 1,45
Ciclobenzaprina 10mg	101,46 ± 2,45	Maior que 75% em 30min	81,00 ± 1,99
Prednisona 20mg	101,69 ± 2,36	Maior que 80% em 30min	86,00 ± 2,47
Diacereina 50mg	99,24 ± 2,32	Maior que 70% em 60min	71,90 ± 1,69
<b>F2-FC</b>			
Meloxicam 15mg	98,7 ± 1,87	Maior que 80% em 30min	81,45 ± 1,32
Ciclobenzaprina 10mg	101,00 ± 3,17	Maior que 75% em 30min	84,00 ± 2,89
Prednisona 20mg	99,9 ± 2,36	Maior que 80% em 30min	82,00 ± 1,87
Diacereina 50mg	103,02 ± 2,12	Maior que 70% em 60min	72,50 ± 2,49
<b>F1-FA</b>			
Meloxicam 7,5mg	102,3 ± 2,57	Maior que 80% em 30min	99,25 ± 1,42
Ciclobenzaprina 5mg	99,40 ± 2,37	Maior que 75% em 30min	85,05 ± 1,89
Prednisona 5mg	99,9 ± 2,36	Maior que 80% em 30min	89,60 ± 2,87
Diacereina 50mg	98,92 ± 1,12	Maior que 70% em 60min	71,51 ± 1,39
<b>F1-FB</b>			
Meloxicam 7,5mg	101,58 ± 1,34	Maior que 80% em 30min	95,45 ± 1,52
Ciclobenzaprina 5mg	101,36 ± 3,55	Maior que 75% em 30min	86,30 ± 2,77
Prednisona 5mg	99,79 ± 3,46	Maior que 80% em 30min	83,10 ± 1,07
Diacereina 50mg	99,50 ± 3,48	Maior que 70% em 60min	71,50 ± 1,49
<b>F1-FC</b>			
Meloxicam 7,5mg	98,79 ± 3,78	Maior que 80% em 30min	98,88 ± 2,86
Ciclobenzaprina 5mg	101,30 ± 1,67	Maior que 75% em 30min	88,12 ± 1,97
Prednisona 5mg	101,59 ± 3,56	Maior que 80% em 30min	87,30 ± 2,17
Diacereina 50mg	103,32 ± 4,52	Maior que 70% em 60min	71,90 ± 1,39
M1-FA	101,93 ± 2,36	Maior que 80% em 30min	87,60 ± 1,45
M1-FB	99,79 ± 3,10	Maior que 80% em 30min	90,98 ± 2,55
M1-FC	103,00 ± 2,37	Maior que 80% em 30min	86,47 ± 1,25
M2-FA	101,42 ± 3,52	Maior que 80% em 30min	88,48 ± 1,99
M2-FB	101,30 ± 3,26	Maior que 80% em 30min	90,60 ± 2,45
M2-FC	98,59 ± 2,41	Maior que 80% em 30min	99,20 ± 2,35
P1-FA	101,07 ± 2,87	Maior que 80% em 30min	99,61 ± 2,35
P1-FB	100,89 ± 2,52	Maior que 80% em 30min	92,48 ± 1,35
P1-FC	101,96 ± 2,90	Maior que 80% em 30min	90,55 ± 2,75
P2-FA	99,99 ± 2,76	Maior que 80% em 30min	89,18 ± 2,99
P2-FB	102,07 ± 2,97	Maior que 80% em 30min	97,34 ± 2,33
P2-FC	101,42 ± 3,52	Maior que 80% em 30min	98,04 ± 1,85

C1-FA	101,79 ± 1,01	Maior que 75% em 30min	97,67 ± 1,68
C1-FB	99,99 ± 2,26	Maior que 75% em 30min	98,50 ± 1,65
C1-FC	101,78 ± 1,52	Maior que 75% em 30min	98,57 ± 2,22
C2-FA	100,32 ± 2,45	Maior que 75% em 30min	99,58 ± 3,00
C2-FB	100,97 ± 1,89	Maior que 75% em 30min	97,61 ± 3,41
C2-FC	99,00 ± 2,55	Maior que 75% em 30min	99,67 ± 3,25
D1-FA	101,78 ± 2,50	Maior que 70% em 60min	71,67 ± 1,66
D1-FB	100,06 ± 1,72	Maior que 70% em 60min	72,50 ± 2,00
D1-FC	102,89 ± 1,90	Maior que 70% em 60min	72,00 ± 1,22
D2-FA	98,89 ± 1,10	Maior que 70% em 60min	71,58 ± 1,50
D2-FB	102,09 ± 2,88	Maior que 70% em 60min	73,00 ± 1,71
D2-FC	100,67 ± 1,95	Maior que 70% em 60min	72,67 ± 2,25

Tabela III- Valores de F1 e F2 obtidos do estudo comparativo do perfil de dissolução da prednisona

Medicamentos	Especificacoes	F1	F1
P2-FA	cápsula nº03	1,98	98,07
P2-FB	cápsula nº03	14,55	72,11
P2-FC	cápsula nº03	2,70	98,69
F2-FA	cápsula nº0	19,40	66,70
F2-FB	cápsula nº00	12,50	73,73
F2-FC	cápsula nº00	12,79	73,65

Tabela IV- Valores médios de eficiência de dissolução (ED) para os produtos com prednisona estudados.

Medicamentos	P2-FA	P2-FB	P2-FC	F2-FA	F2-FB	F2-FC
ED %	99,07	90,15	97,05	85,81	90,35	91,15

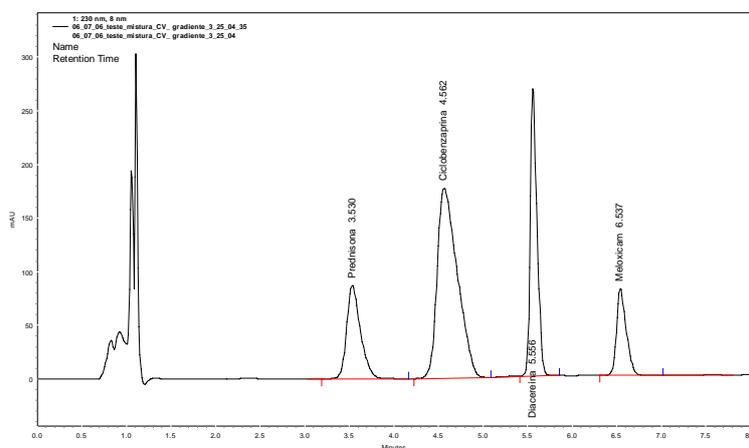


Figura 1- Perfil cromatográfico dos fármacos Prednisona, Ciclobenzaprina, Diacereina, e Meloxicam respectivamente.

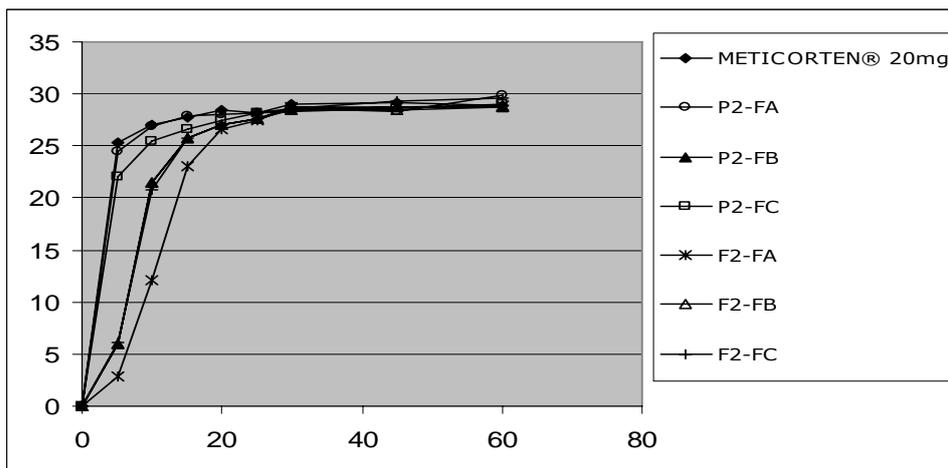


Figura 2- Perfil de dissolução da prednisona 20mg nos medicamento em estudo.

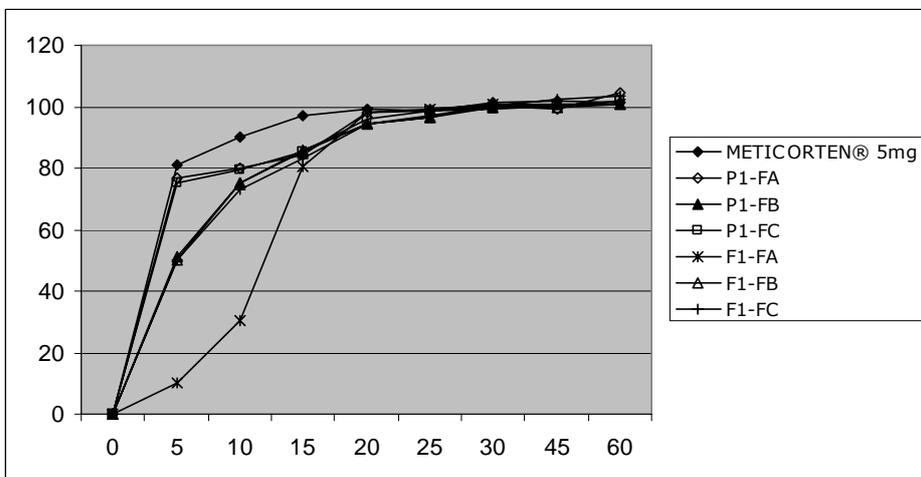


Figura 3- Perfil de dissolução da prednisona 5mg nos medicamento em estudo.



# **ARTIGO 07**

**NOVO MÉTODO ANALÍTICO PARA  
DOSEAMENTO DO MELOXICAM EM PLASMA  
HUMANO, QUANDO ADMINISTRADO EM  
ASSOCIAÇÃO DE QUATRO DIFERENTES  
FÁRMACOS**

**07**

---

Uma vez confirmada a estabilidade das formulações no tempo de uso (3 meses) quando conservado em temperatura ambiente, realizado o controle de qualidade segundo legislação específica para o setor (RDC nº 214/ 2006), bem como a avaliação do teor, uniformidade de conteúdo e perfil de dissolução, resta-nos agora, a confirmação *in vivo* da qualidade destes medicamentos.

Uma vez selecionado o meloxicam como ativo referência para um estudo clínico piloto de biodisponibilidade, e em se tratando de uma administração de cinco fármacos associados, neste trabalho (Artigo 7), intitulado "Novo método analítico para doseamento seletivo do meloxicam em plasma humano, quando associado a quatro fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas" foi desenvolvida uma metodologia analítica para doseamento seletivo do meloxicam. A réina, metabólito ativo da diacereína, que também foi extraída utilizando o método de precipitação de proteínas, infelizmente não pôde ser dosada devido à dificuldade na obtenção de um padrão deste ativo.

**Novo método analítico para doseamento do meloxicam em plasma humano, quando administrado em associação de quatro diferentes fármacos**

Leila Bastos Leal; Danilo César Galindo Bedor; Carlos Eduardo Miranda de Sousa; Maria de Cássia Temóteo Silva; Davi Pereira de Santana.

NUDFAC - Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosméticos. Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Rua Prof. Arthur de Sá s/n, Cidade Universitária, Recife PE

**New analytical methodology for evaluation selectivity of meloxicam in biological sample associated of four drugs utilized in treatment of therapy of disorder rheumatics**

**ABSTRACT**

A simple and specific CLAE method was developed to evaluate selectivity meloxicam after administration of the oral associations of the prednisone, cyclobenzaprine, diacereín and hidroxicloroquine in biological sample. Reversed phase chromatography was conducted using 18 (150 x 4.6 mm) column at 30 °C and a mobile phase of acetonitrile and pH 3.0 phosphate buffer, on a flow rate of 2.2mL/min. The piroxicam as employed with internal standard, both were detected at 360nm. The retention time of piroxicam, rheim (breakdown products of diacereín) and meloxicam were 3.7, 4.1 and 4.7 minutes, respectively. This method showed to be linear (50-3000 ng/mL), presented a LOQ 500 pg on column. Finally, the analytical method showed suitable specificity, sensitivity, linearity, robustness, precision and accuracy.

**KEY WORDS**

Meloxicam, HPLC, magistral pharmacy.

## **INTRODUÇÃO**

O meloxicam (Figura1), quimicamente: 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1, 1-dióxido, analgésico e antiinflamatório não-esteroidal pertencente à classe do ácido enólico, um dos derivados do oxicam, e potente inibidor da ciclooxigenase, é um antiinflamatório utilizado nas concentrações de 7,5 e 15mg, na forma cápsula e comprimido, seja como fármaco isolado seja como associado a outras substâncias, como medicamento referência, similar, genérico ou manipulado<sup>1,2,3</sup>. Para tratamento de doenças reumatológicas, é administrado associado à prednisona, ciclobenzaprina, diacereína e hidroxicloroquina (Figura 1), entre outras, em cápsulas de liberação rápida<sup>4</sup>. Na literatura, existem alguns métodos descritos para quantificação do meloxicam em fluidos biológicos<sup>5,6,7,8,9,10,11</sup>. Estes métodos apresentam algumas desvantagens que dificultam sua aplicação em ensaios de biodisponibilidade seja devido à baixa resolução cromatográfica, aos procedimentos complexos e demorados e, até mesmo, devido à utilização de solventes demasiadamente tóxicos. Assim sendo, o objetivo deste trabalho foi desenvolver um método para quantificação do meloxicam em plasma, com seletividade para os outros ativos citados, a ser utilizado em estudo clínico piloto de cápsulas magistrais com a seguinte composição: hidroxicloroquina 200mg, prednisona 20mg, ciclobenzaprina 10mg, diacereína 100mg e meloxicam 15mg.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **MATERIAIS E EQUIPAMENTOS**

Meloxicam Sigma, Piroxicam Sigma, acetonitrila grau UV/CLAE; água purificada obtida através de Milli-Q. Os demais reagentes e solventes utilizados foram de grau analítico. Os demais reagentes e solventes utilizados foram de grau analítico. Sistema de cromatografia líquida de alta eficiência Shimadzu (Kyoto, Japan), composto por bomba LC-10ADVP, auto-injetor SIL-10A, uma unidade de degazeificação DGV – 10AL, forno CTO-10A VP, detector SPD-10 A-VP UV e unidade de controle SCL 10 A-VP. Os dados das análises foram adquiridos e processados no software CLASS-VP.

## **CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS**

A separação cromatográfica foi realizada com uma coluna Luna<sup>®</sup> C 18 (250 x 4,6mm; 10µm). A fase móvel consistiu da mistura de Tampão Fosfato de Sódio (pH=3) e acetonitrila (40:60), fluxo de 2,2mL/min, volume de injeção de 30µL, temperatura do forno de 40°C .

## **SOLUÇÃO ESTOQUE E PADRÃO**

A solução estoque de meloxicam para preparação do plasma padrão (Sol 1) foi obtida dissolvendo-se 10mg do meloxicam em 10mL de metanol (concentração = 1000 µg/mL). O padrão interno foi preparado dissolvendo-se 10mg do piroxicam em 10mL de metanol (concentração = 1000µg/mL). As amostras de plasma padrão nas concentrações de 50, 100, 300, 600, 1000, 1500, 2000, e 3000 ng/mL foram obtidas por meio de diluições sucessivas da Sol. 1 em plasma branco. As amostras de plasma para o controle de qualidade nas concentrações de 120, 800 e 2200 ng/mL foram obtidas por meio de diluições sucessivas da Sol. 2 (preparada da mesma forma que a Sol. 1) em plasma branco.

## **PROCEDIMENTO DE EXTRAÇÃO**

A extração de meloxicam das amostras de plasma foi realizada por precipitação de proteínas utilizando Acetonitrila. Adicionou-se 50µL de PI (piroxicam 250µg/mL) contendo 250µL de plasma, homogeneizando-se em agitador de tubos por 10 segundos. A seguir, extraiu-se o plasma com 2,5mL ACN, agitou-se por 60 segundos e centrifugou-se (10.000rpm, 4°C, 5minutos). O sobrenadante foi transferido para vial e analisado por CLAE.

## **VALIDAÇÃO**

A validação da metodologia analítica foi determinada segundo os critérios descritos na norma RE 899 de 29 de maio de 2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA<sup>12</sup>.

A seletividade / especificidade do método foi realizada através da análise de cada um dos fármacos na concentração média da curva de calibração (1500ng/mL).

A linearidade foi avaliada pela aplicação de soluções constituídas de diluições autênticas dos fármacos em metanol nas concentrações de 50 a 4000ng/mL, que foram injetadas em triplicata no cromatógrafo, avaliando-se segundo o modelo de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados.

Os limites de detecção e de quantificação foram determinados matematicamente através da relação entre o desvio padrão da curva de calibração e coeficiente angular, usando o fator multiplicador apropriado conforme sugerido pela RE 899/03.

A precisão intermediária foi avaliada em dois níveis: repetitividade e precisão intermediária. Para avaliação da repetitividade, uma mesma concentração foi injetada em seis replicatas pelo mesmo operador, e os valores de área dos picos obtidos foram registrados e comparados avaliando a precisão do método através do desvio padrão relativo ou coeficiente de variação (CV%). A precisão intermediária foi avaliada através da comparação entre três injeções de uma mesma concentração realizada em dias diferentes e por analistas diferentes, inferindo-se os resultados da análise de variância (ANOVA).

A exatidão do método para cada fármaco foi realizada em três replicatas nas concentrações 120 ng/mL (50%), 800 ng/mL (100%) e 2200 ng/mL (150%) e comparadas com o valor nominal através do teste t de student.

O ensaio de robustez foi determinado a partir da variação dos seguintes parâmetros: lote da coluna cromatográfica e variação do fluxo de fase móvel e tempo de sonicação no preparo das amostras (5min, 10min, 15min).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO ANALÍTICO E MÉTODO DE EXTRAÇÃO**

A utilização do CLAE associado ao detector com arranjo de diodo (DAD) tem sido bastante comum na identificação de compostos<sup>13</sup>. No nosso caso, o DAD foi utilizado para selecionar o melhor comprimento de onda (255nm) para maximizar o sinal dos compostos de interesse; o padrão (meloxicam), padrão interno (piroxicam) e minimizar o sinal de interferentes do plasma bem como do metabólito ativo da diacereína (rhein)

(Figura 1), um dos constituintes da cápsula a ser analisada. As condições cromatográficas, especialmente a fase móvel, foi otimizada, buscando encontrar melhor resolução e simetria de picos. Esta otimização foi realizada, variando o percentual e pH do tampão fosfato de sódio e percentuais e tipo do componente orgânico (Acetonitrila e metanol). Finalmente, foi escolhido o Tampão fosfato de sódio 20mM pH3,00: ACN (40:60). Mesmo utilizando um fluxo relativamente alto (2,2mL/min), a pressão ficou em cerca de 100 Kgf/cm<sup>2</sup>.

Com relação à metodologia de extração do meloxicam em plasma, o método descrito por Velpandian, por exemplo, trata da utilização do clorofórmio e por isso é necessária etapa de evaporação, o método descrito por Porta utiliza o álcool terc-butílico, sendo também necessária uma etapa de evaporação. Neste trabalho, para otimização do meio extrator, foi necessário levar em consideração os outros ativos presentes no sangue, uma vez que a preparação a ser administrada no estudo clínico piloto, trata-se de uma associação contendo o meloxicam além da hidroxicloroquina, ciclobenzaprina, prednisona e diacereína. Esta é uma formulação bastante dispensada em farmácias de manipulação para tratamento de doenças reumatológicas (TDR). Para tanto foi realizada variação no pH do meio, no volume do solvente utilizado (ACN), e no tempo de centrifugação da amostra. Finalmente, para um volume de plasma de 250µL, utilizou-se 2,5mL de ACN, agitou-se por 60 segundos e centrifugou-se a 10.000 rpm, 4°C e 5 minutos).

## **VALIDAÇÃO**

O método desenvolvido mostrou-se específico para meloxicam, (P) tendo o piroxicam como padrão interno (PI). Foi demonstrada a boa separação entre eles e entre os componentes do plasma, além da seletividade demonstrada para a rhein (metabólito da diacereína), com tempos de retenção de 3.7, 4.1 e 4.7 minutos para o piroxicam, rhein e meloxicam, respectivamente (Figura 2).

O método mostrou-se linear entre as concentrações de 50 a 3000 ng/mL com R<sup>2</sup>=0,999.

A precisão variou até 4.56% e a exatidão variou entre 88,75 e 105,23% para amostras analisadas no mesmo dia (intra-dia). A tabela I mostra a precisão e a exatidão em dias diferentes (inter-dia).

O limite de quantificação do método foi de 50 ng/mL, com precisão de 2,35% e exatidão de 114%. A recuperação média da extração foi de 96,31% para meloxicam (Tabela I) e 97,87% para piroxicam, com precisão e exatidão dentro dos limites especificados.

As amostras de plasma mantiveram-se estáveis a -20 °C por 60 dias e a três ciclos de congelamento e descongelamento, conforme mostrado na Tabela II e III. A estabilidade de curta duração (condições e tempo de análise) foi realizada a 24 e 48 horas após a preparação (Tabela IV). Esses dados corroboram com os encontrados por Valentina, 2005.

## **CONCLUSÃO**

Mesmo diante do número de fármacos presentes na preparação a ser analisada (meloxicam, ciclobenzaprina, diacereína, hidroxiclороquina, prednisona), da complexidade da matriz biológica, da presença de padrão interno e metabólito ativo da diacereína (rhein), concluímos que este novo método de dosagem satisfaz as especificações necessárias para a realização de estudos de biodisponibilidade do meloxicam, pois se apresentou seletivo, específico, linear, preciso e exato.

## **RESUMO**

Desenvolveu-se método analítico para quantificação do meloxicam, com seletividade na presença de prednisona, ciclobenzaprina, diacereína e hidroxiclороquina em plasma humano. Empregou-se CLAE utilizando coluna C18 (250 x 4,6 mm), fase móvel (tampão fosfato de sódio pH 3,00/acetonitrila 40:60 v/v), fluxo de 2,2mL/min e temperatura de 40°C. Utilizou-se o piroxicam como padrão interno, ambos detectados por UV a 364nm. Os tempos de retenção para o piroxicam, rhein (metabólito ativo da diacereína) meloxicam e foram 3.7, 4.1 e 4.7 minutos respectivamente. Este método apresentou linearidade entre 50-3000 ng/mL, com limite de quantificação 500 pg on column. O

método analítico inédito demonstrou especificidade, seletividade, linearidade, precisão e exatidão adequadas.

### **PALAVRAS-CHAVE**

Meloxicam, CLAE, farmácia magistral.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Korolkovas, A., França, F. F. C. Dicionário Terapêutico. São Paulo: Guanabara, 2004.
2. Katzung, Bertram G. ; Farmacologia básica e clínica. 8.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2003.
3. Goodman, Louis Sanford; Gilman, Alfred Goodman. As bases farmacológicas terapêutica.10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.
4. Batistuzzo, J.A.O., Itaya, M., Eto, Y. Formulário Médio-Farmacêutico. 2. ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.
5. Turck, D. Busch, U. Heinzl, G. Narjes, H. Clinical pharmacokinetics of Meloxicam. *Arzneimittelforschung*, **1997**, v.47, p.253-258.
6. Radhofer-Welte, S. Dittrich, P., Determination of the novel non-steroidal anti-inflammatory drug lornoxicam and its main metabolite in plasma and synovial fluid. *J. Chromatogr. B*, **1998**, v.707, p151-159.
7. Elbary, A. A., Foda, N., Elkhateeb, M. Reversed phase liquid chromatographic determination of meloxicam in human plasma and its pharmacokinetic application. *Anal. Lett.* **2001**, v.34, p.1175-1187.
8. Valentina, P. et al. Metodo Analitico para a determinação de meloxicam em plasma humano por Cromatografia líquida de Alta eficiência (CLAE). *Rev. Bras. Cienc. Farm.* v.41, n.2, São Paulo abr/jun **2005**.
9. Velpandian, T. et al. Development and Validation of a new high-performance liquid chromatographic estimation method of meloxicam in biological samples. *Journal of Chromatography B*, **2000**, 738:431-436.
10. Young, H. et al. Simultaneous Determination of piroxicam, meloxicam and tenoxicam in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, **2005**, 826:214-219.
11. Dasandi, B. et al. LC determination and Pharmacokinetics of meloxicam. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2002**, 28:999-1004.
12. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Aprova Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. RE nº 899 de 29 de maio de 2003. D.O.U. – Diário Oficial da União, de 2 de junho de 2003.
13. M.A. Alabdalla, *J Clin Forensic Med*, **2005**, 12:310.

**Tabela I-** Precisão Inter-dia e recuperação do meloxicam em plasma humano

Analito	Conc.	Conc. ( $\pm$ SD) (ng/mL)	Precisão RSD (%)	Precisão(%)		N
				Recuperação(%)	RE (%)	
LQ	50	55,894( $\pm$ 7,453)	2,356	95,04	2,46	6
CQB	120	112,700( $\pm$ 7,079)	6,281	98,01	3,22	6
CQM	800	862,089( $\pm$ 3,518)	3,772	94,34	3,13	6
CQA	2200	2265,283( $\pm$ 6,576)	2,674	97,86	1,54	6

**Tabela II-** Estabilidade do meloxicam em amostras de plasma mantidas a temperatura de -20°C e submetidas a três ciclos congelamento descongelamento.

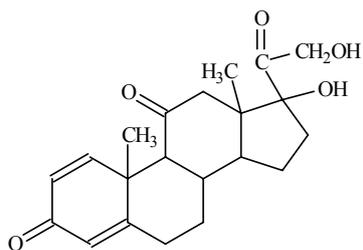
Concentração (ng/mL)	Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3	
	Precisão (%)	Exatidão (%)	Precisão (%)	Exatidão (%)	Precisão (%)	Exatidão (%)
CQB	4,98	101	8,56	99	6,98	106
CQM	7,27	96	5,39	101	7,32	95
CQA	5,38	92	3,78	95	1,56	98

**Tabela III-** Estabilidade do meloxicam em amostras de plasma mantidas a temperatura de -20°C por 60 dias.

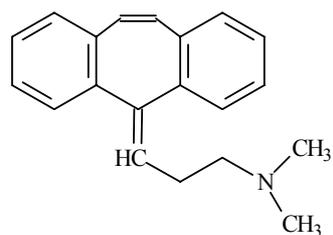
Concentração (ng/mL)	Precisão(%)	Exatidão(%)
CQB	3,69	104
CQM	8,38	99
CQA	7,03	95

**Tabela IV-** Estabilidade do meloxicam em amostras de plasma no tempo de 24 e 48hs após o preparo.

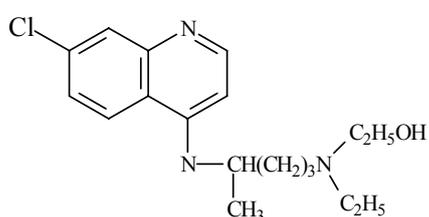
Concentração (ng/mL)	24 horas		48 horas	
	Precisão(%)	Exatidão(%)	Precisão(%)	Exatidão(%)
CQB	2,49	95	3,59	89
CQM	5,39	93	4,03	87
CQA	3,59	90	8,40	91



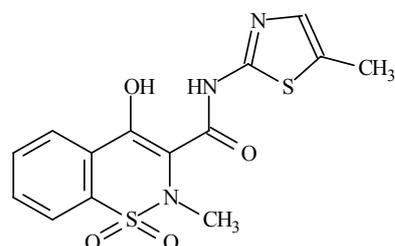
**A**



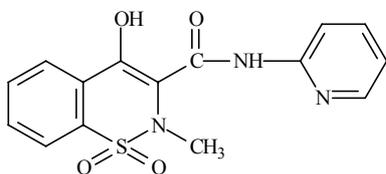
**B**



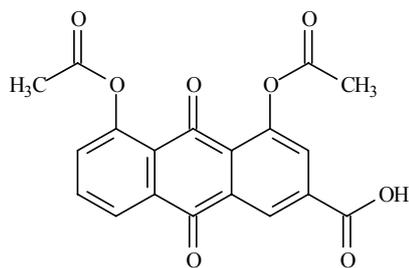
**C**



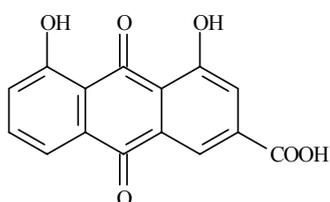
**D**



**E**

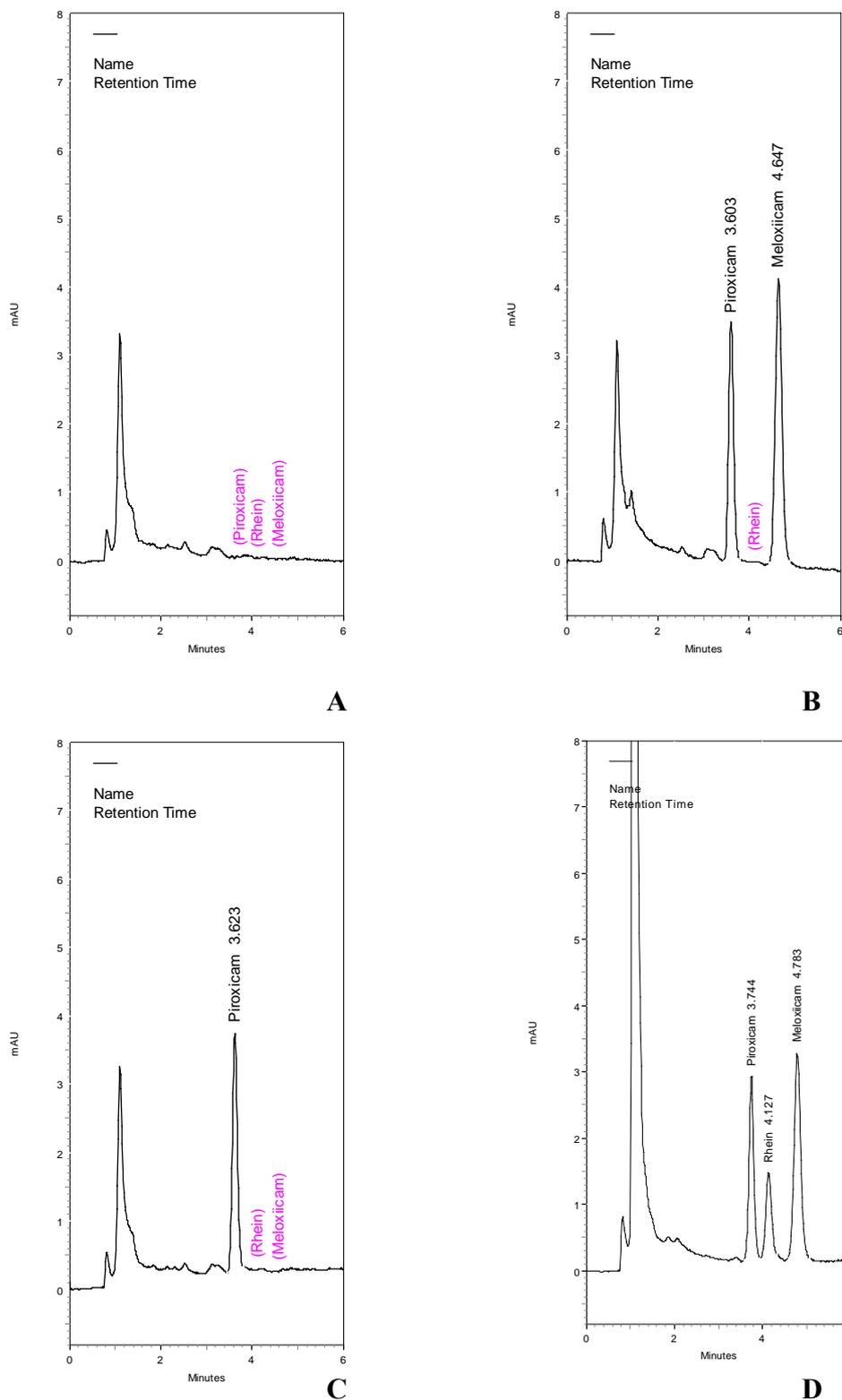


**F**



**G**

**Figura 1-** Estrutura química dos fármacos (A) prednisona, (B) ciclobenzaprina, (C) hidroxicloroquina, (D) meloxicam, (E) piroxicam, (F) diacereina, (G) rhein.



**FIGURA 2** - Cromatogramas referentes às amostras de: A - plasma branco; B plasma branco adicionado de padrão de meloxicam (2,0 ng/mL ) e de padrão interno; C plasma branco adicionado de padrão interno; D B plasma branco adicionado de padrão de meloxicam, padrão interno e rhein.



# **ARTIGO 08**

**ESTUDO PILOTO COMPARATIVO DO PERFIL  
FARMACOCINÉTICO DO MELOXICAM  
ADMINISTRADO EM HUMANOS: REFERÊNCIA X  
MANIPULADO**

Com Protocolo Clínico intitulado "Estudo piloto da biodisponibilidade do meloxicam administrado sozinho e associado à ciclobenzaprina, hidroxicloroquina, prednisona e diacereína na forma cápsula, após administração oral em 6 voluntários sadios" (Anexo IV) aceito pelo Comitê e Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE mediante registro no SISNEP FR- 113448 e metodologia de dosagem do meloxicam em plasma humano validada, como descrito na RE nº 899/ 2003, foi realizado o referido estudo.

O tratamento estatístico que é apresentado no Anexo V, seguiu o mesmo tratamento dos estudos realizados para bioequivalência de medicamentos genéricos. O estudo clínico está apresentado no artigo 7, intitulado "Estudo piloto comparativo do perfil farmacocinético do meloxicam administrado em humanos: referência X manipulado.

## **Estudo Piloto comparativo do perfil farmacocinético do meloxicam administrado em humanos: referência X manipulado**

Leila B. Leal, Talita M. Gonçalves, Danilo C. G. Bedor, Carlos Eduardo M. de Sousa Davi P. de Santana\*

*Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosméticos - NUDFAC-UFPE, Laboratório de Bioequivalência, Departamento de Farmácia, Av. Prof<sup>o</sup> Arthur de Sá s/n, Cidade Universitária, CEP 50.740-520, Recife, Pernambuco, Brasil.*

---

### **Resumo**

O meloxicam é um ativo bastante utilizado atualmente seja isolado ou associado, como auxiliar no tratamento de doenças reumatológicas. Após a administração oral, ele é absorvido cerca de 89%, apresenta  $T_{1/2}$  entre 15 e 20 hs,  $c_{max}$  entre 4 e 6 hs, e valores médios de 933  $\mu\text{g/mL}$  quando da administração de cápsulas de 15 mg em indivíduos sadios. Neste trabalho, foi realizado um estudo piloto em 06 voluntários sadios para avaliar o perfil farmacocinético de duas formulações (T1 e T2), ambas contendo meloxicam, adquiridas em farmácia de manipulação e comparadas com o Movatec® comprimido. Em estudos anteriores estas formulações apresentaram perfil de liberação *in vitro* semelhante ao Movatec®. Baseado na RDC nº 214/ 2006 pode-se afirmar a qualidade *in vitro* de todos os produtos utilizados. No entanto, observou-se que a biodisponibilidade *in vivo* da preparação (T1) é praticamente a metade da referência. Ao mesmo tempo, a mistura de ativos estudada (T2) não interfere na biodisponibilidade *in vivo* do meloxicam confirmando que uma possível formação de misturas eutéticas (interação) entre os ativos observados através de Análise térmica (DTA) de fato não influencia ao menos, na biodisponibilidade do meloxicam.

---

## **1. Introdução**

O meloxicam (M), um analgésico e antiinflamatório não-esteroidal pertencente à classe do ácido enólico, um dos derivados do oxicam é um potente inibidor da ciclooxigenase. Vários modelos mostram preferência seletiva pela isoenzima COX-2. Também foi considerado um potente inibidor da biossíntese *in vitro e in vivo* da prostaglandina E<sub>2</sub> (VELPANDIAN, 2000; MATINDALE, 1996; FUCHS, 2004). Após a administração oral, o fármaco é absorvido em cerca de 89%, e sua meia vida plasmática é entre 15 e 20 hs. A concentração máxima do meloxicam no plasma é atingido entre 4 e 6 horas, e valores médios de 933 µg/mL são observados quando da administração de cápsulas de 15 mg de meloxicam em indivíduos sadios (TURCK, 1997). Apresenta cerca de 99% de ligação às proteínas, 90% de excreção urinária e circulação entero-hepática, não sendo por isso recomendado para pacientes com grave doença renal ou hepatopatia (FUCHS, 2004; CRAIG, 2005). É um ativo bastante utilizado no tratamento de doenças reumatológicas, visto que é levemente menos ulcerogênico do que o piroxicam, o diclofenaco ou a nabumetona (KATZUNG, 2003).

Atualmente é administrado nas concentrações de 7,5 e 15mg, na forma cápsula e comprimido, seja como fármaco isolado ou associado a outros ativos, como medicamento referência, similar, genérico e manipulado (BATISTUZZO, 2002, KOROLKOVAS, 2004).

O Medicamento manipulado, objeto do nosso estudo, trata-se de formulações extemporâneas, preparadas para um paciente, mediante receita médica e para um tempo de tratamento específico. Pode conter um ou mais fármacos associados facilitando a adesão do paciente ao tratamento e é preparado em Farmácia de Manipulação (RDC 214/06).

A Farmácia de Manipulação é um estabelecimento de fórmulas magistrais e officinais, de comércio de medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo dispensação e atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra atividade de assistência médica (FERREIRA, 2000, RDC 214/06). Em virtude das inúmeras vantagens, a farmácia de manipulação tem crescido bastante nos últimos 10 anos. O medicamento magistral, por sua vez, apresenta desvantagens como o prazo de validade curto, que se deve a dificuldades na obtenção de produtos estáveis, principalmente nas preparações sólidas de uso oral onde não existe uma padronização com relação ao excipiente utilizado entre as farmácias, ou trabalhos relativos à estabilidade de uma série de fármacos associadas como é o caso das associações utilizadas no tratamento de doenças reumatológicas (TDR). Nesses casos, existe uma grande preocupação relacionada ao efeito terapêutico desses medicamentos. Ao mesmo tempo, existe

um grande número dessas associações que são utilizadas continuamente por pacientes há bastante tempo e, clinicamente, cumprem o papel para o qual são destinados.

As doenças reumatológicas são a segunda em número de pessoas atingidas no mundo. Só perdem para as doenças cardiovasculares. Só no Brasil, estima-se a existência de aproximadamente 8.000.000 reumáticos (KOROLKOVAS, 2000). Via de regra, já são pacientes acometidos por outras doenças e por isso fazem uso também de outros medicamentos. Nesses casos, a opção de se utilizarem vários ativos associados em uma mesma forma farmacêutica tem uma grande importância na adesão do paciente ao tratamento devido ao menor número de tomadas bem como ao menor custo. Dentre os fármacos mais utilizados para TDR, encontram-se a ciclobenzaprina (relaxante muscular), a prednisona (corticóide), a diacereína (anti-artrítico), a hidroxicloroquina (anti-reumático), o meloxicam (anti-inflamatório), entre outros (Figura 1). A dosagem diária usual (segura) desses fármacos é mostrada na Tabela I (BATISTUZZO, 2002; GOODMAN, 2003).

Diante disso, o objetivo deste trabalho foi avaliar a biodisponibilidade do Meloxicam em duas diferentes preparações manipuladas utilizadas na rotina de pacientes que apresentam doenças reumatológicas, e comparar o perfil farmacocinético entre eles, tendo o Movatec® 15mg como referência (comprimido) (Tabela II).

## **2. Experimental**

### *2.1. Medicamentos utilizados*

Antes do estudo, os medicamentos utilizados foram analisados quanto aos ensaios clássicos de determinação de peso médio (F. BRAS, 1988), teor, uniformidade de conteúdo (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2004).

### *2.2. Condições e Análise cromatográfica*

A análise foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) utilizando coluna Luna® C 18 (250 x 4,6mm; 5µm). A fase móvel consistiu da mistura de Tampão Fosfato de Sódio (pH=3) e acetonitrila (40:60), fluxo de 2,2mL/min, volume de injeção de 30µL, temperatura do forno de 40°C .

### *2.3. Procedimento de Extração*

A extração seletiva do M das amostras de plasma foi realizada por precipitação de proteínas utilizando acetonitrila. Adicionaram-se 250µL de plasma, a tubos contendo 25 µL de solução de padrão interno (piroxicam), homogeneizando-se em agitador de tubos por 10 segundos. A

seguir, extraiu-se o plasma com 250  $\mu$ L de ACN, agitou-se por 60 segundos e centrifugou-se (10.000rpm, 4°C, 5 minutos). O sobrenadante foi transferido para o vial e analisado.

#### 2.4. Aplicação do Método

O método desenvolvido e validado anteriormente foi aplicado para a análise de amostras de plasma de voluntários provenientes de estudo de biodisponibilidade do M pela administração oral de três diferentes formulações contendo M 15mg. Através da obtenção da curva plasmática de concentração versus tempo dos medicamentos testados, foram estimados os parâmetros farmacocinéticos. Tratou-se de um estudo cruzado de três períodos (delineamento de Willian) (RE nº 898/03) aberto, randomizado em dose única para verificação da biodisponibilidade do M em duas preparações manipuladas e comparação do perfil farmacocinético entre eles e entre o Movatec® 15mg como referência. O protocolo clínico foi submetido à apreciação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE mediante registro no SISNEP FR- 113448.

##### 2.4.1. Protocolo Clínico

Seis voluntários sadios do sexo masculino, com idade entre 18 e 32 anos, com peso médio de 70,07 Kg, mantendo uma relação de 15% de variação do peso ideal, foram selecionados para o estudo piloto de biodisponibilidade do meloxicam. Os voluntários não estavam fazendo uso concomitante de outros medicamentos e não apresentaram sinais ou sintomas evidentes de doenças cardíacas, hepáticas, pulmonares, neurológicas, gastrintestinais, hematológicas e psiquiátricas, avaliados pela execução de exames clínicos e laboratoriais (hematológicos, bioquímicos e sorológicos, além de sumário de urina e parasitológico) e avaliação cardiológica. Todos os voluntários foram informados do objetivo do estudo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

##### 2.4.2. Análise Farmacocinética

Para todas as variáveis farmacocinéticas analisadas existe uma grande variabilidade inter-individual, corroborando com Turck 2006, e com a descrição na bula do Movatec® da existência de variação individual da ordem de 30 à 40%. Deste modo, foram avaliados os parâmetros farmacocinéticos primários  $C_{max}$  e AUC.

A concentração plasmática máxima observada ( $C_{max}$ ) e o tempo para atingi-la ( $T_{max}$ ) foram obtidos diretamente da curva de concentração *versus* tempo do fármaco. A área sob a curva da concentração de M versus tempo de 0-72 horas ( $AUC_{0-72h}$ ) foi calculada usando o método dos

trapezóides, além da determinação da área sob a curva do tempo zero ao infinito ( $AUC_{0-\infty}$ ). A verificação dos efeitos de seqüência, de voluntário dentro da seqüência, período e tratamento foi realizada através da análise de variância (ANOVA) da  $AUC_{0-12h}$  e  $C_{max}$ , transformados em logaritmo, com um intervalo de confiança (IC) de 90% para a diferença das médias desses parâmetros para os medicamentos teste (T1 e T2) e referência.

### **3. Resultados e discussões**

#### *3.1. Análise dos Medicamentos utilizados*

Em acordo com a RDC nº 214/ 2006 que trata das Boas práticas em Farmácias de manipulação, uma nova exigência foi estabelecida. O monitoramento do processo de manipulação de formas farmacêuticas de uso interno, para o qual deve ser realizada uma análise completa da formulação manipulada. Assim, devem ser realizados, para formas farmacêuticas sólidas, no mínimo, os ensaios de descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio. Devem ser calculados o desvio padrão e o coeficiente de variação em relação ao peso médio e seguir o procedimento em acordo com a Farmacopéia Brasileira ou outro compêndio oficial reconhecido pela ANVISA. Os resultados dos ensaios devem ser registrados na ordem de manipulação, junto com as demais informações do medicamento manipulado. O farmacêutico deve avaliar os resultados, aprovando-o ou não para a dispensação. Além desse processo de monitoramento, devem ser realizadas análises de teor e uniformidade do conteúdo de, pelo menos, um diluído preparado, trimestralmente. Devem ser realizadas análises de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, de fórmulas cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a vinte e cinco miligramas. As análises, tanto do diluído quanto da fórmula, devem ser realizadas em laboratório analítico próprio ou terceirizado (preferencialmente da Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde - REBLAS).

Seguindo a RDC nº 214/ 2006, o controle dos medicamentos utilizados neste estudo foi realizado e encontra-se demonstrado na tabela III. Esses resultados servem como base para afirmar a qualidade *in vitro* de todos os produtos utilizados, conforme legislação vigente para o produto manipulado.

#### *3.2. Aplicação do Método*

Após validação do método, 270 amostras de plasma de voluntários sadios (6 voluntários x 15 tempos de coleta x 3 fases), provenientes de estudo de biodisponibilidade do M 15mg em uma

farmácia magistral em Recife, foram processadas em lotes, os quais encerravam uma curva de calibração e seis controles de qualidade. Os resultados dos controles de qualidade (CQs), analisados durante as sequências analíticas, demonstraram que o método é completamente válido para a quantificação do M em amostras de voluntários, mesmo na presença das fármacos: Hidroxicloroquina (H), diacereína (D), ciclobenzaprina (C) e prednisona (P), pois o método utilizado é seletivo para doseamento do meloxicam na presença dos referidos fármacos, bem como na presença da reína (produto de degradação da diacereína) que também é extraída juntamente com o meloxicam (Padrão) e o piroxicam (Padrão Interno) .

O Meloxicam (T1) foi bem tolerado após dose única de duas unidade de 15mg, e não foram relatados efeitos adversos nos voluntários do estudo. No entanto, um dos voluntários que tomou a formulação teste T2 (contendo a associação) apresentou diarreia, e outro vomitou duas horas após a tomada do medicamento. Todos os voluntários sentiram sono após tomar o teste T2 devido à presença da ciclobenzaprina (relaxante muscular) na formulação (GOODMAN, 2003).

A figura 2 mostra a curva média da concentração plasmática de M em função do tempo após a administração oral das duas formulações teste (T1 e T2) e formulação referência (R). Os principais parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir da curva de concentração *versus* tempo estão apresentados na tabela IV.

O Cmax do M foi atingido em torno de 3,5horas após administração oral para o produto referência, corroborando com os dados descritos na literatura, e cerca de 14horas para os testes T1 e T2. Isso indica que os constituintes das formulações manipuladas estariam influenciando, provavelmente, na(s) etapa(s) de dissolução e ou absorção do meloxicam.

A análise do Cmax e AUC para a preparação T1 foi cerca de 51 e 74% do produto referência e para a preparação T2 foi cerca de 90 e 97% respectivamente. Estes dados não foram testados estatisticamente devido ao pequeno poder do teste.

Diante desses resultados, podem-se fazer algumas considerações:

- Os resultados da cinética de dissolução *in vitro* da formulação T1, demonstraram que ela foi estatisticamente semelhante ao produto referência (Movatec ®). No entanto clinicamente, os excipientes utilizados na preparação T1 estão influenciando na etapa biofarmacotécnica *in vivo* do meloxicam, já que essa preparação está dentro dos padrões de teor e uniformidade de conteúdo. Estes dados corroboram com a literatura que registra inúmeras situações da falta de bioequivalência de medicamentos contendo ácido salicílico, cloranfenicol, riboflavina,

griseofulvina, tetraciclina, pelo simples fato de ter substituído um excipiente na formulação (BLANCHARD, 1978).

-Na preparação T2, foi verificado que a mistura de ativos utilizada não interfere na biodisponibilidade do meloxicam corroborando com os estudos de liberação *in vitro*, em que demonstraram não existir diferença significativa entre a liberação do meloxicam a partir do comprimido Movatec® ou a partir das cápsulas contendo essa mistura de fármacos estudada.

-A presença de múltiplos picos é esperado para o meloxicam, e pode ocorrer devido a mudança brusca de pH do meio, presença de alimentação e devido a ciclo entero-hepático do princípio ativo (TURCK, 1996, BUSCH, 1995, TUERCK, 2004).

-O meloxicam é um ativo que não está classificado como fármaco de baixo índice terapêutico. Este índice diz respeito ao grau de segurança de um fármaco após administração. Ele depende de uma separação adequada entre doses que produzem um efeito terapêutico (concentração mínima eficaz -CME) e doses que produzem efeitos tóxicos (concentração máxima tolerada - CMT). Assim, a estimativa da margem de segurança de um fármaco é fornecida pela relação CME/ CTM (CRAIG, 2005). Dessa forma, quando se administra um medicamento para um paciente em doses corretas, espera-se que a concentração sérica do fármaco seja mantida entre a CME e a CTM, ou seja, a “janela terapêutica” para o fármaco, durante o período em que se deseja que ele atue, como observado na figura 4 (ANSEL, 2000). Desse modo, uma biodisponibilidade um pouco maior ou menor, neste caso, não interfere no efeito terapêutico do fármaco. No entanto, o mesmo não ocorre para fármacos de baixo índice terapêutico, onde a “janela terapêutica” é pequena, qualquer modificação pode ocasionar sérios problemas para os pacientes.

#### **4. Conclusão**

Pode-se concluir que um dos medicamentos magistrais contendo meloxicam, utilizado neste estudo (T1), está mal formulado, pois, mesmo apresentando perfil de dissolução semelhante ao Movatec® a biodisponibilidade *in vivo* do mesmo, é praticamente a metade do comprimido referência. Este resultado corrobora com as citações de STORPIRTIS, 2004, relacionada à falta de bioequivalência em medicamentos que foram considerados equivalentes farmacêuticos. Ao mesmo tempo, a mistura de ativos estudada parece não interferir na biodisponibilidade *in vivo* do meloxicam (formulação T2), evidenciando que a possível formação de misturas eutéticas (interações) entre esses ativos, observados através da Análise térmica (DTA) efetivamente, pode não influenciar na liberação *in vivo* do meloxicam.

## **5. Agradecimentos**

Ao NUDFAC/ UFPE patrocinador do estudo e a todos que participaram dos preparativos para realização deste estudo clínico, incluindo os voluntários.

## **6. Referências**

ANVISA - Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Aprova “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. Resolução RE nº 898, de 29 maio de 2003 D.U.O - Diário Oficial da União; Poder Executivo, 02 de junho de 2003.

ANVISA - Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. Resolução RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006 D.U.O - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 18 de dezembro de 2006.

ANSEL, H. C., POPOVICH, N. G., ALLEN, Jr. L. V. Farmacotécnica – Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos. 6ª ed. Baltimore: Editorial PREMIER, 2000. 568p.

BATISTUZZO, J.A.O., ITAYA, M., ETO, Y. Formulário Médio-Farmacêutico. 2. ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.

BLANCHARD, J. Gastrointestinal absorption II. Am.J. Pharm. Philadelphia, v. 150, p. 132-151, 1978.

CRAIG, Charles, R; STITZEL, Robert, E. Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

Farmacopéia Brasileira 4. Ed.São Paulo: Atheneu, 1988.

FERREIRA, A. O Guia Prático de Farmácia Magistral. 2. ed. Juiz de Fora, 2000.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 1074p.

GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred Goodman. As bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p. 808-809.

KATZUNG, Bertram G. Farmacologia básica e clínica. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

KOROLKOVAS, Andrejus; BURCKHALTER, Joseph H., Química Farmacêutica. Rio de Janeiro. Guababara, 2000. 783p.

KOROLKOVAS, A., FRANÇA, F. F. C. Dicionário Terapêutico. São Paulo: Guanabara, 2004.

MARTINDALE. The extra pharmacopeia. 30 ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996. 2739 p.

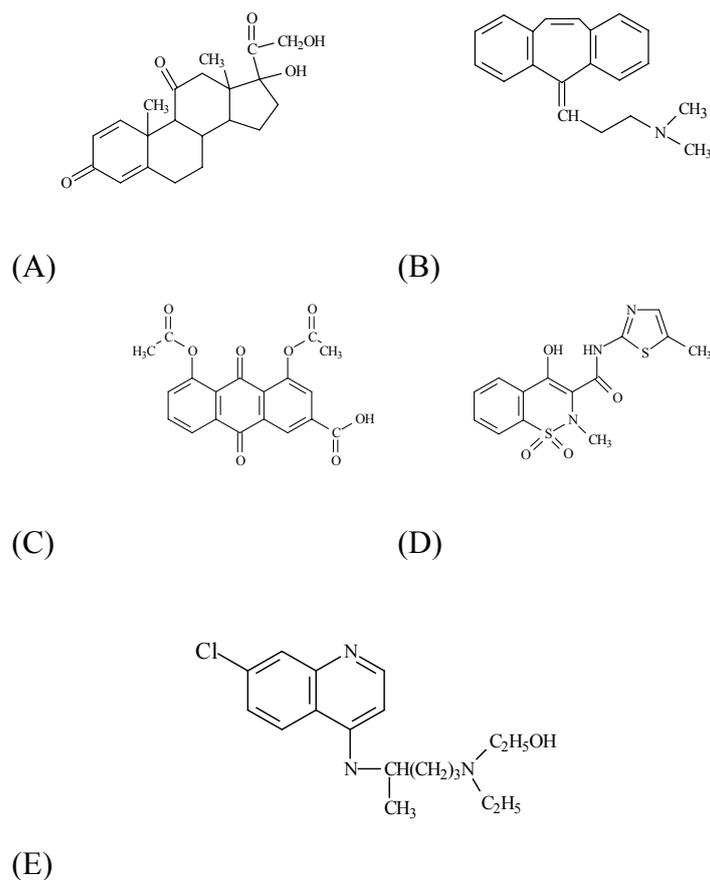
The British Pharmacopoeia, 2004.v. IV. appendix XIIj p.A274.

TURCK, D. Busch, U. HEINZEL, G. NARJES, H. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Arzneimittelforschung*, v.47(3), p.253-258, 1997.

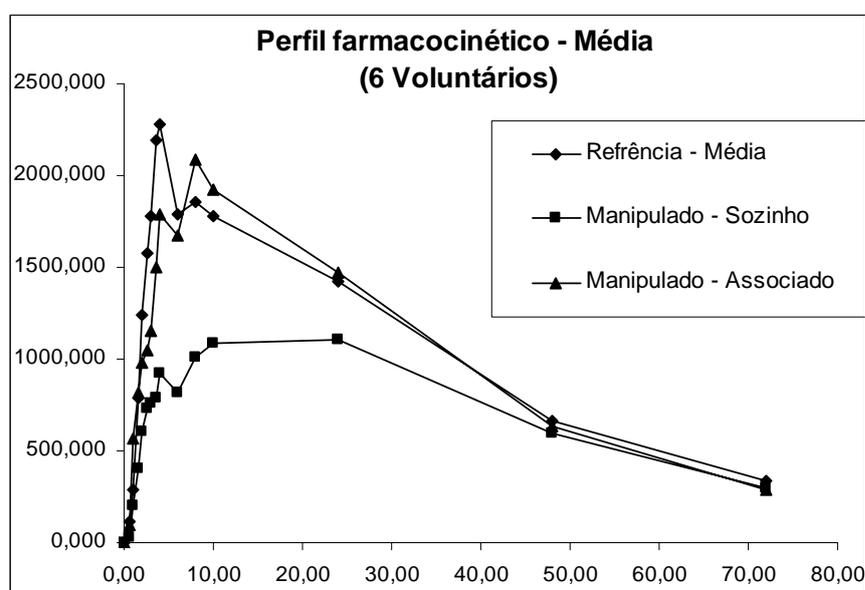
VELPANDIAN, T., JAISWAL, J., BHARDWAJ, R.K., GUPTA, S.K., Development and validation of a new high-performance liquid chromatographic estimation method of meloxicam in biological samples. *Journal of Chromatography B*, v. 738 (2000), p. 431-436.

## 7. Abstract

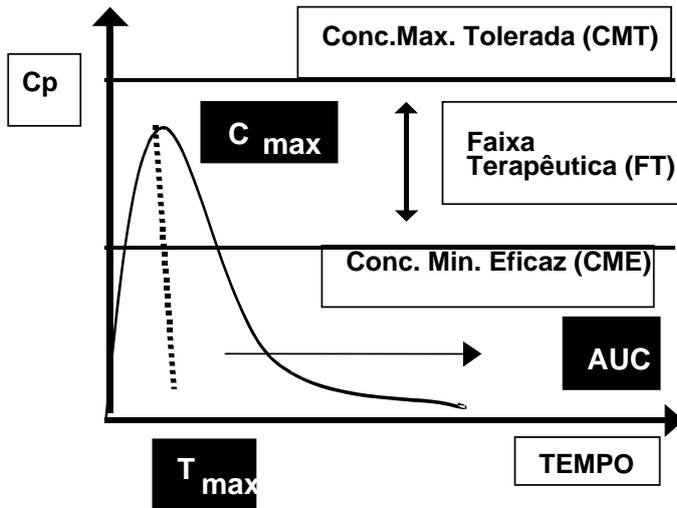
Manipulation pharmacies have grown greatly in Brazil over the last 10 years in line with the use of medicines. Among other factors, this growth is due to the low price of manipulated medicines in relation to the industrialized ones. These medicines include meloxicam, an ingredient which is commonly used nowadays, either alone or mixed, in the treatment of rheumatologic illnesses. After oral administration, about 89% is absorbed and presents  $T_{1/2}$  between 15 and 20 hours and  $C_{max}$  of 933  $\mu\text{g/mL}$  between 4 and 6 hours, after the administration of capsules of 15 mg to healthy people. A pilot study was carried out with 06 healthy volunteers to evaluate the pharmacokinetic profile of two formulations (T1 and T2), both containing maloxicam, obtained in manipulation pharmacies and compared with the Movatec® pill (medicine of reference). Based on RDC nº 214/ 2006 and studies which had previously been carried out, we can affirm that the *in vitro* quality of all the manipulated products used were similar to Movatec®. However, it was observed that the bioavailability *in vivo* of the preparation (T1) is practically half of the reference medicine. At the same time, the mixture of active ingredients studied (hidroxicloroquina, diacereína, prednisona, ciclobenzaprina - T2) doesn't interfere in the bioavailability *in vivo* of the meloxicam, confirming that one possible formation of eutectic mixtures (interaction) among the active ingredients observed throughout the Thermal Analyses (DTA) doesn't really influence the bioavailability of the meloxicam.



**Figura 1-** Estrutura química dos fármacos (A) prednisona, (B) ciclobenzaprina, (C) diacereina, (D) meloxicam, (E) hidroxicloroquina.



**Figura 2.** Curva média da concentração plasmática de M de 6 voluntários sadios que participaram do estudo de biodisponibilidade. Comparação entre os medicamentos teste T1 e T2 e o medicamento referência vs tempo (h).



**Figura 3.** Representação esquemática dos parâmetros Concentração mínima eficaz (CME) e concentração máxima tolerada (CMT).

**Tabela I-** Faixa de dosagem diária usual de Fármacos utilizados em doenças reumatológicas

Descrição dos Ativos	Faixa de dosagem diária usual
Prednisona	5-60mg
Meloxicam	7,5-15mg
Ciclobenzaprina (Cloridrato)	10-30mg
Hidroxicloroquina (Sulfato)	400-800mg
Diacereina	50-100mg

**Tabela II-** Descrição dos medicamentos utilizados no estudo piloto de Biodisponibilidade do meloxicam.

<b>ESPECIFICAÇÕES</b>	<b>R</b>	Medicamento referência de meloxicam 15 mg ( <b>Movatec® Lote: 8222</b> ) Comprimido de liberação rápida de Meloxicam 15mg <b>Excipientes</b> :citrato de sódio diidratado, lactose monoidratada, celulose microicristalina, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, crospovidona.
	<b>T1</b>	Teste 1 -Medicamento manipulado adquirido na farmácia A Cápsula de liberação rápida número 03 de Meloxicam 15mg <b>Excipiente:</b> Celulose microcristalina, Aerosil, Amido.

**T2** Teste 2 -Medicamento manipulado adquirido na farmácia A  
 Cápsula de liberação rápida número 00 contendo meloxicam 15mg, hidroxicloroquina 400mg, Prednisona 20mg, Ciclobenzaprina 10mg, Diacereina 50mg.  
**Excipientes:** Ausente

**Tabela III**– Peso médio, teor e uniformidade de conteúdo do meloxicam das preparações utilizadas no estudo clinico piloto.

Formulação	Peso médio (mg) ±dp (n=20)	Teor(%) Média ±dp (n=3)	Unif. de conteúdo (%) Média ±dp (n=6)
Movatec® 15mg (R)	177,50± 0,12	99,06 ± 0,08	92,80±0,96
T1	183,10±0,80	101,30±3,26	99,30±3,26
T2	671,32± 0,15	91,91 ± 1,27	95,81 ± 2,67

**Tabela IV**- Média dos parâmetros farmacocinéticos obtidos após administração oral de formulações contendo Meloxicam 15mg em voluntários sadios.

	MELOXICAM (Teste T1)	MELOXICAM (Teste T2)	MOVATEC® (Referência)
<b>C<sub>max</sub> (µg/mL)</b>	1217	2126	2358
<b>AUC<sub>0-72h</sub> (µg/mL.h)</b>	54210	73014	75323
<b>AUC<sub>0-∞</sub> (µg/mL.h)</b>	65723	82455	88746
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	14,75	14,33	3.5
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	25,73	20,61	23,73



# CONCLUSÕES

## 9. CONCLUSÃO

Levando-se em consideração a manipulação cada vez maior de substâncias em diferentes concentrações e associações bem como a falta de padronização com relação aos excipientes utilizados entre as farmácias, além dos problemas relativos à estabilidade de uma série de ativos, como é o caso destes utilizados no tratamento de doenças reumatológicas e baseado nos resultados de todas as etapas deste trabalho conclui-se que:

- Não foi observada uma relação positiva entre o estudo de estabilidade de longa duração e a presença de possíveis interações entre os ativos estudados através do DTA, muito provavelmente pelo pequeno tempo de acompanhamento dos medicamentos avaliados, e as condições drásticas utilizadas nesse tipo de análise;
- Foi desenvolvido um método analítico inédito, específico, seletivo, linear, robusto, preciso e exato, adequado para o doseamento simultâneo da prednisona, ciclobenzaprina, diacereína e meloxicam, *in vitro*;
- Devido à inexistência de metodologia farmacopeica para o meloxicam, após determinação de sua solubilidade, foi desenvolvida metodologia para estudo da dissolução deste fármaco através da análise fatorial, conseguindo-se especificações que podem ser utilizadas rotineiramente.
- A avaliação das formulações adquiridas no mercado, demonstrou que estão em acordo com a legislação específica para o setor. No entanto, são necessárias medidas que possibilitem a rastreabilidade em todas as etapas do processo de manipulação, bem como o acompanhamento constante do farmacêutico que é o responsável direto pela qualidade dos medicamentos manipulados.
- Foi desenvolvido método de dosagem seletivo para o meloxicam, quando na presença de outros fármacos utilizados no TDR que satisfaz as especificações necessárias para a realização de estudos de biodisponibilidade.
- Diante do estudo piloto de biodisponibilidade, a mistura de fármacos composta pela associação de meloxicam, ciclobenzaprina, diacereína, hidroxiclороquina e prednisona não parece influenciar na liberação e absorção *in vivo* do meloxicam.
- A biodisponibilidade do meloxicam pode ser alterada pela modificação de excipientes, mesmo apresentando perfil de dissolução semelhante ao Movatec®, medicamento de referência, corroborando com diferentes estudos citados por STORPIRTIS, 2004.
- Finalmente, pode-se afirmar que o medicamento manipulado é seguro desde que sejam seguidas as boas práticas de Fabricação de medicamentos em Farmácias. Ao mesmo tempo, salienta-se a importância da individualização da dose, sob a regência constante de farmacêuticos capacitados para o acto farmacêutico da manipulação de medicamentos.



# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## **10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. ABREU, L. R. P. Estudos de farmacocinética Comparada em Voluntários Sadios. 154p. Tese (Doutorado em Farmacologia). Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, 2003.
2. ACR Clinical Guidelins Committee: Guidelins for management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, v. 39, p. 713-722, 1988.
3. ANVISA - Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Brasília, 10 fev. 1999.
4. ANVISA - Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos. Resolução RDC nº 33, de 19 de abril de 2000. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 24 de abril de 2000.
5. ANVISA - Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Aprova o "Regulamento Técnico para medicamentos genéricos". Resolução RDC nº 10, de 02 de janeiro de 2001. D.U.O. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 15 de janeiro de 2001.
6. ANVISA - Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Aprova o "Regulamento Técnico para medicamentos genéricos". Resolução RDC nº 84, de 19 de março de 2002. D.U.O. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 20 de março de 2002.
7. ANVISA - Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Suspende, como medida de interesse sanitário, a manipulação de produtos contendo substâncias de baixo índice terapêutico, relacionadas no Anexo e seus sais ou derivados. Resolução RE nº 1638, de 08 de outubro de 2003. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 09 de outubro de 2003.
8. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Resolução RDC nº 48, de 16 de março de 2004. D.U.O - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 18 de março de 2004.
9. ANVISA - Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. Resolução RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006 D.U.O - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 18 de dezembro de 2006.

10. ANSEL, H. C., POPOVICH, N. G., ALLEN, Jr. L. V. Farmacotécnica – Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos. 6ª ed. Baltimore: Editorial PREMIER, 2000. 568p.
11. ARAÚJO, Análise Térmica e determinação dos parâmetros cinéticos de preparações farmacêuticas e novas especialidades de Zidovudina (AZT). São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, 2003. Tese de Doutorado.
12. BARROS, Neto B.; Scarminio, I. S.; Bruns, R. E. Planejamento e otimização de experimentos. p.61-85, 1995.
13. BATISTUZZO, J.A.O., ITAYA, M., ETO, Y. Formulário Médio-Farmacêutico. 2. ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.
14. BERMUDEZ, J. A. Z., 1995. Indústria Farmacêutica, Estado e Sociedade: Crítica da Política de Medicamentos no Brasil. São Paulo: Editora Hucitec.
15. BLANCHARD, J. Gastrointestinal absorption II. Am.J. Pharm. Philadelphia, v. 150, p. 132-151, 1978.
16. BRASIL. Manual de Boas Práticas de Biodisponibilidade/Bioequivalência. Volume II. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2002.
17. BRASIL. On line. Disponível em: [www.amb.org.br/mc](http://www.amb.org.br/mc). Acesso em dez. 2004.
18. BRASIL. On line. ANVISA. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso em abr. 2006a.
19. BRASIL. On line. Disponível em: [www.crfdf.org.br](http://www.crfdf.org.br). Acesso em dez. 2006b.
20. BRASIL. On line. Pró Genéricos – História dos Medicamentos Genéricos. Disponível em: [www.progenericos.org.br](http://www.progenericos.org.br). Acesso em jan. 2007a.
21. BRASIL. On line. Disponível em: [www.abdi.com.br](http://www.abdi.com.br). Acesso em jan. 2007b.
22. BRASIL. On line. Portal Saúde. Disponível em: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br). Acesso em fev. 2007c.

23. BRASIL. On line. Disponível em: [www.incq.fiocruz.br](http://www.incq.fiocruz.br). Acesso em abr. 2007d.
24. BRASIL. On line. Folha de São Paulo, caderno "Cotidiano". Disponível em: [www1.folha.uol.com.br/fsp/cotidian](http://www1.folha.uol.com.br/fsp/cotidian). Acesso em abr. 2007e.
25. BRASIL. On line. Disponível em: [www.fenafar.org.br](http://www.fenafar.org.br). Acesso em abr. 2007f.
26. BRASIL. On line. Disponível em: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br). Acesso em abr. 2007g.
26. CIOLA, R. Fundamentos da cromatografia a líquido de alto desempenho – CLAE. 1 ed., Edgard Blucher Ltda, São Paulo, 1998.
28. CLÃS, S.D. DALTON C.R. Differential Scanning calorimetry :Applications in drug development, PSTT, v.2, n.8, 1999.
29. CONSTANZER, M., Chavez, C., Matuszewski, B. Development and comparison of high-performance liquid chromatographic methods with tandem mass spectrometric and ultraviolet absorbance detection for the determination of cyclobenzaprine in human plasma and urine. **Journal of Chromatography B**, v. 666, 1995, p.117-126.
30. COSTA, E.M., BARBOSA FILHO, J.M., NASCIMENTO, G.T. & MACEDO, R.O. Thermal characterization of the quercetin and rutin flavonoids. **Thermochimica Acta**. v.392-393, p. 79-84, 2002.
31. DASANDI, B.; SHIVAPRAKASH; SAROJ, H.; BHAT, K. M. J. **Pharm. Biomed. Anal.**, v. 28, p.999-1004, 2002.
32. DOLLIMORE, D., LERDKANCHANAPORN,S. **Thermal analysis. Anal. Chem.**, Columbus, v.70, n.12,p. 27R-35R, 1998.
33. DOLLIMORE, D., PHANG, P. P. Thermal analysis. **Anal. Chem., Columbs**, v.72, n.12, p.27-36, 2000.
34. FERREIRA, A. O Guia Prático de Farmácia Magistral. 2. ed. Juiz de Fora, 2000.
35. FERREIRA, A. O. Guia Prático da Farmácia Magistral -2ª edição. Juiz de Fora: 2002.
36. FORD, J.L., TIMMINS,P. Pharmaceutical thermal analysis: technique and application. England: Ed. Ellis Hortwood Limited, 1989.

37. FRENKEL, J. *et al.*, 1978. Tecnologia e Competição na Indústria Farmacêutica Brasileira. Rio de Janeiro: FINEP/CEP/GEPETEC.
38. GENNARO, A. R. A. A Ciência e a Prática da Farmácia. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
39. GIANNELLINI, V., Salvatore, F., et al. A validated CLAE stability-indicating method for the determination of diacerein in bulk drug substance. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** (2005).
40. GIOLITO, I.; IONASHIRO, M. A nomenclatura em análise térmica – Parte II. *Cerâmica*, São Paulo, v. 34 (225), p.163-171, 1988.
41. GIOVANNI, G. A questão dos remédios no Brasil – produção e consumo, São Paulo, Polis, 1980.
42. GOLDING, D. N. Reumatologia em medicina e reabilitação. São Paulo, Atheneu, 2001.
43. GONÇALVES, T. M. (2005) Desenvolvimento e Validação de metodologias analíticas para estudos farmacocinético comparativo de duas classes de fármacos (Anti-retrovirais e penicilínicos) em indivíduos saudáveis. Recife, 65p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – UFPE.
44. GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred Goodman. As bases farmacológicas terapêuticas. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.
45. HAINES, P.J. Thermal Methods of Analysis: principles, application and problems. London: Chapman & Hall, 1995. 286p.
46. HARDY, M.J. Pharmaceutical applications of Thermal analysis. In: Charsley, E.L., WARRINGTON, S.B. Thermal Analysis- Techniques & applications. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1992. p.180-197.
47. HEPLER, C.D.; Strand, L.S. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy*, Bethesda, v. 47, p. 533-545, 1990.

48. HOULI, J. Reumatologia Clínica. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1973.
49. HARTMANN, MC DOWALL, R.D. Validation of bioanalytical chromatographic methods. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 17, p. 193-218, 1998.
50. KATZUNG, Bertram G. ; Farmacologia básica e clínica. 8.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2003.
51. KOROLKOVAS, A., FRANÇA, F. F. C. Dicionário Terapêutico. São Paulo: Guanabara, 2004.
52. KOROLKOVAS, Andrejus; BURCKHALTER, Joseph H., Química Farmacêutica. Rio de Janeiro. Guanabara, 1988. 783p.
53. LAURINDO, I. M. M.; PINHEIRO, G. R. C.; XIMENES, A. C.; BERTOLO, M. B. B.; XAVIER, R. M.; GIORGI, R. D. N.; CICONELLI, R. M.; RADOMINSKI, S. C; LIMA, F. A. C.; BATISTELA, L. M. Consenso brasileiro para diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. **Rev. Bras. Reumatologica**. V. 42, nº 6, 2002. p. 355-361.
54. LIPSKI, P. E. (1998) "Rheumatoid arthritis", In "Harrison' s Principles of Internal Medicine" (International edition), 14 ed.
55. MACEDO ET AL, Application of the Termal Analysis in the characterization of anti-hypertensive Drugs. **J. Thermal analysis and Calorimetry**, v.59, 2000.
56. MACEDO, R.O., NASCIMENTO,T.G, VERAS, J.W.E. Compatibility and Stability studys of propranolol hydrochloride binary mixtures and tablets for TG and DSC Photovisual.. **J. Thermal analysis and Calorimetry**, v.67, n.2, p.483-489, 2002.
57. MACEDO, R.O., NASCIMENTO,T.G. Thermal Caracterization of Lapachol by means of TG and DSC coupled to a photovisual system. . **J. Thermal analysis and Calorimetry**. v.64, p.751-756, 2001.
58. MARTINDALE. The extra pharmacopeia. 30 ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996. 2739 p.
59. NAIDU, N. B.; CHOWDARY, K. P. R.; MURTHY, K. V. R.; SATYANARAYANA, V.; HAYMAN, A. R.; BECKER, G. Physicochemical characterization and dissolution properties

of meloxicam-cyclodextrin binary systems. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 35, p. 75-86, 2004.

60. NEMUTLU, E.; KIR, S. Method development and validation for the analysis of meloxicam in tablets by CZE. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 31, p. 393-400, 2003.

61. NETO & NUNES. Romatografia – Princípios básicos e técnicas afins; Interciência, Rio de Janeiro, 2003.

62. NORD, J. E.; SHAH, P. K.; RINALDI, R. Z.; WEISMAN, M. H. Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erithematosus: A report of 2 cases and review of the literature. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 33, p. 336-351, 2004.

63. OZAWA, T. Thermal analysis - review and prospect. **Termochimica Acta**. Belfast, v. 355, p. 35-42, 2000.

64. PITÓCIO-FILHO, J. Determinação Termogravimétrica da composição de algumas ligas metálicas. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, 2000. Tese de Doutorado.

REMINGTON, J.P. Farmácia, ed. 17, Buenos Aires: Panamericana, 1995, v. 2.

65. SKOOG, D. A. *et al.* Princípios de Análise Instrumental. 5 ed, Bookman, Porto Alegre, 2002.

66. SPILLER, H. A.; WINTER, M. L.; MANN, K. V.; BORYS, D. J.; MUIR, S.; KRENZELOK, E. P. Five-year multicenter retrospective review of cyclobenzaprine toxicity. *J. Emerg. Med.*, v. 13, p. 781-785, 1995.

67. TAMURA, T.; OHMORI, K.; NAKAMURA, K. Osteoarthritis and cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage.*, v. 7, p. 533-538, 1999.

68. TAMURA, T.; SHIRAI, T.; KOSAKA, N.; OHMORI, K.; NAGATOMO, T. Pharmacological studies of diacerein in animal models of inflammation, arthritis and bone resorption. **Europ. J. Pharmc.**, v. 4448, p. 81-87, 2002.

69. THOMPSON, JUDITH E. A Prática Farmacêutica na Manipulação de medicamentos. Porto Alegre: Artmed, 2006.

70. TOTH, P. P., URTIS, J., Commonly used muscle relaxant therapies for acute low back pain: A review of Carisoprodol, Cyclobenzaprime Hydrochloride and Metaxalone. **Clinical Therapeutics**, V. 26 nº 9 (2004) 1360-1361.

71. UNIDET States Pharmacopeial: USP 24. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1999.

72. VELPANDIAN, T.; JAISWAL, J.; BHARDWAJ, R. K.; GUPTA, S. K. Development and validation of new high-performance liquid chromatographic estimation method of meloxicam in biological samples. **J. Chromatogr B.**, v. 738, p. 431-436, 2000.

73. VAITSMAN, J. *et al.* 1991. Representação de Interesses Privados e formulações de Políticas: o Caso da Indústria Farmacêutica. Relatório Final. Rio de Janeiro: Núcleo de Estudos Político-Sociais em Saúde/DAPS, Escola Nacional de Saúde Pública, **FIOCRUZ**.

74. WEINBLATT, M. E., Lee, D. M. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. V. 359, p. 903-911, 2001.

75. WENDLANT, W.W. Thermal analysis, 3ed., New York: John Wiley & Sons, 1986.

76. WESOLOWSKI, M. Thermaoanalytical methods in pharmaceutical technology. **J. Thermal Anal.**, v.38, p.2239-2245, 1992.

77. ZAWILLA, N. H.; MOHAMMAD, M. A.; ELKOUSY, N. M.; ALSY, S. M. E. Determination of meloxicam in bulk and pharmaceutical formulation. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 32, p. 1135-1144, 2006.



# ANEXOS



# ANEXOS

ANEXO I- Preços X Qualidade e segurança de medicamentos em farmácias magistrais- Ênfase em fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas

(Publicado em Pharmácia Brasileira : v.19, nº1/2, 2007)

## PREÇOS X QUALIDADE E SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS

### Ênfase em fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas

L. B. LEAL<sup>1</sup>  
M. DE C. T. SILVA<sup>2</sup>  
D. P. DE SANTANA<sup>3</sup>

1. Farmacêutica, Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Av. Prof. Arthur de Sá, s/n; 50740-520, Recife – PE, Brasil.
2. Aluna do Curso de Farmácia do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Av. Prof. Arthur de Sá, s/n; 50740-520, Recife – PE, Brasil.
3. Doutor em Tecnologia dos Medicamentos, Professor do Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Coordenador da Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade da UFPE, Av. Prof. Arthur de Sá, s/n; 50740-520, Recife – PE, Brasil.

Autor responsável: L. B. Leal. E-mail: leilaleal2@yahoo.com.br

De acordo com a Anfarmag (Associação Nacional de Farmácias Magistrais), em 1998, existia, no Brasil, cerca de 2.100 farmácias magistrais, com previsão de um total de 5.356 farmácias para 2004. O segmento apresentou crescimento de 5% em 2002, faturando R\$ 1.3 bilhões. O que explica tanta credibilidade? Já é consenso entre os farmacêuticos que já está criada uma cultura magistral no mercado farmacêutico e entre a população brasileira, que tem como base a confiabilidade no setor, que cada dia ganha mais credibilidade, em virtude das vantagens inerentes ao produto medicamentoso.

Entre elas temos:

- A formulação de componentes ativos não comercializados pela indústria farmacêutica;
- Flexibilidade na modificação da concentração do ativo além da modificação da forma farmacêutica, adaptando o medicamento à utilização por idosos e crianças principalmente;
- Associação de fármacos, fato importantíssimo no tratamento de diversas enfermidades como as doenças reumatológicas, onde são associados ativos com a ação analgésica, anti-inflamatória, anti-reumática, relaxante muscular, antimalárico, entre outros;
- Segurança deste medicamento, no sentido de minimizar a possibilidade da ocorrência da auto medicação.
- Personalização do medicamento;
- Exercício da Atenção farmacêutica na farmácia magistral, que tem uma importância fundamental no tratamento do paciente (TOKARSKI, 2002).

A realização da Atenção Farmacêutica (Provisão responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes) tem promovido sem dúvida o resgate da profissão farmacêutica enquanto seu papel social, que foi

dirimido por volta de 1950 com a industrialização, quando o farmacêutico permitiu que os “oficiais de farmácia” assumissem o seu lugar na farmácia (HEPLER, 1990; JÚNIOR, 2002).

Na realidade, o farmacêutico poderia melhor exercer o seu papel enquanto profissional envolvido na tríade médico, paciente, farmacêutico se as farmácias fossem de propriedade do farmacêutico, como ocorre em Portugal onde o farmacêutico é o proprietário exclusivo da farmácia podendo possuir um único estabelecimento. Desse modo, o farmacêutico se envolve diretamente em programas de auto-medicação responsável, promoção e educação para a saúde, estando motivado a exercer a saúde pública além de todo interesse pela busca continuada por cursos de reciclagem (Pharmácia Brasileira, 2003).

No Brasil, a busca constante por cursos de reciclagem e especialização no setor farmacêutico tem modificado muito o perfil dos profissionais, que tem demonstrado a cada dia maior interesse em programas voltados atenção farmacêutica, utilizando grupos de pacientes Hipertensos, pacientes asmáticos, pacientes diabéticos e pacientes dos Programas de Saúde da Família (FUNCHAL, 2003; CELEDÓN, 2003; ALMEIDA, 2003; SANTI, 2003).

Este setor, no entanto, tem sido centro de discussões relacionadas a discrepante diferença de preços de medicamentos de uma farmácia para outra, de forma algumas vezes até incoerente.

Hoje, mais de 55 milhões de brasileiros não tem acesso a medicamentos (TOKARSKI, 2002). Desse modo, a farmácia magistral ainda é uma forma barata e confiável do paciente adquirir seu medicamento, somando ainda a uma série de informações por parte do farmacêutico que terá grande importância na terapia, principalmente através do aumento na adesão do paciente ao tratamento (fato este

inexistente quando da entrega de medicamentos realizada por serviços de tele-entrega, que é feita numa grande parte das vezes por empresas contratadas ou prestadores de serviços sem qualquer treinamento) (PIOTROWICZ, 2003). E, no entanto, o que observamos é que a grande diferença de valores está pondo em risco a credibilidade das farmácias magistrais, frente a diversos públicos (BRITO, 2003).

Pesquisa realizada pela Anfarmag em 2002, demonstrou que apenas 48,5% das farmácias do país tem seus preços elaborados segundo uma análise consistente de custos, pois, produzir preços para cada cliente parece-nos uma tarefa bastante complicada. Pesquisa realizada pelo Sebrae em 2001 demonstrou que um dos principais fatores que levam ao encerramento de atividades das pequenas e médias empresas é uma política de preços inadequada (BRITO, 2003).

Deste modo, para a venda do produto é preciso se considerar três tipos de custos:

1. Matéria prima (ativo, excipiente, embalagem);
2. Manipulação (salário, equipamentos, energia);
3. Comercialização (impostos, comissões, prazos para clientes).

É preciso ser prevista a depreciação de móveis e equipamentos, reformas, provisão de 13º salário, etc (BRITO, 2003).

O preço é um fator decisivo para pacientes escolherem uma farmácia, mas não é o único. Ele deve ser justo e capaz de proporcionar investimentos importantes, como em treinamentos de funcionários para a adoção de procedimentos de excelência de qualidade. Assim, uma política de preços segura é fundamental. É preciso, no entanto, se estabelecer se o preço de venda será baseado no mercado ou nos custos do produto. Segundo José C. S. Campoi, baseando-se no mercado temos que:

$$\text{Preço de venda} - \text{Lucro} = \text{Custos}$$

Sendo neste caso os preços que determinam qual será o lucro, sendo necessário cortar custos e despesas. Em contrapartida, podemos dizer que:

$$\text{Custos} + \text{Lucro} = \text{Preço de venda}$$

Ou seja, sempre que se aumenta o custo, aumenta-se o preço, não havendo consideração quanto a reação do mercado (CAMPOI, 2003). Assim sendo, avaliar preços praticados no mercado pode ser mais uma ferramenta e não uma política de preços. E isto acaba por ser um benefício tanto para a farmácia como para o paciente.

Segundo Mário Oddo Nogueira, consultor empresarial e professor da PUC-RJ, "Quem dá o preço é o Mercado". Pois, quando o preço não é ajustado segundo o mercado, a farmácia acaba perdendo competitividade. Ou por praticar preços altos demais e perder clientela, ou por ter de fechar as portas por não suportar os prejuízos pela prática de preços baixos demais que não cobrem seus custos. Ocorre, portanto, muitas vezes, o que se chama de concorrência predatória, haja vista uma constatação de diferença de 330% no preço de um mesmo medicamento magistral entre

diferentes farmácias, de modo que ficam no ar duas perguntas (BRITO, 2003; NOGUEIRA, 2003).

O medicamento está correto?

Tem alguém explorando no preço?

Salientamos neste caso, algumas questões:

1. Quando se trata de um medicamento com ativo e forma farmacêutica bem definidos como por exemplo: 30 cápsulas de meloxicam 15mg, 60 cápsulas de hidroxiclórico 200mg, 100ml de xarope de griseofulvina 5mg/mL; diferenças absurdas nos preços praticados é realmente uma incoerência, que só vem a prejudicar o setor magistral.

2. Quando se trata de preparações cosméticas ou cosmeceúticas onde existem variabilidades de formas farmacêuticas como creme isento de óleo, loção tensora, emulsão hiper hidratante, creme redutor de rugas, existe uma grande margem para cada farmácia utilizar bases com diferentes constituintes o que via de regra modificaria o preço final do produto. Além do que, baseados em prescrições recebidas frequentemente, nas preparações cosmeceúticas normalmente não estão descritas concentrações de diversos ativos, deixando as farmácias à vontade para colocar aquelas "concentrações usuais" o que sem sombra de dúvidas difere de farmácia para farmácia e modifica estupidamente o preço final da preparação, principalmente em se tratando de ativos muito dispendiosos. Mesmo assim, é claro para nós que existe realmente um exagero por parte de algumas farmácias, concernente aos preços praticados.

No Boletim Oficial da Anfarmag, onde o Dr. Eduardo Colombo fala sobre o tema: "Preços: Quem ganha com a diferença?" é feita a seguinte colocação: "O farmacêutico faz qualquer negócio? Pare e pense: Concorrer com o preço eleva a minha imagem? Não seria melhor concorrer com a qualidade e o desenvolvimento de práticas saudáveis ao setor? O setor magistral depende das decisões de cada farmacêutico. Tome a decisão mais acertada, a que torne o setor sólido e com longevidade. Você é o responsável pelo futuro da farmácia magistral" (ANFARMAG, 2003).

Salientamos, no entanto, que nem sempre o farmacêutico está à frente ou sequer participa ativamente de decisões sobre questões financeiras e/ou contábeis. Pois, o famigerado comércio em que a farmácia se transformou fez com que os valores sanitários e sociais da Farmácia fossem tragados pela busca desmedida do lucro, muitas vezes sem ética (SANTOS, 2002). O farmacêutico, por sua vez, tem uma importância neste contexto enquanto responsável técnico pelas farmácias, principalmente as farmácias magistrais onde o preço do produto tem que ser totalmente formado, não sendo, portanto, o maior responsável pela política de preços de medicamento manipulados.

O fato é que a preocupação com a utilização do medicamento manipulado reside muito além de uma discussão relacionada a preços dos medicamentos. Trata-se da qualidade e segurança do medicamento manipulado. Neste contexto, foi publicada a RDC nº 33, de Maio de 2000 que insti-

tui as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, seguido pela RDC nº 354, de dezembro de 2003 que dispõe sobre a manipulação de produtos farmacêuticos que contenham substâncias de baixo índice terapêutico, além da Consulta Pública nº 31, de Abril de 2005 que trata do regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos para uso em humanos em farmácias (RDC nº 33/00; RDC nº 354/03; Consulta Pública nº 31/05).

De acordo com a RDC nº 33 é facultado ao farmacêutico o direito de realizar a manipulação do medicamento ou não. É justamente para isto que serve a análise da prescrição antes da manipulação do medicamento que é item obrigatório na rotina da farmácia de manipulação. No entanto, algumas vezes até mesmo devido ao pequeno número de literatura na área magistral, não existe base para realização, com segurança, de algumas preparações medicamentosas principalmente com várias substâncias associadas. Neste sentido, uma questão bastante discutida e estudada atualmente, é a estabilidade dos fármacos.

A estabilidade, segundo a USP 23, é definida como a extensão em que um produto mantém, dentro dos limites especificados e dentro do período de armazenagem e de uso (seu tempo de prateleira), as mesmas propriedades e características que possuía no momento da produção (USP 23). No caso da associação de ativos numa mesma forma farmacêutica, como medicamentos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas (associação entre Ciclobenzaprina (C) (BORENSTEIN; CONSTANZER, 19995), potente relaxante muscular que atua no sistema nervoso central à nível cerebral, Prednisona (P), glicocorticóide com propriedades anti-inflamatórias e imunossupressivas, Meloxicam (M), um potente antiinflamatório mono-esteroidal, derivado dos oxicans e seletivo para isoenzima COX-2 (GARCIA, 2000; JI, 2005) e a Diacereína (D), utilizada no tratamento sintomático e nas manifestações da osteoartrite (GIANNELLINI, 2005), e hidroxicroloquina (H) um antimalárico (GOODMAN, 2003), a diminuição da estabilidade deve-se entre outros fatores, as possíveis interações droga-droga e droga-excipientes. Assim, a qualidade do medicamento pode ser realmente comprometida.

Via de regra, modificações físico-química devido a interações entre fármacos pode ser verificadas por modificações nas características do medicamento como por exemplo, a modificação na consistência, na cor ou odor da preparação (ANSEL, 2000). No entanto, se não percebida pelo paciente, uma vez existindo, podem chegar a causar diminuição na biodisponibilidade dos mesmos, comprometendo inclusive seu efeito terapêutico. Desta forma, preço, segurança e qualidade de medicamento manipulado devem estar sempre associados no que concerne as Boas Práticas de Fabricação, seguindo desta forma, os procedimentos operacionais, seja na prática do preço justo, na qualidade do medicamento, bem como na segurança do paciente e da Farmácia. Do contrário, o setor magistral entrará em total descrédito.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos. Resolução RDC nº 33, de 19 de abril de 2000. D.O.U. – Diário Oficial da União: Poder Executivo, de 24 de abril de 2000. Disponível em: <http://elegis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=20015&word=>. Acesso em: 20/09/2006.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consulta Pública nº 31, de 15 de abril de 2005. D.O.U. – Diário Oficial da União, de 18 de abril de 2005. Disponível em: <http://www.anfarmag.org.br/integra.php?codigo=323>. Acesso em: 20/09/2006.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Permite a manipulação de produtos farmacêuticos, em todas as formas farmacêuticas de uso interno, que contenham substâncias de baixo índice terapêutico, aos estabelecimentos farmacêuticos que cumprirem as condições especificadas. Resolução RDC nº 354, de 18 de dezembro de 2003. D.O.U. – Diário Oficial da União: Poder Executivo, de 22 de dezembro de 2003. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=9096&word=>. Acesso em: 20/09/2006.
- ALMEIDA, J.V. et col. Como Viabilizar a Prática da Atenção Farmacêutica ao Diabético. Revista Racine, São Paulo, v. 13, n. 72, p. 48-53, 2003.
- ANFARMAG, Boletim Oficial. v. 14, n. 61, 2003.
- ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALLEN, Loyd V.. Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000. p. 126-127; 132-141.
- BORENSTEIN, D. G., Korn, S. Efficacy Of A Low-Dose Regimen Of Cyclobenzaprine Hydrochloride In Acute Skeletal Muscle Spasm: Results Of Two Placebo-Controlled Trials.
- BRITO, D. Custos X preço de venda. Anfarmag, v. 9, n. 45, p.44-47, 2003.
- CAMPOI, J.C.S. Gestão e Administração Financeira, Contábil e Formação de Preços em Farmácias com Manipulação. Revista Racine, São Paulo, v. 13, n. 74, p.46-50, 2003.
- CELEDÔN, C., et col. Importância da Atenção Farmacêutica a Pacientes Asmáticos. Revista Racine, São Paulo, v. 13, n. 73, p. 30-37, 2003.
- CONSTANZER, M., Chavez, C., Matuszewski, B. Development and comparison of high-performance liquid chromatographic methods with tandem mass spectrometric and ultraviolet absorbance detection for the determination of cyclobenzaprine in human plasma and urine. Journal of chromatography B, v. 666, 1995, p.117-126.
- FUNCHAL, D. O papel do Farmacêutico na Atenção Farmacêutica ao Paciente Hipertenso. Revista Racine, São Paulo, v. 13, n. 74, p. 28-36, 2003.
- GARCIA, M. S., Sánchez-Pedreño, C., Martí, M. I. A. Spectrophotometric methods for determining meloxicam in pharmaceuticals using batch and flow-injection procedures. European Journal of Pharmaceutical Science, v. 9, 2000, p. 311-316.

- GIANNELLINI, V., Salvatore, F., et al. A validated HPLC stability-indicating method for the determination of diacerein in bulk drug substance. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2005.
- GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred Goodman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p. 808-809.
- HEPLER, C.D.; Strand, L.S. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy*, Bethesda, v. 47, p. 533-545, 1990.
- JI, H. Y., Lee, H. W., et al. Simultaneous determination of piroxicam, meloxicam and tenoxicam in human plasma by chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, v. 826, 2005, p. 214-219.
- JÚNIOR, D. A. *Farmácia de Manipulação – Noções Básicas*. 2. ed. São Paulo: Tecnopress Editora e Publicidade, 2002.
- NOGUEIRA, O.M. Preço não é tudo! Mas pode acabar significando nada. *Anfarmag*, v.9, n. 44, p.40-43, 2003.
- PIOTROWICZ, M.R.B.; Petrowick, P.R. Atendimento Remoto farmacêutico: análise dos serviços de tele-entrega de medicamentos por estabelecimentos farmacêuticos de Porto Alegre. *Infarma*, São Paulo, v.15, n.9/10, p.72-77, 2003.
- SANTI, V. Implantação da Atenção Farmacêutica no PSF. *Pharmacia Brasileira*, Brasília, v. 3, n. 39, p. 50-51, 2003.
- SANTOS, J.S. Ser ou não ser proprietário de farmácia. *Pharmacia Brasileira*, Brasília, v. 3, n. 32, p. 5-9, 2002.
- THE United States Pharmacopeia: The National Formulary: official by authority of the United States. 23. rev. – Rockville MD: United States Pharmacopeial Convention, 1994. 2850p.
- TOKARSKI, E. Farmácia Magistral. Tanta Credibilidade, Tanto crescimento. Qual o segredo? *Pharmacia Brasileira*, Brasília, v. 3, n. 32, p. 5-9, 2002.



# ANEXOS

ANEXO II- Validade de Medicamentos- Ênfase em fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas  
(Publicado em *Pharmácia Brasileira* : v.19, nº3/4, 2007)

## VALIDADE DE MEDICAMENTOS. ÊNFASE EM FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

L. B. LEAL<sup>1</sup>  
M. C. T. SILVA<sup>2</sup>  
D. P. SANTANA<sup>3</sup>

1. Farmacêutica, doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil.
2. Graduanda do Curso de Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil.
3. Doutor em Tecnologia dos Medicamentos, docente do Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Av. Prof. Arthur de Sá, s/n; 50740-520, Recife, PE, Brasil.

Autor responsável: L. B. Leal. E-mail: leilaleal2@yahoo.com.br

Antes da década de 1960, exceto pela insulina e antibióticos, a maioria das embalagens comerciais de produtos farmacêuticos não apresentava prazo de validade. Era comum encontrar produtos farmacêuticos nas seções de dispensação de farmácias que tinham 20 ou 30 anos. Isto mudou, gradualmente, durante a década de 1970, de maneira que, em 28 de setembro de 1978, as regulamentações sobre as boas práticas de fabricação exigiram prazo de validade de quase todos os produtos farmacêuticos fabricados e distribuídos às farmácias (THOMPSON, 2006).

O prazo de validade de medicamentos, de acordo com a definição, significa a data limite para utilização de um produto. Identifica o tempo durante o qual o medicamento deve cumprir as exigências da monografia farmacopeica, desde que guardados sob as condições de armazenagens prescritas (THOMPSON, 2006; RDC nº 33/00). Embora possa ser arbitrário determinar um prazo de validade para produtos farmacêuticos elaborados pela indústria farmacêutica e fracionados para a dispensação, há um problema ainda maior em determinar os prazos de validade para produtos manipulados (THOMPSON, 2006).

Assim, de modo geral, o prazo de validade dos medicamentos está relacionada a cinco aspectos básicos (THOMPSON, 2006; ANSEL, 2000):

- Armazenamento do medicamento: A embalagem usada deve garantir a integridade e estabilidade do(s) fármaco(s);
- Forma-farmacêutica utilizada: Trata-se do tipo de preparação onde está introduzido o princípio ativo, seja ela sólida, semi-sólida ou líquida;
- Interação entre os constituintes da formulação – Interação droga-droga e/ ou droga-excipiente;
- Natureza dos ingredientes: Podem ser intrinsecamente mais ou menos estáveis do ponto de vista químico;

- Procedimentos de manipulação: A variação dos procedimentos de manipulação e dos equipamentos usados podem afetar a estabilidade do produto final. As propriedades físicas de uniformidade do produto e taxa de sedimentação de suspensões é um bom exemplo disto;

Neste caso, pode-se dizer que a validade do medicamento (no caso do medicamento industrializado) é aquela descrita na caixa do produto, ou no blister da forma farmacêutica sólida.

Após a aquisição de um medicamento, é importante observar a bula e respeitar as condições de conservação descritas pelo fabricante do medicamento. Por exemplo, Se este produto deve ser conservado entre 2 e 30°C, protegido da luz.

Se um medicamento pode ser degradado em presença da luz, normalmente, ele é envazado em um recipiente que o protege da luz, como recipiente de vidro âmbar, utilizado para acondicionar um xarope, ou em blister opaco, no caso de comprimidos e cápsulas, por exemplo.

No caso específico do medicamento manipulado, eles devem ser utilizados apenas durante o período de tratamento prescrito pelo médico. Eles são chamados de medicamentos extemporâneos, ou seja, devem ser feitos para o paciente utilizar durante um tempo específico e que é normalmente pequeno (RDC nº 33/00).

Estes medicamentos, via de regra, não podem apresentar a mesma validade do medicamento industrializado já que não apresentam estudos que comprovem sua conservação e estabilidade, visto que via de regra, não existe uma padronização com relação ao excipiente ou veículo utilizado entre as farmácias, ou o que é mais importante, não existem estudos relativos à estabilidade de uma série de drogas associadas como é o caso dos medicamentos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas onde são associados relaxantes musculares, analgésicos, anti-

inflamatórios, anti-artríticos, antimaláricos, entre outros (BATISTUZZO, 2002). Nestes casos, existe toda uma preocupação relacionada ao efeito terapêutico destes medicamentos, além da dificuldade de determinar, o seu prazo de validade real.

Quando se compra medicamentos industrializados e normalmente não se utiliza todo o conteúdo, é comum, encontrar, em casa, sobras de medicamentos oriundos de tratamentos anteriores. Daí, é necessário tomar alguns cuidados:

- Manter os medicamentos fora do alcance de crianças;
- Manter os medicamentos em local fresco, longe do sol e calor, caso não exista recomendação do fabricante sobre seu armazenamento.

É justamente neste sentido que reside uma das vantagens da Farmácia Magistral, no que concerne a preparação do medicamento na quantidade exata do tratamento (FERREIRA, 2000). Neste mesmo contexto está a importância do fracionamento de medicamentos industrializados (Resolução RDC nº 135/05).

Mas quando se trata de prazo de validade de medicamentos, é preciso levar em consideração também a validade destes após a abertura. Assim sendo, até quando utilizar um medicamento depois de aberto? Pode-se então partir da forma farmacêutica do medicamento para responder esta pergunta.

Os prazos de validade para produtos tópicos normalmente não é tão crítico como os de formas farmacêuticas para uso interno, pois os produtos externos não serão ingeridos e porque a terapia tópica normalmente é menos precisa e menos crítica (THOMPSON, 2006).

1 – Medicamentos semi-sólidos (pomada, creme, etc) – observar principalmente as características do produto. Conforme o armazenamento do medicamento, ele pode apresentar principalmente alteração na coloração e/ou consistência. Caso isto ocorra, desprezar o medicamento. Caso contrário, utilizar durante a validade descrita pelo fabricante. Se for produto oftálmico ou para aplicação tópica, próximo da área dos olhos, depois de aberto, usar apenas durante o tratamento descrito pelo médico, desprezando o restante do produto (FERREIRA, 2000).

2 – Medicamentos líquidos, é preciso fazer várias considerações, dependendo da forma farmacêutica.

• **Xaropes** – o açúcar presente no xarope age como um conservante, por isso, esta forma farmacêutica tende a ser mais estável que uma solução. Deve-se então avaliar as características da preparação como: presença de precipitados depositados no fundo do recipiente; modificação na cor e/ou cheiro da preparação; e principalmente, a presença de turvação ou presença de espumas no xarope. Nestes casos, o medicamento deve ser desprezado. Se não há alteração, utilizar durante a validade descrita na caixa do produto (ANSEL, 2000; FERREIRA, 2000; Resolução RDC nº 135/05).

• **Solução oral** – É uma preparação de fácil degradação. Por ser uma forma farmacêutica que contém muita

água, propicia também a contaminação microbiana. Assim sendo, estes medicamentos devem ser utilizados apenas durante o período de tratamento prescrito. Em se tratando de soluções orais manipuladas, a validade do medicamento é normalmente de 14 dias, a partir da data de sua preparação. Caso não seja utilizada até este período, a preparação deve ser desprezada (FERREIRA, 2000).

• **Solução otológica** – Normalmente são medicamentos encontrados em frasco conta-gotas, tendo deste modo um menor contato com o oxigênio. São líquidos viscosos, sendo mais difícil ocorrer degradação microbiana dos ativos incorporados. Por isso, se bem conservados, esses medicamentos estão em condições de utilização durante a validade descrita no recipiente do medicamento. É preciso, no entanto, muita atenção na utilização de soluções otológicas guardadas em casa pois, por serem medicamentos pouco utilizados, (exceto no caso de pacientes que tem problemas auditivos constantes), numa outra necessidade de uso, eles já podem estar fora do prazo de validade (ANSEL, 2000; FERREIRA, 2000; Resolução RDC nº 135/05).

• **Suspensão oral extemporânea** – são medicamentos vendidos normalmente como partículas finas (pós) em recipientes âmbar, que no momento da utilização, deve-se colocar água até uma marca determinada e agitar vigorosamente por cerca de 1 minuto. No momento de ser administrada, deve-se agitar a preparação para que a dosagem seja correta. Após reconstituição do volume, agitar. Este medicamento tem um prazo de validade normalmente de 14 dias se conservado segundo a orientação do fabricante, como pode ser observado para a suspensão oral de amoxicilina (NEOQUÍMICA, 2006).

Atenção: Este período não é padronizado. A suspensão oral de azitromicina, por exemplo, tem um prazo de validade após reconstituição do volume de no máximo 5 dias (SCHERING, 2006).

• **Colírios** – São preparações destinadas a serem aplicadas nos olhos. Os olhos estão entre as regiões mais sensíveis que existem no nosso corpo, daí a preocupação na administração de medicamentos. Estes medicamentos são produtos estéreis e nunca devem ser manipulados extemporaneamente, a menos que possam ser tornados estéreis, incluindo o uso de recipientes esterilizados (THOMPSON, 2006). Mesmo para um fármaco estável, formulado como medicamento estéril, prazos de validade mais curtos são recomendados para estas formas farmacêuticas, devido ao perigo de contaminação pelo paciente, durante o uso, bem como devido às sérias consequências decorrentes do modo de uso (Pharmacopeial Fórum, 1998; FORD, 1985). Assim, é necessário todo o cuidado no momento da aplicação do medicamento, para que não haja contaminação dos olhos através do bico do recipiente do colírio. Devido aos fatos citados, desprezar o medicamento logo após o prazo de validade do mesmo.

ATENÇÃO: Verificar na bula dos colírios no tópico Informações ao paciente ou Cuidados de Armazenamento, a

existência ou não de condições de armazenamento e dados sobre a validade do produto, como pode ser observado no colírio Xalatan®, mostrado abaixo (PFAZER, 2006):

“Este medicamento deve ser guardado sob refrigeração (2 à 8°C) e ao abrigo da luz. Após abertura do frasco, o produto deve ser conservado à temperatura ambiente (no máximo 25°C) por até 10 semanas”.

Neste caso, na bula colírio Xalatan®, está descrito exatamente o prazo de validade deste medicamento após abertura, que é 10 semanas.

3 – Medicamentos sólidos (comprimido ou cápsula) – neste caso, estes medicamento estão em blisters, bem fechados, não entrando em contato com o ambiente. O procedimento é retirar o medicamento e observar as suas características como modificações na consistência, na cor ou no odor. Caso tenha ocorrido alguma das modificações citadas, o medicamento deve ser desprezado, independente de sua validade. Caso o medicamento não apresente nenhuma destas alterações, utilizar durante a validade descrita pelo fabricante. Com relação ao medicamento manipulado, que é dispensado via de regra em potes plásticos lacrados, deve ser considerado o prazo de validade descrito no rótulo do produto independente de estar aberto ou não.

De acordo com a USP capítulo 1161, ao dispensar um medicamento estável, encapsulado ou pó seco, em um recipiente hermético, com instruções apropriadas de armazenagem, a regra de seis meses -25% será adequada para a maioria das circunstâncias (THOMPSON, 2006). Se um recipiente hermético não pode ser usado, é necessária uma abordagem mais conservadora. Dispensar um número limitado de unidades e atribuir um prazo de validade de duas vezes a quantidade de tempo que o paciente levaria para usar a prescrição, considerando que a medicação seja usada corretamente, é outra maneira de colocar a validade do medicamento sólido manipulado (THOMPSON, 2006).

No entanto, devido à falta de literatura relacionada à estabilidade de fármacos, como determinar o prazo de validade destes medicamentos? A grande maioria dos medicamentos sólidos manipulados são de fármacos associados e assim, é relativamente comum ocorrer o escurecimento destas preparações, demonstrando que houve uma reação entre os ativos ou entre ativos e excipientes pois, mesmo sendo o excipiente considerado inerte, ele pode reagir com alguns fármacos, chegando a modificar sua biodisponibilidade. Biodisponibilidade significa a medição da velocidade e quantidade total da droga que chega a circulação a partir de uma forma farmacêutica administrada (REMINGTON, 1995)

Em estudos realizados por nossa Equipe de trabalho, utilizando a análise Térmica para verificação de interações entre os fármacos Ciclobenzaprina (C), potente relaxante muscular que atua no sistema nervoso central a nível cerebral, Prednisona (P), glicocorticóide com propriedades antiinflamatórias e imunossupressivas, Meloxicam (M), um

potente antiinflamatório mono-esteroidal, derivado dos oxicanos e seletivo para isoenzima COX-2 e a Diacereína (D), utilizada no tratamento sintomático e nas manifestações da osteoartrite, verificou-se que a ciclobenzaprina como fármaco isolado demonstrou uma degradação após aquecimento de apenas 5,68%. No entanto, quando associada a prednisona, a diacereína e ao meloxicam ela degradou aproximadamente 68,59%, 57,38% e 53,09%, demonstrando que existe a formação de misturas eutéticas entre estes fármacos de forma a aumentar ainda mais a possível instabilidade da preparação quando estes medicamentos estão associados (VASCONELLOS, 2006). Assim sendo, associações de ativos em uma mesma forma farmacêutica que é uma das vantagens da Farmácia Magistral, pode se tornar uma desvantagem quando não existe segurança na sua manipulação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos. Resolução RDC nº 33, de 19 de abril de 2000. D.O.U. – Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 24 de abril de 2000. Disponível em: <http://legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=20015&word=>. Acesso em: 17/09/2006.
- AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Estabelece os critérios que devem ser obtidos para o fracionamento de medicamentos. Resolução RDC nº 135, DE 18 DE MAIO DE 2005. D.O.U. – Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 20 de setembro de 2005. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/search.php>. Acesso em: 16/09/2006.
- ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALLEN, Loyd V. Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000. 568p.
- BATISTUZZO, J.A.O., ITAYA, M., ETO, Y. Formulário Médio-Farmacêutico. 2. ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.
- FERREIRA, A. O Guia Prático de Farmácia Magistral. 2. ed. Juiz de Fora, 2000.
- FORD, J.L, Brown MW, Hunt PB. A note on the contamination of eye-drops following use by hospital out-patients. J. Clin. Hosp. Pharm (10) 203-209, 1985.
- Pharmacopeial Fórum. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1998; 24:43-56.
- REMINGTON, J.P. Farmácia, ed. 17, Buenos Aires: Panamericana, 1995, v. 2.
- THOMPSON Judith, E. A Prática Farmacêutica na Manipulação de Medicamentos. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 37-45.
- VASCONELLOS, P. B. Estudo Termoanalítico e Cromatográfico de fármacos anti-reumáticos freqüentemente manipulados pelo setor magistral. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2006. Tese de Mestrado.



# ANEXOS

ANEXO III- Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para doseamento simultâneo de quatro fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas  
(Publicado Rev. Bras. Farm., : 88(1) 33-37,2007)

Artigo de Pesquisa

## Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para doseamento simultâneo de quatro fármacos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas

Development and analytical methodology validation for simultaneous determination to four drugs utilized in disorder rheumatics treatment

Leila Bastos Leaf<sup>1</sup>; Priscila Barros Vasconcelos<sup>2</sup>; Danilo César Galindo Bedor<sup>3</sup>; Carlos Eduardo Miranda de Sousa<sup>4</sup> & Davi Pereira de Santana<sup>5</sup>

**RESUMO** – Desenvolveu-se e validou-se método analítico simples, rápido, específico e seletivo para quantificação de prednisona, ciclobenzaprina, diacereína e meloxicam através da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. Empregou-se cromatografia em fase reversa com coluna Phenomenex Gemini<sup>®</sup> C 18 (150x4,6mm), à temperatura de 30°C e fase móvel constituída por mistura de tampão fosfato de sódio monobásico pH 3,00 e acetonitrila, a um fluxo de 2,0mL/min e temperatura do forno 40°C. Os analitos foram detectados por UV a 230nm. Os tempos de retenção para a prednisona, ciclobenzaprina, diacereína e meloxicam, foram 3.04, 3.40, 4.16 e 6.56 minutos respectivamente. Este método apresentou linearidade na faixa de concentração estudada, entre 15-35mg/mL ( $R^2=0,994$  para prednisona,  $R^2=0,991$  para ciclobenzaprina,  $R^2=0,993$  para diacereína e  $R^2=0,993$  para meloxicam), com limite de detecção e quantificação de 0,7481 $\mu$ g/mL e 0,4937 $\mu$ g/mL para a prednisona, de 1,6633 $\mu$ g/mL e 2,5202 $\mu$ g/mL para a ciclobenzaprina, de 1,5565 $\mu$ g/mL e 2,3583 $\mu$ g/mL para a diacereína e de 1,0923 $\mu$ g/mL e 1,6550 $\mu$ g/mL para o meloxicam. O método analítico inédito desenvolvido neste trabalho demonstrou especificidade, seletividade, linearidade, robustez, precisão e exatidão adequadas permitindo sua aplicação no doseamento dos fármacos em estudo.

**PALAVRAS-CHAVE** – Prednisona, ciclobenzaprina, diacereína, meloxicam, CLAE, farmácia magistral.

**SUMMARY** – A simple, rapid and specific high-performance liquid chromatographic (HPLC) method was developed and validated to estimate prednisone, cyclobenzaprine, diacerein and meloxicam. Reversed phase chromatography was conducted using a Phenomenex Gemini<sup>®</sup> C 18 (150x4.6mm) column at 30°C and a mobile phase of acetonitrile and pH 3.0 phosphate buffer, at a flow rate of 2mL/min. Analytes were detected at 230nm. The retention time of prednisone, cyclobenzaprine, diacerein and meloxicam were 3.04, 3.40, 4.16 and 6.56 minutes, respectively. This method showed to be linear in the range of 15-35mg/mL ( $R^2=0.994$  for prednisone,  $R^2=0.991$  for cyclobenzaprine,  $R^2=0.993$  for diacerein and  $R^2=0.993$  for meloxicam); loq and lod in 0.7481 $\mu$ g/mL and 0.4937 $\mu$ g/mL to prednisone, 1.6633 $\mu$ g/mL and 2.5202 $\mu$ g/mL to cyclobenzaprine, 1.5565 $\mu$ g/mL and 2.3583 $\mu$ g/mL to diacerein and 1.0923 $\mu$ g/mL and 1.6550 $\mu$ g/mL to meloxicam. The analytical method showed suitable specificity, sensitivity, linearity, robustly, precision and accuracy.

**KEYWORDS** – Prednisone, cyclobenzaprine, diacerein, meloxicam, HPLC, magistral pharmacy.

### INTRODUÇÃO

**D**iante do crescimento do setor magistral nos últimos anos, inúmeras discussões a respeito da qualidade dos seus produtos vêm sendo realizadas, principalmente em função da RDC n° 33, de maio de 2000 que instituiu as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, seguido pela RDC n° 354, de dezembro de 2003 que dispõe sobre a manipulação de produtos farmacêuticos que contenham substâncias de baixo índice terapêutico, além da Consulta Pública n° 31, de abril de 2005 que trata do regulamento técnico sobre

boas práticas de manipulação de medicamentos para uso em humanos em farmácias (Ferreira, 2000; SOUZA; RDC n° 33/00; RDC n° 354/03; Consulta Pública n° 31/05)

No Brasil, a opção por fórmulas manipuladas vem crescendo, como alternativa aos medicamentos industrializados, uma vez que o medicamento manipulado é específico, diferenciado, possui qualidade e via de regra, um custo reduzido, em relação aos medicamentos industrializados (Batistuzzo, 2002).

Dentre os vários benefícios do medicamento manipulado, podemos destacar a possibilidade da associa-

Recebido em 08/01/2007

<sup>1</sup>Farmacêutica, doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas/UFPE; <sup>2</sup>Farmacêutica, mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas/UFPE; <sup>3</sup>Farmacêutica, mestrandas do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas/UFPE; <sup>4</sup>Farmacêutico, Professor do Departamento de Farmácia da UFPE, Doutor em Tecnologia de Medicamentos.

ção entre fármacos nas diversas classes terapêuticas, incluindo as classes dos medicamentos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas (Ferreira, 2000). Dentre os fármacos mais prescritos para tratamento de doenças reumatológicas utilizados em associação, temos:

- Ciclobenzaprina (C), potente relaxante muscular que atua no sistema nervoso central à nível cerebral;
- Prednisona (P), glicocorticóide com propriedades anti-inflamatórias e imunossupressivas;
- Meloxicam (M), um potente antiinflamatório mono-esteroidal, derivado dos oxicans e seletivo para isoenzima COX-2 e a
- Diacereína (D), utilizada no tratamento sintomático e nas manifestações da osteoartrite (Goodman, 2003; Korolkovas, 2001/2002; Craig, 2005).

No entanto, uma vez manipulados em diversas concentrações e associações, além da utilização de excipientes de forma não padronizada entre as farmácias magistrais, esses procedimentos poderiam levar a possíveis interações droga-droga e/ou droga-excipiente, de forma a minimizar o efeito desses medicamentos a curto ou longo prazo. Assim sendo, como passo inicial para a avaliação da estabilidade destas misturas, o objetivo deste trabalho consiste no desenvolvimento e validação de uma metodologia analítica utilizando a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), para o doseamento simultâneo da prednisona, ciclobenzaprina, meloxicam e diacereína.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Materiais e equipamentos

- Prednisona e Ciclobenzaprina; ambos obtidos da DEG Importação de Produtos Químicos Ltda,
- Meloxicam e Diacereína ambos obtidos da Galema;
- ACN,
- MeOH,
- DMF grau UV/HPLC;
- Água purificada Milli-Q.
- Sistema de cromatografia líquida de alta eficiência Shimadzu (Kyoto, Japan), composto por bomba LC-10ADVP auto-injetor SIL-10A, uma unidade de degaseificação DGV - 10AL, forno CTO-10A VP detector SPD-10<sup>A</sup> VP UV e unidade de controle SCL 10A-VP.

Os dados das análises foram adquiridos e processados no software CLASS-VP (v.6.2).

### METODOLOGIA

A separação cromatográfica foi realizada com uma coluna Phenomenex Gemini<sup>®</sup> C 18 (150x4,6 mm; 5µm). A fase móvel consistiu num gradiente de concentração da mistura de Tampão Fosfato de Sódio (pH=3) e acetonitrila (Figura 1) com fluxo de 2mL/min e o volume de injeção no sistema cromatográfico foi de 25µL. As amostras dos fármacos isolados prednisona (1), ciclobenzaprina (2), diacereína (3) e meloxicam (4) (Figura 2) foram preparadas em metanol. Após varredura com a utilização de detector com arranjo de diodo (DAD) no intervalo de 200,00 a 400,00nm, 230nm foi

selecionado como o melhor comprimento de onda para determinação simultânea dos fármacos.

A validação da metodologia analítica foi determinada segundo os critérios descritos na norma RE 899 de 29 de maio de 2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.

A seletividade/especificidade do método foi realizada através da análise de cada um dos fármacos na concentração média da curva de calibração (25µg/mL).

A linearidade foi avaliada pela aplicação de soluções constituídas de diluições autênticas dos fármacos em metanol nas concentrações de 15 a 35µg/mL, que foram injetadas em triplicata no cromatógrafo, avaliando-se segundo o modelo de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados.

Os limites de detecção e de quantificação foram determinados matematicamente através da relação entre o desvio-padrão da curva de calibração e coeficiente angular, usando o fator multiplicador apropriado conforme sugerido pela RE 899/03.

A precisão intermediária foi avaliada em dois níveis: repetitividade e precisão intermediária. Para a avaliação da repetitividade, uma mesma concentração foi injetada em 6 replicatas pelo mesmo operador

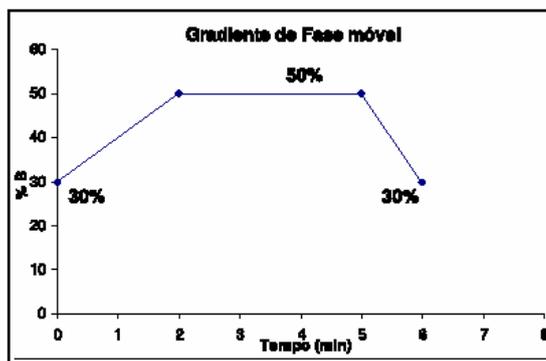


FIG. 1 - Gradiente de concentração da mistura de Tampão Fosfato de Sódio (pH=3) e acetonitrila.

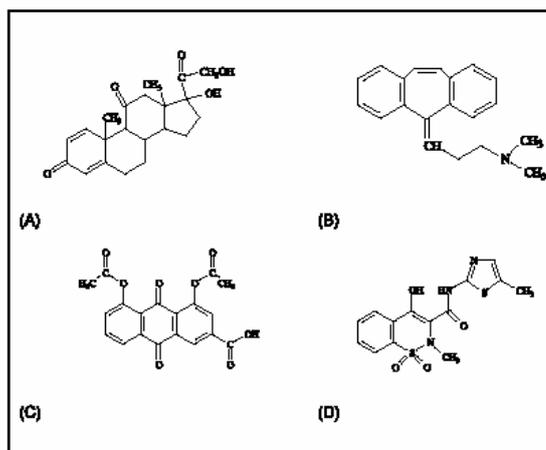


FIG. 2 - Estrutura química dos fármacos (A) prednisona, (B) ciclobenzaprina, (C) diacereína, (D) meloxicam.

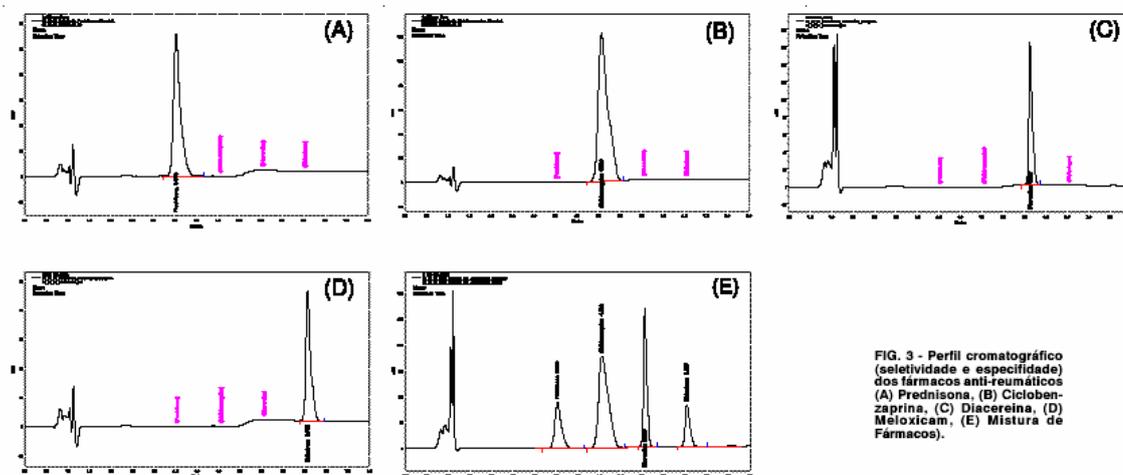


FIG. 3 - Perfil cromatográfico (seletividade e especificidade) dos fármacos anti-reumáticos (A) Prednisona, (B) Ciclobenzaprina, (C) Diacereína, (D) Meloxicam, (E) Mistura de Fármacos.

e os valores de área dos picos obtidos foram registrados e comparados avaliando a precisão do método através do desvio-padrão relativo ou coeficiente de variação (CV%). A precisão intermediária foi avaliada através da comparação entre três injeções de uma mesma concentração realizada em dias diferentes e por analistas diferentes, inferindo-se os resultados através da análise de variância (ANOVA).

A exatidão do método para cada fármaco foi realizada em três replicatas nas concentrações 12.5µg/mL (50%), 25µg/mL (100%) e 67.5µg/mL (150%) e comparadas com o valor nominal através do teste t de Student.

O ensaio de robustez foi determinado a partir da variação dos seguintes parâmetros: lote da coluna cromatográfica e variação do fluxo de fase móvel e tempo de sonicação no preparo das amostras (5min, 10min, 15min).

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método desenvolvido mostrou-se específico e seletivo para a prednisona, ciclobenzaprina, diacereína e meloxicam, obtendo-se boa separação entre os fármacos, com tempos de retenção de 3.54, 4.61, 5.56 e 6.54 minutos, respectivamente. (Figura 3).

A linearidade do método foi comprovada pela precisão e exatidão em cada um dos níveis de concentração da faixa estudada (15, 20, 25, 30 e 35µg/mL), e pelos coeficientes de correlação linear ( $R^2$ ) de cada fármaco, os quais foram obtidos através da análise de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados ( $R^2=0,999$  para prednisona,  $R^2=0,999$  para ciclobenzaprina,  $R^2=0,999$  para diacereína e  $R^2=0,999$  para meloxicam) (Tabela I).

Através da medida da linearidade, com os dados obtidos por área, foi calculado o limite de detecção e quantificação, onde se obteve os valores de 0,7481µg/mL e 0,4937µg/mL para a prednisona, 1,6633µg/mL e 2,5202µg/mL para a ciclobenzaprina, 1,5565µg/mL e 2,3583µg/mL para a diacereína e 1,0923µg/mL e 1,6550µg/mL para o meloxicam, respectivamente.

Os resultados da repetitividade de cada fármaco encontram-se na Tabela II e demonstram um coefi-

TABELA I  
Precisão e exatidão da linearidade

Descrição Ativos	Concentração nominal (mg/mL)	Média (µg/mL) (± DP) (N = 3)	Precisão (%)	Exatidão (%)
Prednisona (A)	15	14,900 (± 0,153)	1,02	99,33
	20	20,130 (± 0,275)	1,36	100,65
	25	24,890 (± 0,078)	0,31	99,56
	30	30,060 (± 0,756)	2,52	100,20
	35	35,423 (± 0,217)	0,61	101,20
Ciclobenzaprina (B)	15	15,057 (± 0,496)	3,29	100,38
	20	20,100 (± 0,128)	0,64	100,50
	25	25,163 (± 0,707)	2,81	100,65
	30	30,230 (± 0,454)	1,50	100,76
	35	34,577 (± 0,199)	0,58	98,79
Diacereína (C)	15	15,297 (± 0,469)	3,07	101,98
	20	20,320 (± 0,196)	0,97	101,60
	25	24,580 (± 0,506)	2,06	98,32
	30	30,283 (± 0,835)	2,76	104,93
	35	35,200 (± 0,475)	1,35	100,57
Meloxicam (D)	15	15,217 (± 0,330)	2,17	101,44
	20	19,847 (± 0,310)	1,56	99,23
	25	24,747 (± 0,528)	2,13	98,98
	30	20,280 (± 0,310)	1,03	100,93
	35	34,900 (± 0,480)	1,38	99,71

ciente de variação inferior ao especificado pela Resolução RE nº 899 vigente, que especifica o limite do coeficiente de variância de 5,0%.

Os resultados de precisão intermediária de cada fármaco (prednisona, ciclobenzaprina, diacereína e meloxicam) demonstrados na Tabela III, avaliados através da ANOVA demonstram não haver diferença significativa ao nível de 95% de confiança entre todos os pares de valores.

**TABELA II**  
Avaliação da repetitividade dos fármacos prednisona, ciclobenzaprina, diacereína e meloxicam

Amostra	Concentração			
	Prednisona	Ciclobenzaprina	Diacereína	Meloxicam
1	24,55	24,65	24,96	24,96
2	24,96	25,60	24,36	25,02
3	21,04	24,97	25,01	25,45
4	24,59	25,06	25,36	25,64
5	24,55	24,89	24,85	24,86
6	24,69	25,84	24,65	24,62
MÉDIA	24,56	25,17	24,86	25,10
DESVPAD	0,3	0,5	0,3	0,3
CV%	1,26	1,81	1,35	1,38

Os resultados da Tabela IV demonstram que os percentuais de recuperação nas três concentrações analisadas estão todas dentro dos limites para cada fármaco. A exatidão do método foi comprovada pelo estudo de três concentrações diferentes (12,5, 25, 67,5µg/mL).

A análise pelo método t de Student mostrou que os resultados obtidos experimentalmente não diferem estatisticamente do valor nominal, não havendo diferença significativa ao nível de 95% de confiança para cada fármaco.

Para os dois lotes estudados, de colunas, verificou-se através do método t de Student que não há diferença estatisticamente significativa com um nível de 95% de confiança entre a média das concentrações.

O método de doseamento dos fármacos metronidazol é robusto, pois, de acordo com os resultados obtidos, não apresentou diferença relevante nos parâmetros avaliados. Adotou-se, porém, como tempo de agitação, apenas 5 min, uma vez que os outros testados não mostraram variação significativa.

### CONCLUSÃO

Foi desenvolvido um método inédito, sensível, seletivo, preciso, econômico, reprodutível, robusto e linear na faixa estudada de 15 a 35µg/mL, para detecção e quantificação simultânea de 4 ativos com estruturas químicas diferentes utilizados em conjunto no tratamento de doenças reumatológicas.

Foi utilizada uma coluna Phenomenex Gemini® C 18 (150x4,6mm, 5µm) e gradiente de fase móvel constituída pela mistura de Tampão Fosfato de Sódio (pH 3) e acetonitrila (CH<sub>3</sub>CN), com fluxo de 2,0mL/min, detecção em UV no comprimento de onda de 230nm.

**TABELA III**  
Avaliação da precisão intermediária da prednisona, ciclobenzaprina, diacereína e meloxicam

Ativos	Prednisona			Meloxicam			Diacereína			Ciclobenzaprina			
	Média (±DP) (n=6)	Precisão (%)	Exatidão (%)	Média (±DP) (n=6)	Precisão (%)	Exatidão (%)	Média (±DP) (n=6)	Precisão (%)	Exatidão (%)	Média (±DP) (n=6)	Precisão (%)	Exatidão (%)	
A - 1	DIA 1	25,06(± 0,23)	0,92	100,24	25,02(± 0,60)	0,36	100,08	24,21(± 0,97)	4,01	96,84	25,15(± 0,83)	3,30	100,60
	DIA 2	25,11 (± 0,16)	0,64	100,44	25,44 (± 0,46)	0,21	101,76	24,66 (± 0,21)	0,89	98,64	25,05 (± 0,45)	1,79	100,20
A - 2	DIA 3	25,10 (± 0,10)	0,40	100,40	25,38 (± 0,56)	0,32	101,52	24,69 (± 0,22)	0,91	98,76	25,80 (± 0,70)	2,84	99,20
	DIA4	25,05 (± 0,31)	1,24	100,20	25,13 (± 0,42)	0,27	100,52	24,61 (± 0,26)	1,10	98,44	24,99 (± 0,29)	1,16	99,96

**TABELA IV**  
Avaliação da exatidão da prednisona, ciclobenzaprina, diacereína e meloxicam

Ativos	Prednisona		Meloxicam		Diacereína		Ciclobenzaprina	
	Média (±DP) (n=6)	Exatidão (%)						
50% (12,5µg/mL)	12,42(± 0,14)	103,50	12,54(± 0,34)	100,32	12,57(± 0,37)	100,53	12,38(± 0,37)	99,04
100% (25µg/mL)	24,89(± 0,46)	99,56	25,44(± 0,38)	101,76	25,27(± 0,42)	101,08	25,23(± 0,47)	100,92
150% (67,5µg/mL)	37,06 (± 0,65)	98,82	37,48(± 0,28)	99,93	37,40 (± 0,34)	99,74	37,17 (± 0,52)	99,12

Este novo método será utilizado para determinação simultânea dos referidos fármacos em misturas binárias, ternárias, quaternárias.

#### REFERÊNCIAS

1. Batistuzzo, J.A.O., Itaya, M., Eto, Y. Formulário Médico-Farmacêutico. 2a. ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 31, de 15 de abril de 2005. DOU - Diário Oficial da União, 18 de abril de 2005. Disponível <http://www.anfarmag.org.br/integra.php?codigo=323>. Acesso em: 20/09/2006.
3. Ferreira, A. O Guia Prático de Farmácia Magistral. 2a. ed. Juiz de Fora, 2000.
4. Craig, Charles, R; Stitze, Robert, E. Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas. 6a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
5. Goodman, Louis Sanford; Gilman, Alfred Goodman. As bases farmacológicas da terapêutica. 10a. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p. 808-809.
6. Korolkovas, A., Fran,ca, F.F.C. Dicionário Terapêutico. São Paulo: Guanabara, 2001/2002.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos. Resolução RDC nº 33, de 19 de abril de 2000. DOU - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 24 de abril de 2000. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=20015&word=>. Acesso em: 17/09/2006.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Permite a manipulação de produtos farmacêuticos em todas as formas farmacêuticas de uso interno que contenham substâncias de baixo índice terapêutico, aos estabelecimentos farmacêuticos que cumprirem as condições especificadas. Resolução RDC nº 354, de 18 de dezembro de 2003. DOU - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 22 de dezembro de 2003. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=9096&word=>. Acesso em: 20/09/2006.
9. Souza, H. G. Manipulação e saúde pública. Anfarmag, ano XI nº 55, Junho/Julho 2005.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. DOU - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 29 de maio de 2003. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=9096&word=>. Acesso em: 20/09/2006.

#### Endereço para correspondência

Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético - NUDFAC - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco, Rua Prof. Arthur de Sá s/n, Cidade Universitária, 50070-520 - Recife - PE

E-mails: Leila Bastos Leal  
leilaleal2@yahoo.com.br  
Davi Pereira de Santana  
d\_santana@yahoo.com.br



# ANEXOS

ANEXO IV- Protocolo Clínico- Estudo da biodisponibilidade do meloxicam administrado sozinho e associado a ciclobenzaprina, hidroxyclorequina, prednisona e diacereína na forma cápsula, após administração oral em 6 voluntários sadios



**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS/ UFPE**

**PROTOCOLO DE ESTUDO**

**ESTUDO PILOTO DA BIODISPONIBILIDADE DO  
MELOXICAM ADMINISTRADO SOZINHO E ASSOCIADO  
A CICLOBENZAPRINA, HIDROXICLOROQUINA,  
PREDNISONA E DIACEREINA NA FORMA CÁPSULA,  
APÓS ADMINISTRAÇÃO ORAL EM 6 VOLUNTÁRIOS  
SADIOS**

**RECIFE**

**10 DE JANEIRO DE 2007**

---

**ESTUDO PILOTO DA BIODISPONIBILIDADE DO MELOXICAM  
ADMINISTRADO SOZINHO E ASSOCIADO A  
CICLOBENZAPRINA, HIDROXICLOROQUINA, PREDNISONA E  
DIACEREINA NA FORMA CÁPSULA,  
APÓS ADMINISTRAÇÃO ORAL EM 6 VOLUNTÁRIOS SADIOS**

**EQUIPE:**

**Coordenador:**

Prof<sup>o</sup>. Dr.DAVI PEREIRA DE SANTANA (Dept<sup>o</sup> Farmácia/UFPE)

**Colaboração:**

Dr. GUSTAVO CORREIA LIMA (Médico Clínico Geral do Hospital Infantil da  
Fundação Manoel Almeida)

DANILO BEDOR (Gerente Analítico / NUDFAC- UFPE)

TALITA MOTA GONÇALVES (Gerente Garantia / NUDFAC- UFPE)

VIRNA LIGIANNE S. RAMOS (Gerente Estatístico/ NUDFAC-UFPE)

LEILA BASTOS LEAL (Farmacêutico Analista / NUDFAC- UFPE)- Aluna de Pós  
Graduação da UFPE

MARIA DE CASSIA TEMOTEO SILVA - Aluna de Graduação da UFPE

**RECIFE**

**10 DE JANEIRO DE 2007**

---

## SUMÁRIO

<b>RESUMO DO ESTUDO</b>	<b>6</b>
<b>1 - INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>2 - OBJETIVOS</b>	<b>9</b>
<b>3- ESQUEMA DO ESTUDO</b>	<b>9</b>
<b>4- MEDICAMENTO E DOSAGEM</b>	<b>9</b>
<b>4-1. Definição do tratamento</b>	<b>9</b>
<b>4-2. Gestão dos produtos</b>	<b>9</b>
<b>4-3. Amostras de sangue</b>	<b>10</b>
4.3.1. Técnicas de coleta	10
4.3.2. Tempos de coleta	10
4.3.3. Etiquetagem dos tubos	10
4.3.4. Número de tubos	10
4.3.5. Conservação e transporte	10
4.3.6. Dosagem	11
<b>5- METODOLOGIA</b>	<b>11</b>
<b>5-1. Seleção dos voluntários</b>	<b>11</b>
5.1.1. Recrutamento	11
5.1.2. Número	11
5.1.3. Critérios de inclusão	11
5.1.4. Critérios de exclusão	12
5.1.5. Relatório final de estudo	13
<b>5-2. Desenvolvimento do estudo</b>	<b>13</b>
5.2.1. Administração do tratamento	13
5.2.2. Atividade física	13
5.2.3. Caderno de observações	14
<b>6- SAÍDA PREMATURA E VOLUNTÁRIOS QUE NÃO RETORNAM</b>	<b>14</b>
<b>6-1. Saída prematura</b>	<b>14</b>
<b>6-2. Indivíduos que não retornam</b>	<b>14</b>
<b>7 - ANÁLISE DOS DADOS E INTERPRETAÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>7-1 Análise farmacocinética dos resultados</b>	<b>14</b>
<b>8 - DISPOSIÇÕES RÉGULAMENTARES</b>	<b>15</b>
<b>8-1 Procedimentos regulamentares</b>	<b>15</b>

---

	4
<b>8-2 Comitê de Ética</b>	<b>15</b>
<b>8-3 Local de realização do estudo</b>	<b>15</b>
<b>8-4 Consentimento o livre e esclarecido</b>	<b>15</b>
<b>9 - CADERNO DE OBSERVAÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>10. EVENTOS ADVERSOS</b>	<b>16</b>
<b>10.1. Definição</b>	<b>16</b>
<b>10.2. Efeitos secundários previsíveis</b>	<b>17</b>
<b>10.3. Gravidade e relações do evento com o estudo</b>	<b>17</b>
<b>10.4. Efeito indesejável grave</b>	<b>18</b>
<b>11. ADITIVOS AO PROTOCOLO</b>	<b>19</b>
<b>12. MONITORAMENTO</b>	<b>19</b>
<b>13. GARANTIA DA QUALIDADE</b>	<b>19</b>
<b>13.1. Seguro</b>	<b>19</b>
<b>13.2. Arquivo</b>	<b>19</b>
<b>13.3. Obrigações Contratuais</b>	<b>20</b>
<b>14. ASSINATURA</b>	<b>20</b>
<b>15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>20</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>22</b>

---

## DISPOSIÇÕES CONTRATUAIS DO PROTOCOLO

### **Lista dos Responsáveis do estudo :**

#### **PROMOTOR**

NUDFAC/UFPE- Dep de Ciências Farmacêuticas da UFPE

Av. Artur de Sá s/n- Cidade Universitária- Recife-PE

CEP: 52740-520

Tel: 81-3453-7454 – Fax: 81-3272-2284

#### **INVESTIGADOR DO ESTUDO :**

Investigador Clínico : Dr. Gustavo Correia Lima (Médico)

Médico Clínico geral do Hospital Infantil, End. Rua Paes Landim 302/702- Madalena- Recife-PE - Telefone : **3441.5455**

Investigador Principal : Davi Pereira de Santana (Farmacêutico)

Centro de Biodisponibilidade e Bioequivalência- Departamento de Farmácia/UFPE, End. Rua Prof. Arthur de Sá, S/N- Cidade Universitária -Recife-Pe/ Telefones : 33026593/ 91620400.

#### **MONITOR DO ESTUDO:**

NUDFAC/UFPE- Dep de Ciências Farmacêuticas da UFPE

Av. Artur de Sá s/n- Cidade Universitária- Recife-PE

CEP: 52740-520

Tel: 81-3453-7454 – Fax: 81-3272-2284

#### **LOCAL DO INTERNAMENTO :**

Fundação Manoel da Silva Almeida (Hospital Infantil)/C.G.C./MF nº 09.767.633/0001-02, Av. Parnamirim, 95 – Parnamirim – Recife/Pernambuco

Tel: 81- 3441-5455

#### **DOSAGENS :**

NUDFAC/UFPE- Dep de Ciências Farmacêuticas da UFPE

Av. Artur de Sá s/n- Cidade Universitária- Recife-PE

CEP: 52740-520

Tel: 81-3453-7454 – Fax: 81-3272-2284

## RESUMO DO ESTUDO

### - TITULO :

ESTUDO PILOTO DA BIODISPONIBILIDADE DO MELOXICAM ADMINISTRADO SOZINHO E ASSOCIADO A CICLOBENZAPRINA, HIDROXICLOROQUINA, PREDNISONA E DIACEREINA NA FORMA CÁPSULA, APÓS ADMINISTRAÇÃO ORAL EM 6 VOLUNTÁRIOS SADIOS

### - INVESTIGADORES

**Investigador Clínico** : Dr. Gustavo Correia Lima (Médico)

Médico Clínico geral do Hospital Infantil, End. Rua Paes Landim 302/702- Madalena- Recife-PE - Telefone : **3441.5455**

**Investigador Principal** : Prof. Dr. Davi Santana (Farmacêutico)

Professor do Departamento de Farmácia/UFPE, End. Rua Prof. Augusto Lins e Silva 621/902- Setúbal -Recife-PeTelefones : 3272.2284 ou 99755975

### - MONITOR :

NUDFAC/UFPE- Dep de Ciências Farmacêuticas da UFPE

Av. Artur de Sá s/n- Cidade Universitária- Recife-PE

CEP: 52740-520

Tel: 81-3453-7454 – Fax: 81-3272-2284

### - PROMOTOR :

NUDFAC/UFPE- Dep de Ciências Farmacêuticas da UFPE

Av. Artur de Sá s/n- Cidade Universitária- Recife-PE

CEP: 52740-520

Tel: 81-3453-7454 – Fax: 81-3272-2284

### - LOCAL DO INTERNAMENTO :

Fundação Manoel da Silva Almeida (Hospital Infantil)/C.G.C./MF nº 09.767.633/0001-02,

Av. Parnamirim, 95 – Parnamirim – Recife/Pernambuco

Tel: 81- 3441-5455

### - OBJETIVOS :

Determinar a biodisponibilidade do meloxicam sozinho e associado a ciclobenzaprina, hidroxiclороquina, prednisona e diacereína, após administração oral através do doseamento no sangue;

Verificar se existem modificações biológicas e/ ou de interação droga-droga proporcionais à dose administrada;

**- VOLUNTÁRIOS :**

Serão utilizados 6 voluntários do sexo masculino, sadios, não/ ou pouco fumante, idade entre 18 e 35 anos, com consentimento esclarecido.

**- METODOLOGIA :**

Será utilizado 1 grupo com 6 paciente.

Os fármacos em estudo serão dosados nos tempos de 0 h - 0,5h- 1h -1,5h- 2 h -2,5h- 3h- 3,5h- 4 h- 6h- 8h- 10h- 24h- 48h- 72h.

**- TOLERÂNCIA :**

- \* Efeitos indesejáveis (descritos ou constatados pelo investigador)
- \* Exames clínicos
- \* Exames biológicos

## 1 - INTRODUÇÃO

Diante do crescimento do setor magistral nos últimos anos, inúmeras discussões a respeito da qualidade dos seus produtos vêm sendo realizadas, principalmente em função da RDC nº 33, de Maio de 2000 que institui as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, e sua posterior atualização RDC nº 214, de dezembro de 2006, que trata do regulamento técnico de boas práticas de manipulação de medicamentos para uso em humanos em farmácias (FERREIRA, 2000; SOUZA, 2005 ; RDC nº 33/00; RDC nº 354/03 ; Consulta Pública nº 31/05, RDC nº 214/06).

No Brasil, a opção por fórmulas manipuladas vem crescendo, como alternativa aos medicamentos industrializados, uma vez que o medicamento manipulado é específico, diferenciado, possui qualidade e via de regra um custo reduzido, em relação aos medicamentos industrializados.

Dentre os vários benefícios do medicamento manipulado, podemos destacar a possibilidade da associação entre fármacos nas diversas classes terapêuticas, incluindo a classe dos medicamentos utilizados em doenças reumatológicas (BATISTUZZO,2002). Dentre os fármacos mais prescritos para tratamento de doenças reumatológicas utilizados em associação temos: Ciclobenzaprina (C), potente relaxante muscular que atua no sistema nervoso central à nível cerebral (BORENSTEIN; CONSTANZER, 1995), Prednisona (P), glicocorticóide com propriedades anti-inflamatórias e imunossupressivas, Meloxicam (M), um potente antiinflamatório mono-esteroidal, derivado dos oxicans e seletivo para isoenzima COX-2 (GARCIA, 2000; JI, 2005) e a Diacereína (D), utilizada no tratamento sintomático e nas manifestações da osteoartrite (GIANNELLINI, 2005) e a hidroxicloroquina (H) um antimalárico (GOODMAN, 2003, KOROLKOVAS, 2001/2002).

No entanto, uma vez manipulados em diversas concentrações e associações, além da utilização de excipientes de forma não padronizada entre as farmácias magistrais, poderia levar a possíveis interações droga-droga e/ou droga-excipiente, **de forma a minimizar o efeito destes medicamentos a curto ou longo prazo.**

O fato é que tratam-se de associações medicamentosas largamente utilizadas na rotina de pacientes com doenças reumatológicas. A tabela abaixo mostra a faixa de dosagem diária usual (segura) dos fármacos citados anteriormente (BATISTUZZO,2002).

**Tabela 1-** Faixa de dosagem diária usual de Fármacos utilizados em doenças reumatológicas

<b>Descrição dos Ativos</b>	<b>Faixa de dosagem diária usual</b>
Prednisona	5-60mg
Meloxicam	7,5-15mg
Ciclobenzaprina (Cloridrato)	10-30mg
Hidroxicloroquina (Sulfato)	400-800mg
Diacereína	50-100mg

Em estudos realizados por nossa Equipe de trabalho, utilizando a análise Térmica Diferencial (DTA), verificou-se através do deslocamento dos picos de cada fármaco para temperaturas mais baixas quando associados, que existe uma provável formação de misturas eutéticas. Fato este que poderia aumentar uma possível instabilidade da preparação quando estes medicamentos estão associados (VASCONCELOS,2006). Assim sendo, associações de ativos em uma mesma forma farmacêutica que é uma das vantagens da Farmácia Magistral, pode se tornar uma desvantagem quando não existe segurança na sua manipulação. No entanto, como se trata de manipulações utilizadas há anos na rotina das Farmácias Magistrais, e não existem relatos por parte de médicos e/ou pacientes sobre diminuição no efeito terapêutico dos mesmos, são manipulações seguras para uso dos pacientes.

## **2 - OBJETIVOS**

Determinar a biodisponibilidade do meloxicam sozinho ou associado a ciclobenzaprina, hidroxiclороquina, prednisona e diacereína na forma farmacêutica cápsula, manipuladas em Farmácia Magistral, após administração oral através do doseamento no sangue;  
Verificar se existem modificações biológicas e/ou de interação droga-droga proporcionais à dose administrada;

## **3- DESENHO DO ESTUDO**

O estudo será realizado em aberto, cruzado (delineamento de Williams), randomizado e em dose única segundo lista de randomização (ANEXO III).

## **4- MÉDICAMENTO E DOSAGEM**

### ***4-1. Definição do tratamento***

Os medicamentos serão fornecidos pelo promotor do estudo na quantidade do dobro da necessidade para evitar quaisquer eventualidades.

### ***4-2. Guarda e dispensação dos produtos***

As formas farmacêuticas serão estocadas na farmácia do Hospital Infantil.

O farmacêutico do NUDFAC encarregado pela dispensação dos produtos :

- utilizará os produtos fornecidos pelo promotor apenas no estudo respeitando os procedimentos de gestão ou de aplicação definidos no protocolo,
- assinará e enviará o formulário original "Recebimento dos produtos", quando da recepção e verificação dos produtos,
- no final do estudo, preencherá e assinará o formulário "Devolução dos produtos" e o enviará ao promotor constando todos os produtos utilizados e não utilizados. Uma

amostra de reserva, representativa do lote, será conservado, desde o início do estudo, pelo promotor.

#### **4-3. Coletas de sangue**

As condições de coleta das amostras de sangue, descritas abaixo, devem ser rigorosamente seguidas.

##### **4.3.1. Técnicas de coletas**

- O sangue será coletado numa veia do ante-braço. A cada tempo, 10 ml de sangue serão coletados e recolhidos diretamente em 2 tubos secos (ou seja, 50 ml de sangue aproximadamente para a cinética). Os tubos serão imediatamente centrifugados à 3000 rotações por minuto durante 5 minutos à 4 °C e congelados à -20 °C

- O plasma será coletado e repartido em 2 tubos plástico secos que serão imediatamente congelados à -20 °C e enviados para NUDFAC/ UFPE.

##### **4.3.2. Tempos de coletas**

Os tempos de coletas para a dosagem dos fármacos serão : 0 h - 1h -1,5h- 2 h -2,5h- 3h- 4 h-5h-6h-7h-8h-12h- 24h- 48h e 72h no sangue.

OBS :Se ocorrer qualquer variação no tempo de coleta, indicar a hora real exata no tubo e no caderno de observações.

##### **4.3.3. Etiquetagem dos tubos**

Cada tubo terá uma etiqueta com :

- linha 1 : número do voluntário : 1 à 6,
- linha 2 : código do voluntário (3 primeiras letras do nome)
- linha 3 : sangue,
- linha 4 : tempo de coleta (data e hora das coletas).

##### **4.3.4. Número de tubos**

O estudo terá para cada voluntário :

- 15 X 2 tubos de 5 ml de sangue,

##### **4.3.5. Conservação e transporte**

As amostras sanguíneas após centrifugação serão imediatamente congeladas no Hospital Infantil. As amostras serão congeladas à -20 °C. Os tubos serão divididos em dois lotes e serão mantidos juntos com um elástico para cada voluntário. Em seguida serão enviadas ao NUDFAC em caixas isotérmicas contendo gelo seco.

#### **4.3.6. Dosagem**

As dosagens serão realizadas no NUDFAC. A metodologia utilizada será realizada através da HPLC, com extração por precipitação de proteínas, previamente validada respondendo aos critérios da ANVISA para validação de métodos analíticos em fluídos biológicos.

### **5- METODOLOGIA**

#### **5-1. Seleção dos Voluntários**

##### **5.1.1. Recrutamento**

O estudo será realizado com voluntários sãos, do sexo masculino considerados hígidos após verificação dos critérios de inclusão e de não inclusão.

O consentimento (em três exemplares), escrito, livre e esclarecido, será previamente obtido após explicações dos objetivos do estudo e dos riscos referentes a este tipo de tratamento (cf formulário de informação do voluntário, Anexo IV). Um exemplar ficará com cada voluntário, o segundo será guardado pelo investigador, o terceiro será enviado ao promotor no final do estudo.

Os voluntários não deverão receber nenhum medicamento durante todo o período do estudo, nem 15 dias antes do começo do ensaio clínico.

##### **5.1.2. Número**

Trata-se de um estudo piloto empregando medicamentos manipulados diariamente em Farmácias Magistrais .

Nestas condições, foi definido a inclusão de 6 voluntários sãos os quais receberão o medicamento descrito em dose única (2 unidades de cada), em virtude do limite de quantificação ser de 50ng/mL .

##### **5.1.3. Critérios de inclusão**

Para ser incluído no estudo, os indivíduos deverão :

- ser de origem caucasiana,
- ter entre 18 e 35 anos,
- ser do sexo masculino,
- ser de preferência não fumante ou pouco fumante (número de cigarros /dia < 10),
- não apresentar sobrecarga ponderal ( $\pm 20$  % do peso corporal ideal, determinado a partir da altura, ( cf tabela de pesos no Anexo II),
- ter uma apólice de seguro de saúde.

Eles deverão, ainda, submeterem-se a:

- uma entrevista médica completa (com pesquisa dos antecedentes médicos e cirúrgicos),
- um exame clínico aprofundado, com estudo dos antecedentes,
- uma série de exames biológicos (Anexo I) destinados a verificar a integridade das funções hepática e renal de uma parte, a normalidade do estado metabólico, de outra parte.

As avaliações clínicas e biológicas, citadas acima, deverão ser realizadas na seleção e repetidas após o estudo.

A decisão "Apto para o ensaio" deverá levar em conta de a normalidade dos diferentes parâmetros (ou ser clinicamente aceitável). Ou seja, o investigador se assegurará que nenhum medicamento foi administrado durante os 15 dias precedentes ao início do ensaio.

#### **5.1.4. Critérios de exclusão**

**5.1.4.1. Serão excluídos do ensaio os indivíduos que não atenderem aos critérios definidos em 5.1.3.**

**5.1.4.2 Não poderão ser considerados "Sãos", na acepção geral do termo, os voluntários cuja avaliação clínico-laboratorial revelaram antecedentes, tais como :**

- afecção das vias urinárias (proteinúria, infecções recidivantes),
- disfunções digestivas severas,
- afecção maligna,
- disfunções endócrinas ou metabólicas,
- alergia medicamentosa,
- disfunções físicas,
- epilepsia,
- toxicomania,
- alcoolismo crônico,
- traumatismo craniano,
- intervenções cirúrgicas e/ ou afecções susceptíveis de modificar a absorção, o metabolismo ou a excreção dos medicamentos.

**5.1.4.3. Na mesma ordem de idéia, serão igualmente excluídos os indivíduos que:**

- apresentar uma hipersensibilidade a algum dos constituintes da formulação,
- apresentar uma infecção significativa ou uma síndrome inflamatória, uma infecção aguda (por exemplo, gripe ou rinofaringite) quando da admissão no estudo e logo susceptível de absorver um outro medicamento durante o ensaio,

- ter doado sangue (ou devendo doar) nos 2 meses precedentes (ou posterior) a este estudo,
- correr o risco, por razões diversas (deslocamento, indisponibilidades passageiras, cooperação duvidosa), de não participar da totalidade do ensaio,
- ter participado de outro ensaio clínico há menos de três meses.

#### **5.1.5. Avaliação de final de estudo**

Nos 7 dias após a cinética, o investigador procederá a uma avaliação clínica afim de se assegurar da integridade dos indivíduos que concluíram estudo.

Esta avaliação clínica será completada de uma avaliação biológica idêntica àquela quando da inclusão (exceto as sorologias).

Os indivíduos não poderão participar de um ensaio terapêutico durante um período de 2 meses à partir da data de sua inclusão.

### ***5-2. Desenvolvimento do estudo***

#### **5.2.1. Administração do tratamento**

Na inclusão, cada voluntário terá recebido uma nota informativa sobre a natureza dos medicamentos do estudo e as pessoas para contatar em caso de urgência.

Os voluntários deverão se apresentar na Unidade de convênios privados do Hospital Infantil às 21 horas, na véspera de cada cinética após ter jantado.

Eles ficarão em jejum até o outro dia.

Os medicamentos serão administrados em jejum: eles só poderão ingerir líquido após 30 minutos .

Um café da manhã será servido após 2 horas e um almoço padronizado no tempo 4 horas.

Os voluntários permanecerão Unidade de convênios privados do Hospital Infantil até o tempo 10 horas e em seguida serão liberados.

Eles deverão retornar nos outros 3 dias pela manhã, para uma coleta sanguínea (tempo 24/ 48/ 72 horas).

#### **5.2.2. Atividade física**

Os voluntários ficarão sob observação durante as 2 horas seguintes à administração do produto. Em seguida, poderão circular, sem fazer esforço físico, na Unidade de convênios privados do Hospital Infantil.

### **5.2.3. Caderno de observações**

O investigador será responsável pelas informações colocadas no caderno de observações, em particular quanto às decisões, a qualidade e aos prazos e tempos. Todas as informações serão colocadas nos cadernos em tinta preta.

## **6- SAÍDAS PREMATURAS E VOLUNTÁRIOS PERDIDOS DE VISTA**

### ***6-1. Saídas prematuras***

As saídas prematuras podem ocorrer por decisão do investigador devido a intolerância ou em casos de desrespeito do protocolo. O voluntário pode da mesma maneira solicitar sua saída do ensaio, qualquer que seja a razão.

Logo que o indivíduo informa ao investigador, conforme o protocolo, que o mesmo está sob um tratamento suscetível de interferir nos resultados do teste, o investigador colocará tais informações nas folhas de coleta dos dados. O indivíduo será então excluído do estudo de acordo com o promotor

O investigador deve documentar todas as saídas prematuras e suas causas no formulário "Relatório Final" e, na impossibilidade, no formulário "Reações indesejáveis".

### ***6-2. Voluntários perdidos de vista***

Se um voluntário não se apresenta à visita de final de estudo, o investigador tentará encontrá-lo por telefone em seguida, lhe enviará, por correios, uma carta de chamada antes de considerá-lo como perdido de vista. Estas medidas serão incluídas no formulário "Relatório Final" e uma cópia do correio será transmitida ao promotor (grampeada as folhas de coletas de dados).

## **7 - ANÁLISE DOS DADOS E INTERPRETAÇÃO**

As análises farmacocinética, estatística e interpretação dos resultados serão efetuadas pelo Núcleo de Desenvolvimento e Farmacêutico e Cosmético (NUDFAC/ UFPE).

### ***7-1 Análise farmacocinética dos resultados***

Para formulação, as concentrações plasmáticas individuais de cada fármaco será relatada, e serão estimados os parâmetros farmacocinéticos abaixo poderão ser estimados :

- C<sub>max</sub> :Concentração máxima observada após dose única
- T<sub>max</sub> :Tempo necessário para atingir a C<sub>max</sub> após dose única
- AUC<sub>0-t</sub> : Área sob a curva das concentrações circulantes em função do tempo, calculada pelo método dos trapézios até o último tempo de coleta.

Será realizado com a ajuda dos seguintes softwares: WinNonLin Professional Network Edition, Version 1.5m.

De acordo com as agências reguladoras, os parâmetros AUC e  $C_{máx}$ , deverão ser analisados com as razões dos logaritmos individuais.

## **8 - DISPOSIÇÕES REGULAMENTARES**

### ***8-1 Procedimentos regulamentares***

Este estudo será realizado obedecendo a Resolução CNS 196/96.

### ***8-2 Comitê de Ética em Pesquisa***

Este estudo de pesquisa biomédica será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde/ CCS-UFPE. Na realidade, o investigador se assegurará que as exigências éticas serão respeitadas.

### ***8-3 Autorização do local de Pesquisa***

O NUDFAC trabalha em colaboração com Hospital Infantil e Casa de Saúde Maria Lucinda cuja Unidade de convênios privados está credenciada pela ANVISA para realização de ensaios clínicos de Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos.

### ***8-4 Consentimento Esclarecido***

Todo voluntário participante desta pesquisa será amplamente informado sobre o estudo conforme preconiza a declaração de HELSINKI (1964) modificada em TÓQUIO (1975), VENEZA (1983), HONG-KONG (1989), SOMERSET e WEST (1996), conforme ainda a Resolução CNS 196 de 1996 e ao ICH Boas Práticas Clínicas.

## **9 - CADERNO DE OBSERVAÇÃO**

O NUDFAC se encarregará preparar o caderno de observação (um exemplar será destinado ao investigador, outro exemplar irá para o promotor).

Todas as rubricas deverão ser feitas com caneta preta, sem rasuras e com precisão.

Todo dado faltante fará objeto de uma explicação adequada. Toda correção será datada, e assinada pela pessoa que a praticou.

Os indivíduos serão registrados no caderno de observação de forma anônima, graça as 3 primeiras letras de seu sobrenome, as 2 primeiras letras de seu nome e de um número compreendido entre 1 e 6 que lhe será atribuído em função de sua entrada no estudo.

Antes do início do estudo, o investigador enviará ao promotor, a lista de todos os colaboradores participantes do estudo. Esta lista terá o nome, a assinatura e as iniciais manuscritas destes. Uma lista atualizada será, eventualmente, endereçada ao promotor. O investigador enviará uma cópia de seu *currículum vitae* (assinado e datado) assim como de seus colaboradores, ao promotor.

## **10. EFEITO INDESEJÁVEL**

### **10.1. Definição**

Um efeito indesejável pode ser qualquer sinal, sintoma ou doença inesperada, temporariamente associada à utilização de um medicamento, cujos sinais, sintomas ou doenças sejam ou não causadas pela absorção deste medicamento.

Durante cada visita, o investigador questionará o voluntário sobre os efeitos indesejáveis utilizando uma questão aberta tendo cuidado para não influenciar as respostas do indivíduo, por exemplo, colocando este estilo de questão: "Você percebeu uma modificação no vosso estado de saúde desde nossa última entrevista?" Qualquer efeito indesejável ligado ou não ao produto testado será anotado no formulário intitulado "efeito indesejável" assim como a data da aparição do efeito indesejável, sua gravidade, suas ligações com o produto testado e suas conseqüências.

Caso um tratamento concomitante é assinalado durante o estudo, um formulário "Efeito indesejável" será preenchido se necessário e as razões do tratamento serão precisadas.

Caso um efeito indesejável perdure após o final do estudo, o investigador assegurará observação do indivíduo até que o investigador /promotor decida que o efeito indesejável está resolvido.

No caso onde dados anormais, inexplicados ou inesperados, surjam após a realização dos testes clínicos, os testes serão refeitos, o mais rapidamente possível até a obtenção de resultados conformes e/ ou até a descoberta de uma explicação. O investigador anotará precisamente, no formulário intitulado "Caderno de observação", todos os dados não-conformes obtidos após realização dos testes laboratoriais e precisará qual dos desvios são clinicamente significativos. Estes desvios serão, então, descritos em detalhe e sua relação com um possível tratamento será necessário.

### **10.2. Efeitos adversos previsíveis**

Efeitos adversos podem ser previstos durante o tratamento com a associação medicamentosa. As características destes efeitos adversos são:

-dispepsia, náusea, parâmetros da função hepática, vômito, dor, eructação, esofagite, colite, hepatite, gastrite, flatulência, diarréia, úlcera gastroduodenal, hemorragia, alterações no hemograma, incluindo contagem diferencial de leucócitos, leucopenia e trombocitopenia, hipertensão, fraqueza muscular, osteoporose, distensão abdominal, sudorese excessiva, dermatite alérgica, vertigem, cefaléia, irregularidades menstruais, retenção de sódio e água, euforia, depressão grave, hiperirritabilidade, insônia e alterações do humor.

Todavia, esses sintomas são observados em fortes posologias (no mínimo, 100 vezes superiores àsquelas do estudo) e com pacientes tratados por longos períodos.

Se, em razão da gravidade destes efeitos adversos, o voluntário ou o investigador decide anular a participação do voluntário no estudo, um formulário intitulado "Efeito indesejável" será preenchido.

### **10.3. Gravidade e relações de um efeito face ao estudo**

A gravidade de um efeito indesejável deve ser assinalado segundo escala abaixo :

1	Leve	Consciência do sinal ou sintoma, mas facilmente tolerado /suportado.
2	Médio	Suficientemente inconveniente para provocar uma interferência com a atividade cotidiana.
3	Grave	Incapacidade de trabalhar ou assumir atividade cotidiana.

A relação entre um efeito indesejável e o estudo deve ser avaliados segundo a escala abaixo :

#### **1 Sem nenhuma relação :**

Esta afirmação é reservada aos efeitos que aparecem antes da administração do medicamento testado (por exemplo : período wash-out ou placebo em simples-cego) ou para os efeitos que não podem ser ligados nem de longe a participação no estudo (por exemplo : ferimentos causados por um acidente de carro como passageiros).

#### **2 Improvável**

Não existe associação temporal razoável entre o estudo e o estado clínico do paciente.

### **3 Possível**

O suposto efeito indesejável surge ou não após uma seqüência temporal razoável a contar da data da administração do medicamento estudado, mas é o tipo de reação que não pode ser descartada como improvável. O efeito indesejável poderia ter sido produzido ou imitado pelo estado clínico do indivíduo ou por outros modos de terapias administradas de forma concomitante ao mesmo.

### **4 Provável**

O suposto efeito indesejável surge após uma seqüência temporal razoável a contar da data da administração do medicamento estudado, desaparece após interrupção da tomada do medicamento e não pode ser explicado de forma razoável com as características conhecidas do estado clínico do indivíduo.

### **5 Certeza de relação**

Esta afirmação é reservada aos efeitos indesejáveis para os quais não existe nenhuma dúvida quanto as suas ligações com a administração do medicamento estudado (por exemplo : ré-administração positiva).

#### ***10.4. Efeito indesejável grave***

Um efeito/ experiência indesejável grave ou uma reação é definida como um evento médico desastroso que em qualquer dose :

- Provoca a morte.
- Coloca a vida em perigo (o termo "vida em perigo" na definição de grave faz referência a um evento durante o qual o indivíduo está em perigo de morte no momento do evento ; ele não faz referência a um evento que poderia causar a morte se ele tivesse sido mais grave).
  - Requer uma hospitalização ou uma prolongação da hospitalização já existente.
  - Provoca uma deficiência/enfermidade/incapacidade tenaz ou importante ou ainda uma anomalia congênita /anomalia de nascimento.

Qualquer efeito indesejável grave que ocorrer durante o estudo ou ainda qualquer efeito indesejável grave que o investigador teria remarcado 30 dias após o tratamento, deve ser assinalado pelo investigador aos representantes do promotor identificados abaixo mesmo se o evento indesejável grave não pareça está ligado a administração do medicamento estudado. Esta informação poderá ser feita por telefone e enviar por fax, um exemplar do formulário intitulado "Efeito indesejável" assim como todas as informações ligadas a este evento.

TODO EFEITO INDESEJÁVEL **GRAVE OU INESPERADO**, LIGADO OU NÃO AO(S) PRODUTO(S) ESTUDADO(S) DEVE SER RELATADO\* NAS **24 HORAS** A UMA DAS SEGUINTESS PESSOAS

**PROF. DAVI PEREIRA DE SANTANA**

**Fone: 99599124**

Em caso de urgência, o investigador deverá fazer os procedimentos médicos que julgar apropriados. Entretanto, todas os procedimentos deverão ser assinalados rapidamente pelo C.E.P- C.C.S./UFPE.

### **11. ADITIVO AO PROTOCOLO**

O investigador terá lido o protocolo com cuidado e o seguirá escrupulosamente. Toda modificação no protocolo deverá ser objeto de um acordo prévio entre o promotor e o investigador. Um aditivo será redigido e assinado antes de sua execução. Se a modificação é importante, ela deverá ser aprovada pelo Comitê de Ética antes sua execução.

### **12. MONITORAMENTO**

As inspeções e auditorias poderão ser efetuadas pelas autoridades regulamentares, pelo Serviço de Garantia de Qualidade do promotor, ou por um auditor independente de garantia de qualidade.

### **13. GARANTIA DE QUALIDADE**

#### ***13.1. Garantia***

A apólice de seguro, cobrindo a Responsabilidade Civil do NUDFAC será anexada ao protocolo de estudo (Anexo V), após inclusão dos voluntários.

#### ***13.2. Arquivo***

Todos os dados pertinentes (um exemplar de cada folha de coleta de dados, um exemplar de cada Termo de consentimento livre e esclarecido(TCLE), as amostras, as correspondências, o protocolo original, eventualmente, com aditivos, todos os relatórios e todo o material relativo ao estudo serão conservados nos arquivos do NUDFAC-UFPE, durante o tempo mínimo legal requerido.

Ainda, o investigador clínico como o NUDFAC-UFPE, conservará pelo tempo mínimo legal requerido: os exames médicos dos voluntários, todo resultado original dos exames (exemplos : biológico, biofísico...), um exemplar das folhas de coleta de dados, um

exemplar do Termo de consentimento livre e esclarecido, a lista de identificação dos voluntários.

### **13.3. Obrigações Contratuais**

Um contrato será assinado entre o promotor e o NUDFAC-UFPE. Este documento conterá as informações complementares, tais como responsabilidade das etapas, custo, desembolsos, confidencialidade, plano de estudo, responsabilidade civil, propriedade e publicação dos resultados do estudo.

## **14. ASSINATURAS**

Investigador Clínico

Investigador principal

Unidade de Convênios Privados- Hospital NUDFAC-UFPE  
Infantil

Dr. Gustavo Correia Lima

Professor Davi Santana

## **15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos. Resolução RDC nº 33, de 19 de abril de 2000. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 24 de abril de 2000. Disponível em: <http://elegis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=20015&word=>. Acesso em: 10/01/2006.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Permite a manipulação de produtos farmacêuticos, em todas as formas farmacêuticas de uso interno, que contenham substâncias de baixo índice terapêutico, aos estabelecimentos farmacêuticos que cumprirem as condições especificadas. Resolução RDC nº 354, de 18 de dezembro de 2003. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 22 de dezembro de 2003. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=9096&word=>. Acesso em: 10/01/2006

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consulta Pública nº 31, de 15 de abril de 2005. D.O.U. - Diário Oficial da União, de 18 de abril de 2005. Disponível em: <http://www.anfarmag.org.br/integra.php?codigo=323> . Acesso em: 10/01/2006.

BATISTUZZO, J.A.O., ITAYA, M., ETO, Y. Formulário Médio-Farmacêutico. 2. ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.

BORENSTEIN, D. G., Korn, S. Efficacy Of A Low-Dose Regimen Of Cyclobenzaprine Hydrochloride In Acute Skeletal Muscle Spasm: Results Of Two Placebo-Controlled Trials.

CONSTANZER, M., Chavez, C., Matuszewski, B. Development and comparison of high-performance liquid chromatographic methods with tandem mass spectrometric and ultraviolet absorbance detection for the determination of cyclobenzaprine in human plasma and urine. *Journal of Chromatography B*, 666(1995) 117-126.

FERREIRA, A. O Guia Prático de Farmácia Magistral. 2. ed. Juiz de Fora, 2000.

GARCIA, M. S., Sánchez-Pedreño, C., Martí, M. I. A. Spectrophotometric methods for determining meloxicam in pharmaceuticals using batch and flow-injection procedures. *European Journal of Pharmaceutical Science* 9(2000)311-316.

GIANNELLINI, V., Salvatore, F., et al. A validated HPLC stability-indicating method for the determination of diacerein in bulk drug substance. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2005).

GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred Goodman. As bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003

JI, H. Y., Lee, H. W., et al. Simultaneous determination of piroxicam, meloxicam and tenoxicam in human plasma by chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 826 (2005) 214-219.

KOROLKOVAS, A., FRANÇA, F. F. C. Dicionário Terapêutico. São Paulo: Guanabara, 2001/2002.

SOUZA, H. G. Manipulação e saúde pública. *Anfarmag*, ano XI nº 55, Junho/ Julho 2005.

VASCONELOS, P. B. Estudo Termoanalítico e Cromatográfico de fármacos anti-reumáticos freqüentemente manipulados pelo setor magistral. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2006. Tese de Mestrado.

## **ANEXOS**

**ANEXO I**

**EXAMES BIOLÓGICOS DE INCLUSÃO OBRIGATÓRIA  
DE ENTRADA E DE FINAL DE ESTUDO**

## **EXAMES DE SANGUE**

<b>Descrição</b>	<b>Unidades</b>	<b>Normas</b>
Leucócitos	10 <sup>9</sup> /l ou G/l	4,0 à 10,0
Hemácias	10 <sup>12</sup> /l ou T/l	M 4,50 à 6,00 F 3,80 à 5,60
Reticulócitos	10 <sup>9</sup> /l ou G/l	20 à 100
Hemoglobina	g/dl (mmol/l)	M 13,0 à 18,0 F 11,5 à 16,0 (M 8,0 à 11,1 F 7,1 à 9,9)
Hematocrito	%	M 40 à 54 F 37 à 47
Volume Globular Médio	Fl	80 à 100
Taxa Corpuscular Média em Hemoglobina	Pg	27 à 33
Concentração Corpuscular Média Em Hemoglobina	g/dl	32 à 36
Plaquetas	10 <sup>9</sup> /l ou G/l	150 à 500
Volume de sedimentação	Min	< 10
<b>FÓRMULA LEUCOCITÁRIA</b>		
Polimorfonucleares neutrófilos	10 <sup>9</sup> /l ou G/lk	1,8 à 7,5
Polimorfonucleares eosinófilos	10 <sup>9</sup> /l ou G/l	0,04 à 0,6
Polimorfonucleares basófilos	10 <sup>9</sup> /l ou G/l	0 à 0,1
Linfócitos	10 <sup>9</sup> /l ou G/l	1,5 à 4,0
Monócitos	10 <sup>9</sup> /l ou G/l	0,2 à 1,0

**ANEXO II**

**TABELA DE PESOS**

## TABELA DE CORRESPONDÊNCIA PESO-ALTURA

(Métropolitan insurance)

<b>Altura em metro</b>	<b>Limite inferior (- 20 %) (kg)</b>	<b>Peso médio de referência (kg)</b>	<b>Limite superior (+20 %) (kg)</b>
<b>Homens</b>			
1,57	48,3	60,3	72,4
1,60	49,0	61,2	73,5
1,62	49,9	62,4	74,8
1,65	50,8	63,5	76,2
1,67	51,9	64,9	77,8
1,70	53,0	66,2	79,5
1,72	54,0	67,6	81,1
1,75	55,2	68,9	82,7
1,77	56,3	70,3	84,4
1,80	57,5	71,9	86,3
1,82	58,8	73,5	88,2
1,85	60,2	75,3	90,4
1,87	61,5	76,9	92,3
1,90	63,1	78,9	94,7

**ANEXO III**

**TABELA DE RANDOMIZAÇÃO**

Os voluntários serão numerados de 01 a 06 em função de sua entrada no estudo e serão divididos aleatoriamente em dois grupos :

**ASSOCIAÇÃO – RANDOMIZAÇÃO**

T 1: 2 capsulas manipuladas contendo Meloxicam 15mg ,cada ;

T 2: 2 capsulas contendo Meloxicam 15mg, Hidroxicloroquina 400mg, Ciclobenzaprina 10mg , Diacarina 50mg, e Prednisona 20mg , cada

R: 2 comprimidos de Movatec® 15mg ;

<b>VOLUNTÁRIO</b>	<b>1.º PERÍODO</b>	<b>2.º PERÍODO</b>	<b>3.º PERÍODO</b>
01	T1	T2	R
02	R	T1	T2
03	T2	R	T1
04	R	T2	T1
05	T2	T1	R
06	T1	R	T2

**ANEXO IV**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Davi Pereira de Santana (Farmacêutico).: Investigador Principal  
Centro de Biodisponibilidade e Bioequivalência- Departamento de Farmácia/UFPE, End.  
Rua Prof. Arthur de Sá, S/N- Cidade Universitária -Recife-Pe/ Telefones : 33026593/  
91620400.

GUSTAVO CORREIA LIMA: Investigador Clínico  
Médico Clínico geral do Hospital Infantil  
End. Rua Paes Landim 302/702- Madalena- Recife-PE  
Telefone : **3441.5455**

ESTUDO PILOTO DA BIODISPONIBILIDADE DO MELOXICAM ADMINISTRADO SOZINHO E ASSOCIADO A CICLOBENZAPRINA, HIDROXICLOROQUINA, PREDNISONA E DIACEREINA NA FORMA CÁPSULA, APÓS ADMINISTRAÇÃO ORAL EM 6 VOLUNTÁRIOS SADIOS.

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Nós lhe convidamos a participar de um ensaio clínico sem benefício terapêutico que tem como objetivo determinar a biodisponibilidade do meloxicam quando administrado sozinho ou associado a ciclobenzaprina, meloxicam, hidroxycicloroquina, prednisona e diacereína em cápsulas manipuladas, após administração oral através do doseamento no sangue. Esta associação é comumente dispensada em Farmácias Magistrais para tratamento de pacientes com Doenças Reumatológicas.

Por se tratar de associação de fármacos não disponíveis no mercado, estes medicamento só podem ser encontrados em farmácias de manipulação. Em fortes doses, habitualmente, os efeitos secundários podem ser: dispepsia, náusea, parâmetros da função hepática, vômito, dor, eructação, esofagite, colite, hepatite, gastrite, flatulência, diarreia, úlcera gastroduodenal, hemorragia, alterações no hemograma, incluindo contagem diferencial de leucócitos, leucopenia e trombocitopenia, hipertensão, fraqueza muscular, osteoporose, distensão abdominal, sudorese excessiva, dermatite alérgica, vertigem, cefaléia, irregularidades menstruais, retenção de sódio e água, sono e alterações do humor.

Todavia, esses sintomas são observados em fortes posologias (no mínimo, 100 vezes superiores àsquelas do estudo) e com pacientes tratados por longos períodos, exceto o sono que se deve ao efeito da ciclobenzaprina enquanto relaxante muscular.

Após exame clínico, você deverá efetuar uma retirada de sangue para completar sua avaliação para entrada no estudo.

Caso seu exame clínico, biológico (inclusive exame de HIV, hepatite) é normal, você será incluído no ensaio terapêutico. Esta avaliação poderá ser comunicada ao médico de sua escolha.

Você será então, hospitalizado duas vezes na Unidade de Convênios Privados do Hospital Infantil. Você entrará a noite em torno de 21 horas.

No dia seguinte, em torno de 8 h30, você tomará o medicamento citado anteriormente e nós efetuaremos 15 coletas de sangue durante 72 horas. Você sairá 12 horas após a tomada da associação. Você voltará, ainda, nos três dias seguintes pela manhã, apenas para uma única coleta correspondente ao tempo 24/ 48 e 72 horas.

Durante todo o ensaio clínico, favor :

- não tomar nenhum medicamento (salvo se extremamente necessário e nesse caso, você deverá nos informar),
- não fumar mais que 10 cigarros por dia e de não fumar durante sua permanência no Hospital,

- As bebidas alcoólicas, assim como o café, chá, Coca Cola®, produtos à base de leite serão proibidos durante as 12 horas que precedem e as 24 horas após a administração,  
- não participar de atividades esportivas ou físicas intensas.  
No total, 13 coletas de sangue serão realizadas ou seja 130 ml de sangue.  
Você fará nos 7 dias após o estudo uma nova avaliação médica (clínica e laboratorial).

Para seus deslocamentos e alimentação, você receberá uma ajuda de R\$ 165,00 .  
Você não poderá participar de nenhum ensaio terapêutico durante este estudo e após transcorrido 3 meses do final deste. Você terá o direito de deixar a qualquer momento o estudo sem justificativa mas você deverá nos informar e você deverá se submeter aos exames de final de estudo previstos pelo protocolo : nesse caso, você não receberá a ajuda de custo.  
Todos os dados coletados durante o estudo serão estritamente confidenciais.

Este protocolo de ensaio terapêutico recebeu um parecer favorável do Comitê de ética em pesquisa em seres humanos do Centro de Ciências da Saúde.  
A apólice de seguro feita pelo NUDFAC/UFPE está conforme as exigências em vigor e de acordo com a Resolução CNS 196/96. Ela corresponde especialmente aos critérios de garantia que são definidos para as pesquisas biomédicas e proteção das pessoas sadias e pacientes

\_\_\_\_\_  
Pesquisador Responsável

\_\_\_\_\_  
Voluntário

\_\_\_\_\_  
Pesquisador Clínico

\_\_\_\_\_  
Testemunha 1

\_\_\_\_\_  
Testemunha 2



---

**Assinatura do investigador Clínico**

---

**Assinatura do Investigador Principal**

**Assinatura do voluntário** (precedida "Lido e aprovado")  
*Um exemplar é entregue ao voluntário.*

---

***Assinatura Testemunha 1***

---

***Assinatura Testemunha 2***

**ANEXO V**

**SEGURO**

TUDO O VOLUNTÁRIO A MEDIDA QUE FOR CONSIDERADO COMO VOLUNTÁRIO SADIO, TERÁ AUTOMATICAMENTE UMA APÓLICE INDIVIDUAL DE SEGURO. O MESMO SERÁ CONSIDERADO INCLUÍDO E APTO A PARTICIPAR DO ESTUDO SOMENTE QUANDO DE POSSE DA REFERIDA APÓLICE. CONDIÇÃO INDISPENSÁVEL E DEFINIDA NA PÁGINA 10 **(5.1.3. Critérios de inclusão )**.

**ANEXO VI**

**MENU**

**Café da Manhã**

(servido 2 horas após a administração do medicamento):

- Suco de goiaba
- manteiga/ queijo
- torradas

**Almoço**

(servido 4h30min, após a administração do medicamento) :

- salada
- frango
- Arroz
- Feijão de corda
- Suco de goiaba

Os voluntários serão livres para beber a partir do tempo 2 horas. Eles deverão tomar no mínimo 1,5 litros durante as 24 horas após a tomada do medicamento.

**ANEXO VII**

**ORÇAMENTO**

ESTUDO PILOTO DA BIODISPONIBILIDADE DO MELOXICAM ADMINISTRADO SOZINHO E ASSOCIADO A CICLOBENZAPRINA, HIDROXICLOROQUINA, PREDNISONA E DIACEREINA NA FORMA CÁPSULA, APÓS ADMINISTRAÇÃO ORAL EM 6 VOLUNTÁRIOS SADIOS

**Orçamento:**

Ítem	n°	Total
<b>Dosagens</b>	360	0,00
<b>Seguro</b>	6	1.200,00
<b>Leito hospitalar (12hs)</b>	6	0,00
<b>Voluntário</b>	6	990,00
<b>Consultas médicas</b>	6	0,00
<b>ECG</b>	6	396,00
<b>Laboratório clínico (veja abaixo)</b>		4.060,00
<b>Honorários</b>		0,00

TOTAL: 6.646,00

(Sete mil reais setecentos e cinquenta e seis centavos)

**EXAMES DE LABORATÓRIO CLÍNICO.  
PATOLOGIA CLÍNICA.**

Determinação	N°	R\$ (cada)	Total
<b>Glicose</b>	12	10,00	120,00
<b>Uréia</b>	12	10,00	120,00
<b>Creatinina</b>	12	10,00	120,00
<b>SGTO</b>	12	10,00	120,00
<b>SGPT</b>	12	10,00	120,00
<b>Fosfatase alcalina</b>	12	10,00	120,00
<b>Gamma GT</b>	12	10,00	120,00
<b>Bilirrubina</b>	12	10,00	120,00
<b>Ácido úrico</b>	12	10,00	120,00
<b>Proteína total + albumina</b>	12	10,00	120,00
<b>Urina rotina</b>	12	10,00	120,00
<b>Hematologia</b>	12	20,00	240,00
<b>Sorologia hepatite B</b>	6	125,00	750,00
<b>Sorologia hepatite C</b>	6	250,00	1.500,00
<b>Sorologia HIV</b>	6	45,00	270,00

SUBTOTAL: 4.060,00(Quatro mil e sessenta reais)

**ANEXO VIII**

**TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR**

## **Termo de Compromisso do Pesquisador**

- O pesquisador aceita plenamente as condições de estudo constantes deste protocolo.
- Qualquer modificação no decorrer deste estudo, sem a concordância por escrito do Promotor não será considerada por este protocolo.
- O pesquisador se compromete a utilizar os medicamentos unicamente nas condições requeridas para a boa conduta deste estudo. Para qualquer outra utilização, o pesquisador deverá obter um acordo por escrito do Promotor do estudo.

---

### **Dr. GUSTAVO CORREIA LIMA**

Pesquisador

Médico Clínico geral do Hospital Infantil

End. Rua Paes Landim 302/702- Madalena- Recife-PE

Telefone : **3441.5455**

---

### **Dr. DAVI PEREIRA DE SANTANA**

Coordenador do Ensaio

Farmacêutico, Professor do Departamento de Farmácia/UFPE

End. Rua Prof. Augusto Lins e Silva 621/902- Setúbal -Recife-Pe

Telefones : 3272.2284 ou 99755975

**ANEXO IX**

**CURRÍCULUM**



# ANEXOS

ANEXO V- Relatório Clínico- Relatório de estudo da etapa estatística

**RELATÓRIO DA ETAPA ESTATÍSTICA DO MELOXICAM**  
**(REFERÊNCIA R X MANIPULADO T1)**

**ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE**

SUMÁRIO	I
LISTA DE ABREVIATURAS	II
LISTA DE TABELAS	III
<b>1. ANÁLISE FARMACOCINÉTICA E ESTATÍSTICA - .....</b>	<b>01</b>
1.1. ANÁLISE FARMACOCINÉTICA.....	01
1.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	01
<b>2. RESULTADOS DA ETAPA ESTATÍSTICA.....</b>	<b>02</b>
2.1. ANÁLISE DESCRITIVA DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS	02
2.2. ANÁLISES DE VARIÂNCIA (ANOVA) PARA O DELINEAMENTO <i>crossover</i> 2x2 ...	04
2.3. MÉDIAS E INTERVALOS DE CONFIANÇA OBTIDOS PARA VERIFICAR A	06
BIOEQUIVALÊNCIA	
2.3.1. INTERVALOS DE CONFIANÇA PARA CMAX. ....	06
2.3.2. INTERVALOS DE CONFIANÇA PARA AUC(0-T).....	07
2.3.3. INTERVALOS DE CONFIANÇA PARA AUC(0-inf).....	08
2.4. ANÁLISE PARAMÉTRICA DE TMAX	09
<b>3. CONCLUSÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>4. ANEXOS</b>	<b>11</b>

---

**LISTA DE ABREVIATURAS**

---

<b>C<sub>MAX</sub></b>	Concentração Máxima Plasmática
<b>ASC<sub>0-T</sub></b>	Área sob a Curva de Zero ao Último Tempo com Concentração Quantificável
<b>ANOVA</b>	Análise de Variância
<b>T<sub>MAX</sub></b>	Tempo para atingir a Concentração Máxima
<b>T<sub>1/2</sub></b>	Tempo de Meia Vida
<b>IC</b>	Índice de Confiança
<b>G.L.</b>	graus de liberdade
<b>S.Q.</b>	soma quadrática
<b>Q.M.</b>	média quadrática
<b>F</b>	fator f
<b>CV (%)</b>	coeficiente de variação em porcentagem
<b>Ln</b>	log neperiano
<b>µg/ml</b>	micrograma por mililitro
<b>h</b>	horas
<b>Vlt.</b>	Voluntário

---

**LISTA DE TABELAS**

<b>TABELA 1</b>	Medidas Farmacocinéticas dos 06 voluntários para o medicamento Manipulado R	02
<b>TABELA 2</b>	Medidas Farmacocinéticas dos 06 voluntários para o medicamento Referência (T1).	03
<b>TABELA 3</b>	Análise de Variância do ln da Concentração Máxima ( $C_{max}$ ).	04
<b>TABELA 4</b>	Análise de Variância do ln da Área sobre a Curva de zero a tempo ( $AUC_{0-t}$ )	05
<b>TABELA 5</b>	Análise de Variância do ln da Área sobre a Curva de zero a tempo ( $AUC_{0-inf}$ )	05
<b>TABELA 6</b>	Intervalo de Confiança (90%) para a razão das médias de $C_{max}$ “dados transformados para o Ln”	06
<b>TABELA 7</b>	Razão entre as médias do parâmetro $C_{max}$ e poder do teste “dados transformados para o Ln”	06
<b>TABELA 8</b>	Razão entre as médias do parâmetro $C_{max}$ e poder do teste “dados transformados para o Ln”	06
<b>TABELA 9</b>	Testes de biodisponibilidade para parâmetro $C_{max}$ “dados transformados para o Ln”	06
<b>TABELA 10</b>	Intervalo de Confiança (90%) para a razão das médias de $AUC_{0-t}$ “dados transformados para o Ln”	07
<b>TABELA 11</b>	Médias de $AUC_{0-t}$ calculadas pelo método do mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”	07
<b>TABELA 12</b>	Razão entre as médias do parâmetro $AUC_{0-t}$ e poder do teste “dados transformados para o Ln”	07
<b>TABELA 13</b>	Testes de biodisponibilidade para o parâmetro $AUC_{0-t}$ “dados transformados para o Ln”	07

<b>TABELA 14</b>	Intervalo de Confiança para a razão das médias de $AUC_{0-inf}$ “dados transformados para o Ln”	08
<b>TABELA 15</b>	Médias de $AUC_{0-inf}$ calculadas pelo método do mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”	08
<b>TABELA 16</b>	Razão entre as médias do parâmetro $AUC_{0-inf}$ e poder do teste “dados transformados para o Ln”	08
<b>TABELA 17</b>	Testes de biodisponibilidade para o parâmetro $AUC_{0-inf}$ “dados transformados para o Ln”	08
<b>TABELA 18</b>	Intervalos de Confiança Não Paramétrico para a diferença dos “dados não transformados” de Tmax	09
<b>TABELA 19</b>	Teste Não Paramétrico de Wilcoxon para Tmax.....	09

### 1.1. Análise Farmacocinética

As medidas farmacocinéticas avaliadas para a determinação da biodisponibilidade / biodisponibilidade derivam diretamente da curva de concentração do medicamento ao longo do tempo, através da quantificação de um determinado número de amostras biológicas, relativas a tempos de coleta previamente estabelecidos. O planejamento experimental utilizado para o presente estudo foi cruzado com 3 períodos (delineamento de William), envolvendo 06 voluntários sadios para a verificação da biodisponibilidade / biodisponibilidade entre os dois medicamentos em questão. Após a administração em dose única, foram avaliadas as medidas farmacocinéticas como a área sobre a curva de concentração plasmática do fármaco versus tempo ( $AUC_{0-t}$ ), a concentração plasmática máxima atingida ( $C_{max}$ ), o tempo máximo ( $T_{max}$ ) para atingir a concentração máxima.

### 1.2. Análise Estatística

Os parâmetros farmacocinéticos  $AUC_{0-t}$  e  $C_{max}$  foram transformados em logaritmo natural para realização da Análise de Variância (ANOVA), sendo calculado também os intervalos de confiança. Nesta análise, foram avaliados vários efeitos, adotando um nível de significância de 5%.

## 2. RESULTADOS DA ETAPA ESTATÍSTICA

### 2.1. Análise descritiva dos parâmetros farmacocinéticos

As tabelas E1 e E2 mostram as principais medidas farmacocinéticas calculadas para as concentrações apresentadas nos anexos E3 e E4 de acordo com o planejamento do estudo, considerando a seqüência de administração dos medicamentos (RT e TR) e também o período de administração (períodos 1 e 2) das formulações R e T, respectivamente.

**Tabela E1** – Medidas Farmacocinéticas dos 06 voluntários para o medicamento Referência (R).

Seq.	Vlt.	Cmax(ug/ml)	Tmax(h)	$\beta(1/h)$	$t(1/2)\beta(h)$	AUC(0-t)(h*ug/mL)	AUC(0- $\alpha$ )(h*ug/mL)
T1/R	1	1864.710	4.00	0.048	14.452	66677.853	69785.87
R/T1	2	2339.510	3.50	0.020	34.551	80650.250	106127.14
R/T1	3	2302.970	3.50	0.031	22.473	87050.073	99083.88
R/T1	4	2298.980	2.00	0.046	15.166	55512.890	57954.96
T1/R	5	2068.810	4.00	0.029	23.951	52106.928	58961.02
T1/R	6	3274.090	4.00	0.022	31.791	109942.363	140568.87
<b>Média</b>		2358.178	3.50	0.033	23.731	75323.393	88746.955
<b>Média Geométrica</b>		2321.285	3.408	0.031	22.495	72800.630	84047.270
<b>DP</b>		484.364	0.775	0.012	8.284	21774.155	32524.776
<b>CV</b>		20.540	22.131	34.909	36.295	28.908	36.6
<b>Mínimo</b>		1864.710	2.00	0.020	14.452	52106.928	57954.96
<b>Máximo</b>		3274.090	4.00	0.048	34.551	109942.363	140568.87

**Tabela E2 – Medidas Farmacocinéticas dos 06 voluntários para o medicamento Teste (T1).**

<b>Seq.</b>	<b>Vlt.</b>	<b>Cmax(ug/ml)</b>	<b>Tmax(h)</b>	<b><math>\beta(1/h)</math></b>	<b>t(1/2)<math>\beta</math>(h)</b>	<b>AUC(0-t)(h*ug/mL)</b>	<b>AUC(0-<math>\alpha</math>)(h*ug/mL)</b>
T1/R	1	1372.750	10.00	0.031	22.121	48626.203	54851.64
R/T1	2	1226.890	24.00	0.021	32.619	61310.715	82130.93
R/T1	3	1226.190	2.50	0.026	26.584	52955.165	64557.85
R/T1	4	719.200	24.00	0.026	26.214	34840.893	42485.10
T1/R	5	1229.900	4.00	0.033	21.146	54349.180	61515.86
T1/R	6	1531.010	24.00	0.027	25.745	73181.335	88798.77
<b>Média</b>		1217.657	14.750	0.027	25.738	54210.582	65723.357
<b>Média Geométrica</b>		1186.976	10.555	0.027	25.481	52885.053	63808.619
<b>DP</b>		272.401	10.439	0.004	4.061	12792.707	17198.577
<b>CV</b>		22.371	70.774	15.779	15.022	23.598	26.200
<b>Mínimo</b>		719.200	2.50	0.021	21.146	34840.893	42485.10
<b>Máximo</b>		1531.010	24.00	0.033	32.619	73181.335	88798.77

## 2.2. Análises de Variância (ANOVA) para o delineamento *crossover 2x2*

Realizou-se Análise de Variância dos parâmetros  $AUC_{0-t}$  e  $C_{max}$  transformados logaritmicamente para avaliar os efeitos de seqüência, de voluntário dentro da seqüência, período e tratamento, cujos resultados estão apresentados nas tabelas abaixo.

**Tabela E3** - Análise de Variância do ln da Concentração Máxima ( $C_{max}$ ).

Sequential Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
-----									
-									
Sequencia	1	0.0660692	0.0660692	1.05538	0.3623				
Sequencia*Voluntario	4	0.250409	0.0626023	1.74864	0.3008				
Formulação	1	1.34956	1.34956	37.6967	0.0036				
Periodo	1	0.0604048	0.0604048	1.68726	0.2638				
Error	4	0.143202	0.0358005						
Partial Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
-----									
-									
Sequencia	1	0.0660692	0.0660692	1.05538	0.3623				
Sequencia*Voluntario	4	0.250409	0.0626023	1.74864	0.3008				
Formulação	1	1.34956	1.34956	37.6967	0.0036				
Periodo	1	0.0604048	0.0604048	1.68726	0.2638				
Error	4	0.143202	0.0358005						
Differences between means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
-----									
Refer-Teste	0.670712	0.109241	4	6.13977	0.0036	90	2.132	0.4379	0.9036
Variância(Residual)= 0.036								CV Inter= 0.116	
Variância(Sequência*Voluntário)= 0.0134								CV	
Intra=0.190									

**Tabela E4-** Análise de Variância do ln da Área sobre a Curva de zero a tempo (AUC<sub>0-t</sub>).

Sequential Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
-----									
-									
Sequencia	1	0.0222092	0.0222092	0.149098	0.7191				
Sequencia*Voluntario	4	0.59583	0.148957	8.40185	0.0315				
Formulação	1	0.30644	0.30644	17.2846	0.0142				
Periodo	1	0.0258016	0.0258016	1.45532	0.2941				
Error	4	0.0709165	0.0177291						
Partial Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
-----									
Sequencia	1	0.0222092	0.0222092	0.149098	0.7191				
Sequencia*Voluntario	4	0.59583	0.148957	8.40185	0.0315				
Formulação	1	0.30644	0.30644	17.2846	0.0142				
Periodo	1	0.0258016	0.0258016	1.45532	0.2941				
Error	4	0.0709165	0.0177291						
Differences between means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
-----									
Refer-Teste	0.319604	0.0768746	4	4.15747	0.0142	90	2.132	0.15570	0.4835
-----									
Variância(Residual)= 0.0177								CV Inter= 0.260	
Variância(Sequência*Voluntário)= 0.0656								CV Intra= 0.134	

**Tabela E5-** Análise de Variância do ln da Área sobre a Curva de zero a infinito (AUC<sub>0-inf</sub>).

Sequential Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
-----									
Sequencia	1	0.00452427	0.00452427	0.0196255	0.8954				
Sequencia*Voluntario	4	0.922122	0.230531	12.9828	0.0146				
Formulação	1	0.227686	0.227686	12.8226	0.0231				
Periodo	1	0.00949418	0.00949418	0.534683	0.5052				
Error	4	0.0710265	0.0177566						
Partial Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
-----									
Sequencia	1	0.00452427	0.00452427	0.0196255	0.8954				
Sequencia*Voluntario	4	0.922122	0.230531	12.9828	0.0146				
Formulação	1	0.227686	0.227686	12.8226	0.0231				
Periodo	1	0.00949418	0.00949418	0.534683	0.5052				
Error	4	0.0710265	0.0177566						
Differences between means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
-----									
Refer-Teste	0.275491	0.0769343	4	3.58086	0.0231	90	2.132	0.1115	0.4395
-----									
Variância(Residual)= 0.0177								CV Inter= 0.335	
Variância(Sequência*Voluntário)= 0.1063								CV Intra= 0.133	

## 2.3. Médias e Intervalos de confiança obtidos para verificar a biodisponibilidade -

### 2.3.1. Intervalos de Confiança para Cmax.

**Tabela E6** - Intervalo de Confiança(90%) para a razão das médias de Cmax “dados transformados para o Ln”

Tipo de intervalo	Limite de equivalência inferior	Lim. inferior com 90% de confiança	Lim. superior com 90% de confiança	Limite de equivalência superior	Conclusão
Shortest C.I.	80.00	40.51	64.55	125.00	<b>Não-Bioequivalente</b>
Westlake C.I.	80.00	43.24	156.76	125.00	<b>Não-Bioequivalente</b>

**Tabela E7** – Médias de Cmax calculadas pelo método dos mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”

Least squares means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
-									
Refer	7.74988	0.0905551	7.45	85.5819	0.0000	90	1.878	7.58	7.92
Teste	7.07916	0.0905551	7.45	78.1752	0.0000	90	1.878	6.909	7.249

**Tabela E8** - Razão entre as médias do parâmetro Cmax e poder do teste “dados transformados para o Ln”

Poder do teste (%) obtido para Cmax	<b>47,34</b>
Razão (Cmax Teste/Cmax Refer) <sup>1</sup>	<b>51,13</b>

**Tabela E9** – Testes de biodisponibilidade para parâmetro Cmax “dados transformados para o Ln”

Two One-Sided T-tests	Prob(< 80%)=0.9926 Prob(> 125%)=0.0006 Max=0.9926 Total=0.9932	Não-Bioequivalente
Anderson-Hauck Procedure	A.H. p-value = 0.991948	Não- Bioequivalente

### 2.3.2. Intervalos de Confiança para AUC(0-t).

**Tabela E10** - Intervalo de Confiança(90%) para a razão das médias de AUC(0-t) “dados transformados para o Ln”

Tipo de intervalo	Limite de equivalência inferior	Lim. inferior com 90% de confiança	Lim. superior com 90% de confiança	Limite de equivalência superior	Conclusão
Shortest C.I.	80.00	61.66	85.58	125.00	<b>Não-Bioequivalente</b>
Westlake C.I.	80.00	64.54	135.46	125.00	<b>Não-Bioequivalente</b>

**Tabela E11** – Médias de AUC(0-t) calculadas pelo método do mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”

Least squares means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
-									
Refer	11.1955	0.117858	4.94	94.9911	0.0000	90	2.02	10.96	11.43
Teste	10.8759	0.117858	4.94	92.2794	0.0000	90	2.02	10.64	11.11

**Tabela E12** - Razão entre as médias do parâmetro AUC(0-t) e poder do teste “dados transformados para o Ln”

<b>Poder do teste (%) obtido para AUC(0-t)</b>	<b>76,16</b>
<b>Razão (AUC<sub>(0-t)</sub> Teste/ AUC<sub>(0-t)</sub> Refer)<sup>1</sup></b>	<b>72,64</b>

**Tabela E13** – Testes de biodisponibilidade para o parâmetro AUC(0-t) “dados transformados para o Ln”

<b>Two One-Sided T-tests</b>	Prob(< 80%)=0.8611 Prob(> 125%)=0.0011 Max=0.8611 Total=0.8621	Nao-Bioequivalente
<b>Anderson-Hauck Procedure</b>	A.H. p-value = 0. 860002	Não- Bioequivalente

- Nas análises dos intervalos de confiança(IC) de 90% os parâmetros analisados encontra-se dentro do limite de equivalência.

### 2.3.3. Intervalos de Confiança para AUC(0-inf).

**Tabela E14 - Intervalo de Confiança para a razão das médias de AUC(0-inf) “dados transformados para o Ln”**

Tipo de intervalo	Limite de equivalência inferior	Lim. inferior com 90% de confiança	Lim. superior com 90% de confiança	Limite de equivalência superior	Conclusão
Shortest C.I.	80.00	64.43	89.45	125.00	Não-Bioequivalente
Westlake C.I.	80.00	67.43	132.57	125.00	Não-Bioequivalente

**Tabela E15 – Médias de AUC(0-inf) calculadas pelo método do mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”**

Least squares means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
Refer	11.3391	0.143842	4.61	78.8303	0.0000	90	2.053	11.04	11.63
Teste	11.0636	0.143842	4.61	76.9151	0.0000	90	2.053	10.77	11.36

**Tabela E16 - Razão entre as médias do parâmetro AUC(0-inf) e poder do teste “dados transformados para o Ln”**

Poder do teste (%) obtido para AUC (0-inf)	76.10
Razão (AUC <sub>(0-inf) Teste</sub> / AUC <sub>(0-inf) Refer</sub> ) <sup>1</sup>	75.92

**Tabela E17 – Testes de biodisponibilidade para AUC(0-inf) “dados transformados para o Ln”**

Two One-Sided T-tests	Prob(< 80%)=0.7332 Prob(> 125%)=0.0015 Max=0.7332 Total=0.7347	Não- Bioequivalente
Anderson-Hauck Procedure	A.H. p-value = 0.731747	Não- Bioequivalente

**Fórmula utilizada para o cálculo da razão:**

Razão (%) = 100. exp (diferença) , onde  
diferença = MMQ (Teste) - MMQ (Referência) .

## 2.4. Análise Não paramétrica de Tmax.

**Tabela E18** – Intervalos de Confiança Não Paramétrico para a diferença dos ”dados não transformados” de Tmax

Variáveis	Mediana (hr)	Nível de confiança	Exato	Lim. Inf. (hr)	Lim. Sup. (hr)
Diferença entre formulações ( R - T)	-11	0.80	0.8000	-20.2500	-2.5000
Diferença entre formulações ( R - T)	-11	0.90	0.9000	-21.0000	0.5000
Diferença entre formulações ( R - T)	-11	0.95	0.9500		
Referência	3.75	0.80	0.7813	3.5000	4.0000
Referência	3.75	0.90	0.8750	3.5000	4.0000
Referência	3.75	0.95	0.8750	3.5000	4.0000
Teste	17	0.80	0.7813	4.0000	24.0000
Teste	17	0.90	0.8750	4.0000	24.0000
Teste	17	0.95	0.8750	4.0000	24.0000

**Tabela E19** – Teste Não Paramétrico de Wilcoxon para Tmax

Teste	T stat	L stat	p Valor
Sequência	10		0.8273
Formulação(SEQ1=SEQ2)	7		0.1266
Período(SEQ1=SEQ2)	9		0.5127
Formulação & Residual (simultâneo)		4.00	0.1353

Os dados obtidos para a comparação dos medicamentos referência e teste (T1), não estão dentro dos limites de aceitação previstos em estudos de biodisponibilidade (IC-90% para  $c_{max}$ , AUC(0-inf.) e AUC(0-t)).

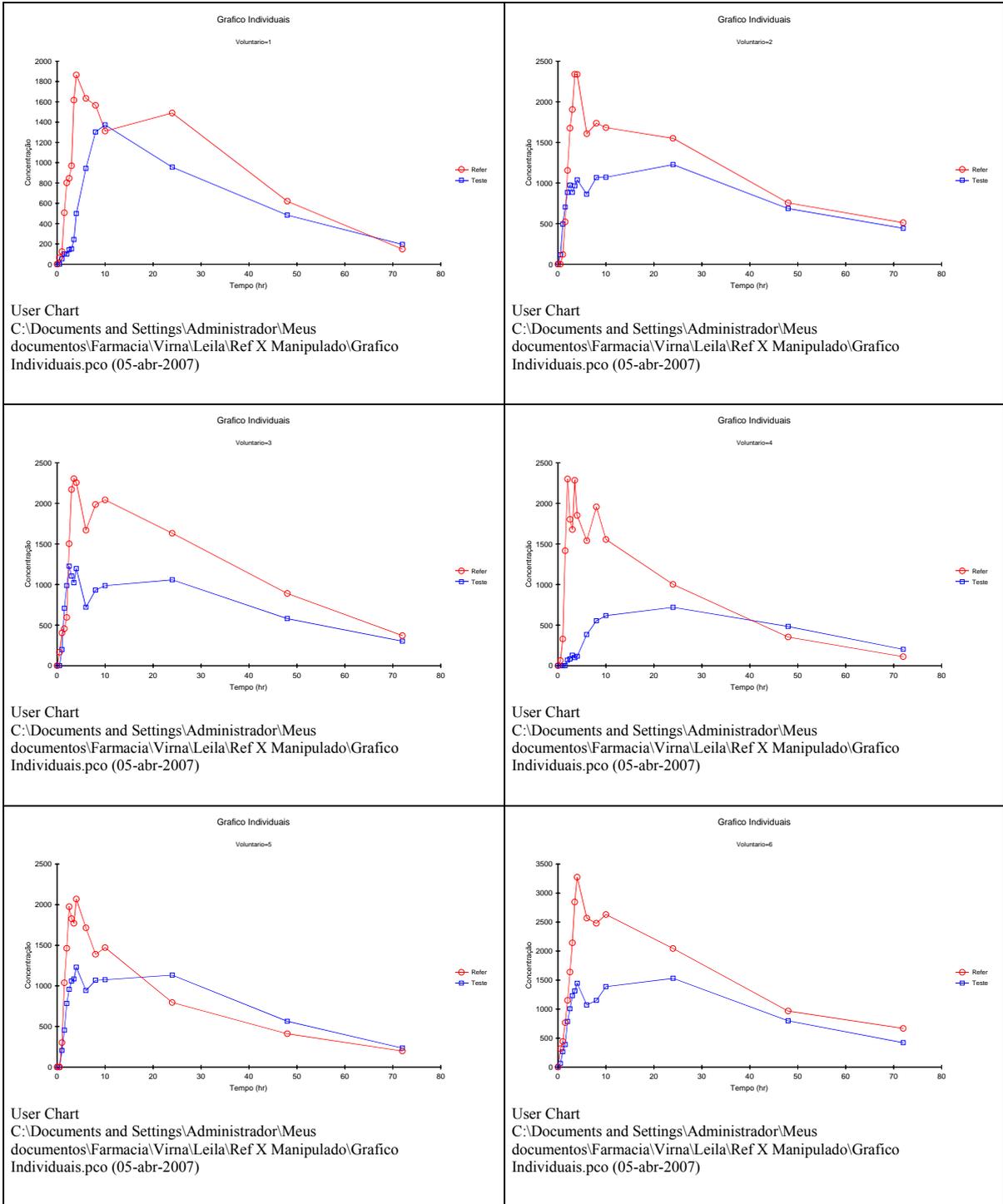
determinando assim que dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando ic(intervalo de confiança) de 90% para a razão entre as médias dos dados transformados logaritmicamente de  $ASC_{0-inf.}$ ,  $ASC_{0-t}$  e de  $c_{max}$  estiver entre 80-125%. com base nos resultados obtidos para o presente estudo, considera-se que os produtos teste (T1) e referência não são bioequivalentes e, portanto não intercambiáveis.

Realizou-se Análise de Variância (ANOVA) dos parâmetros  $AUC_{0-inf.}$ ,  $AUC_{0-t}$  e  $C_{max}$  transformados logaritmicamente ao nível de 5 % de significância, para avaliar e comparar médias dos grupos no experimento.

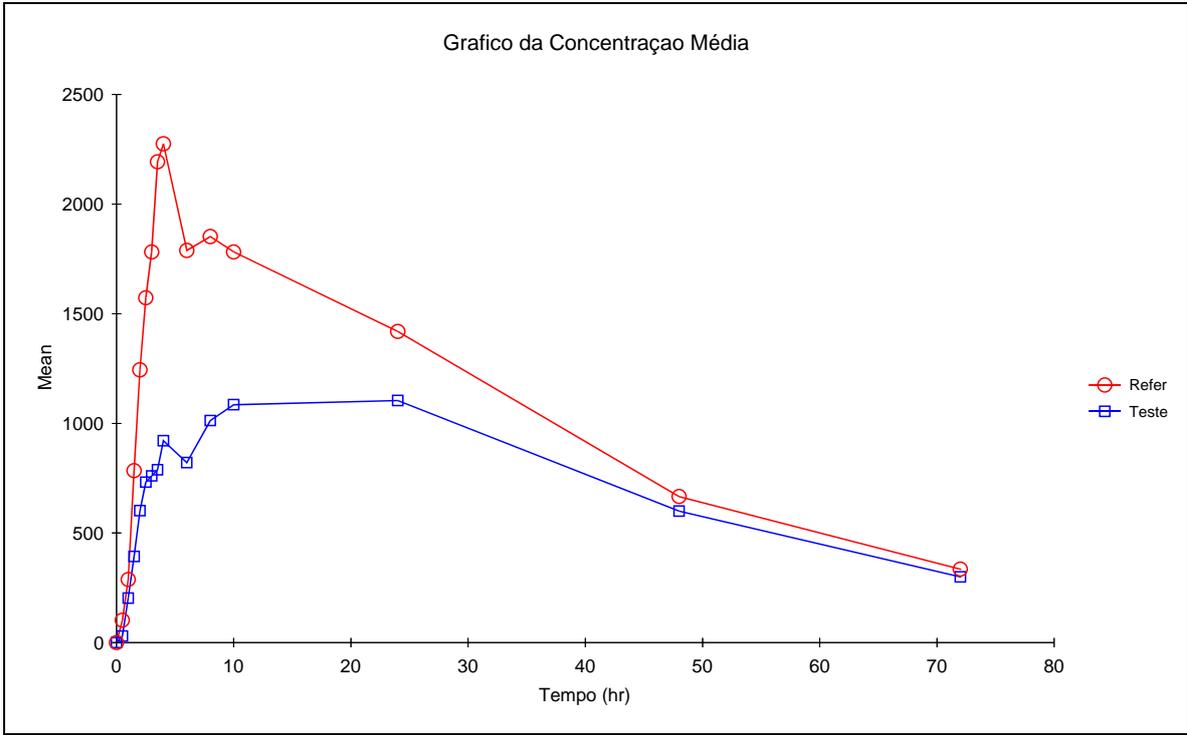
# **A N E X O S**

**(GRÁFICOS)**

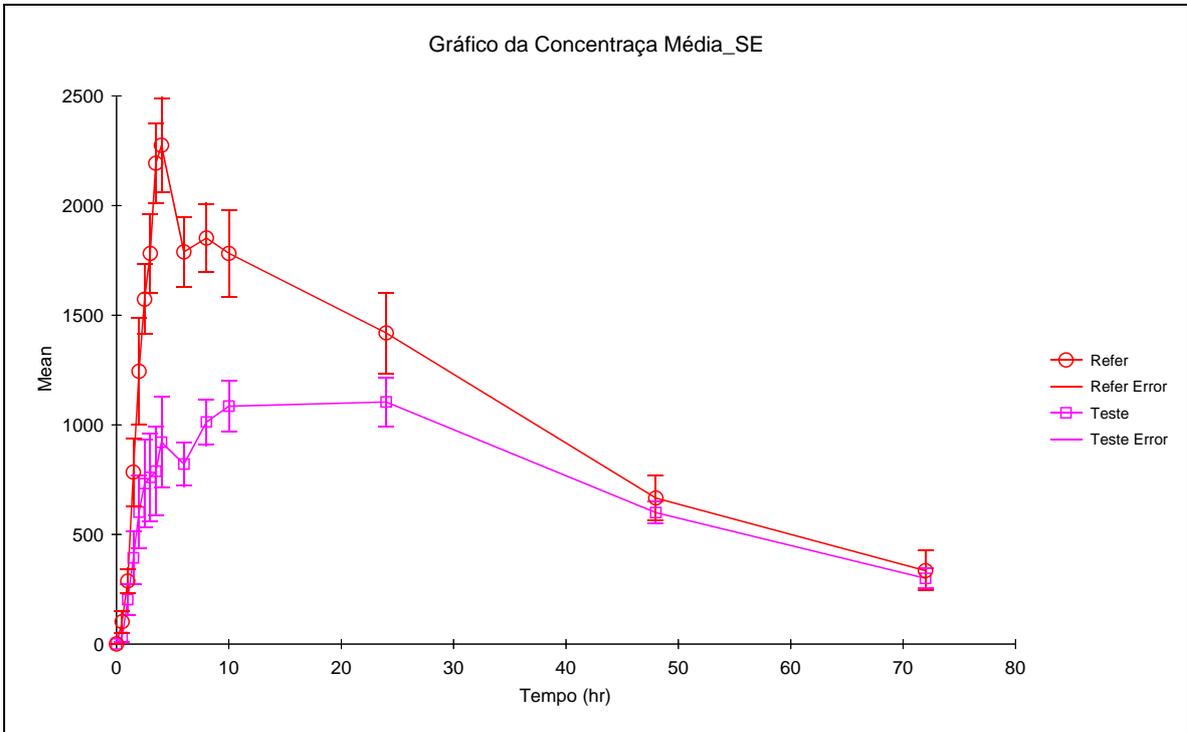
# Gráfico 1: Gráfico do perfil individuais das concentrações(CxT)



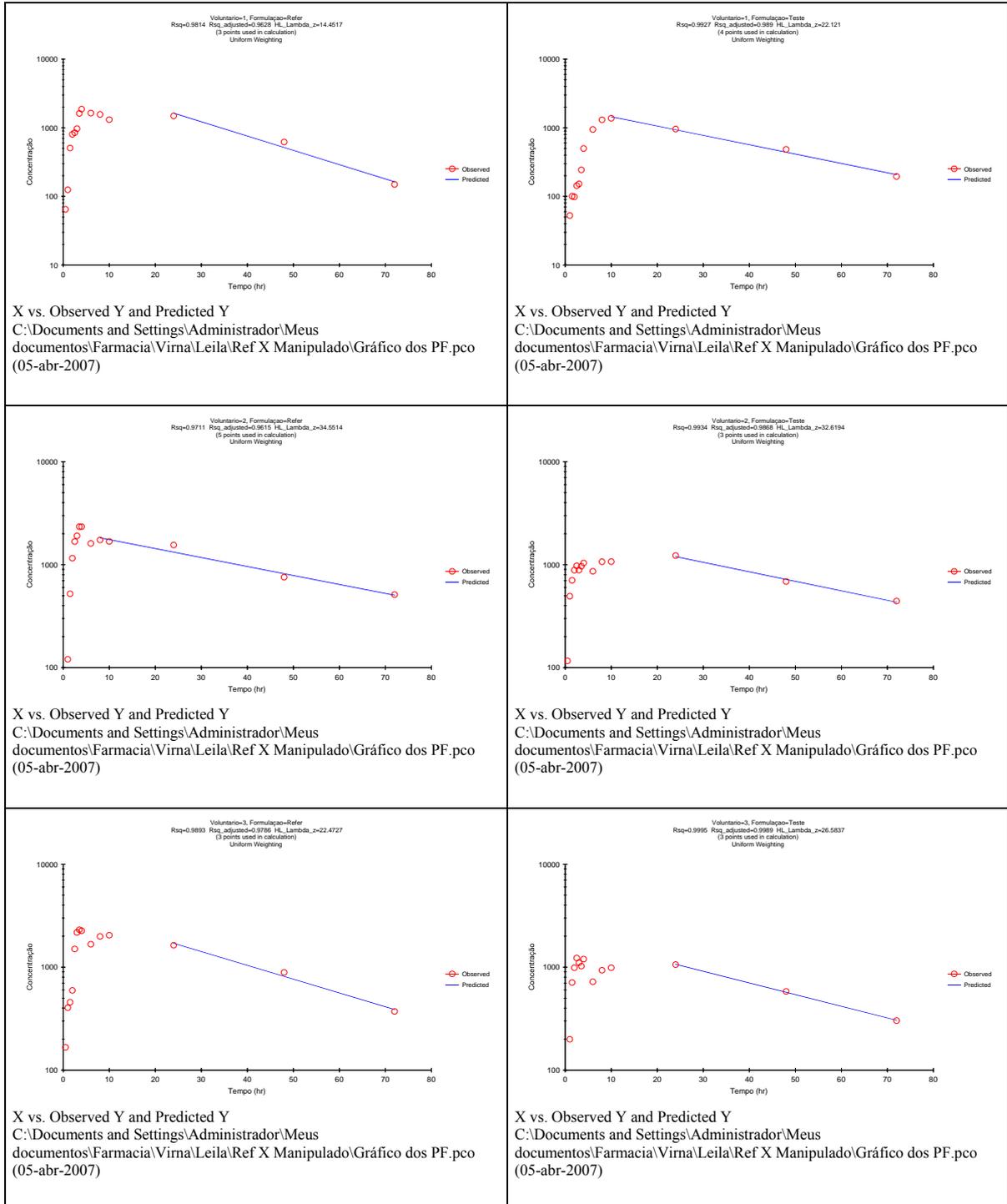
**Gráfico 2: Gráfico da Concentração Média**

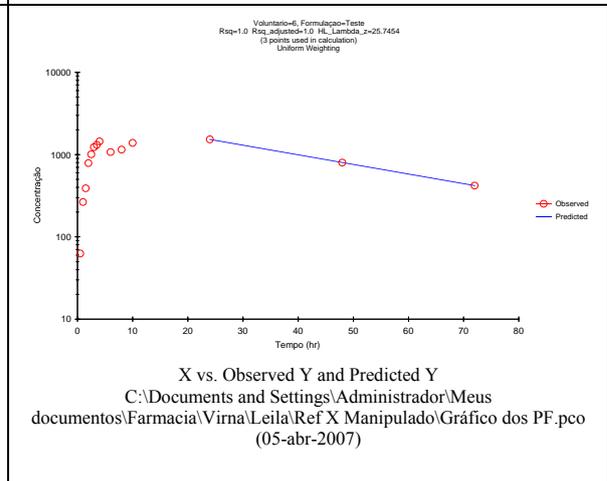
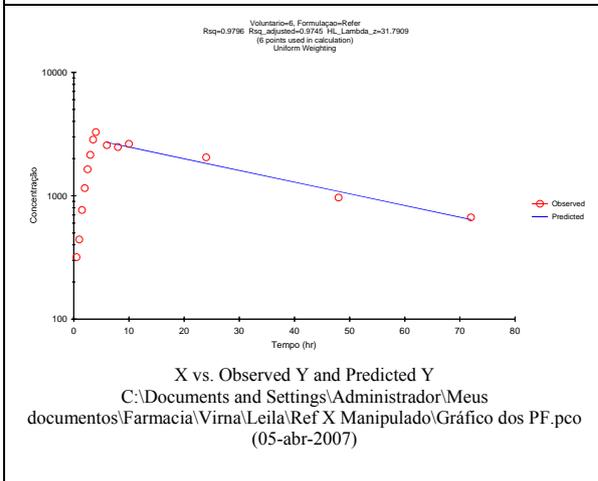
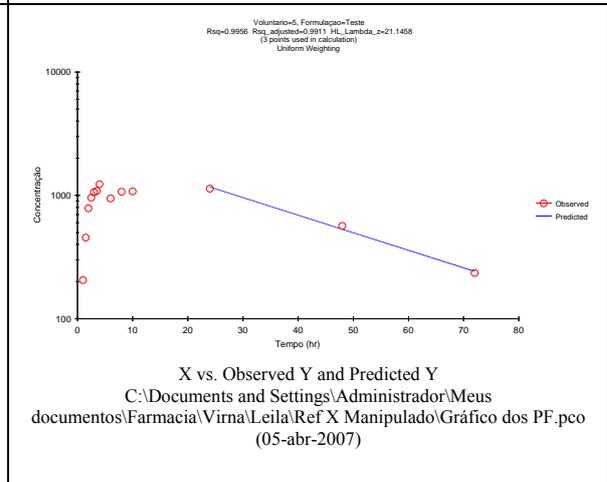
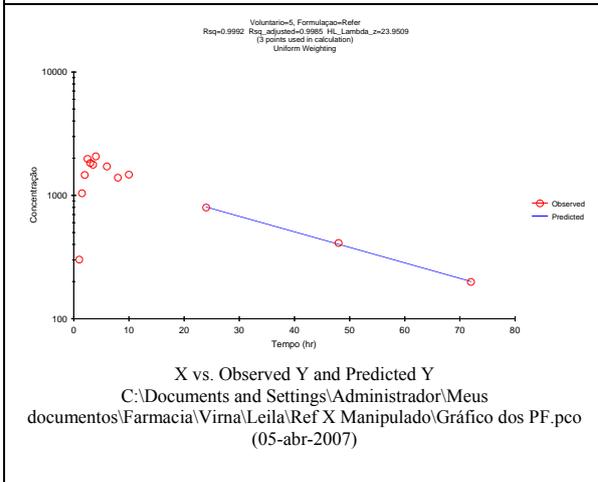
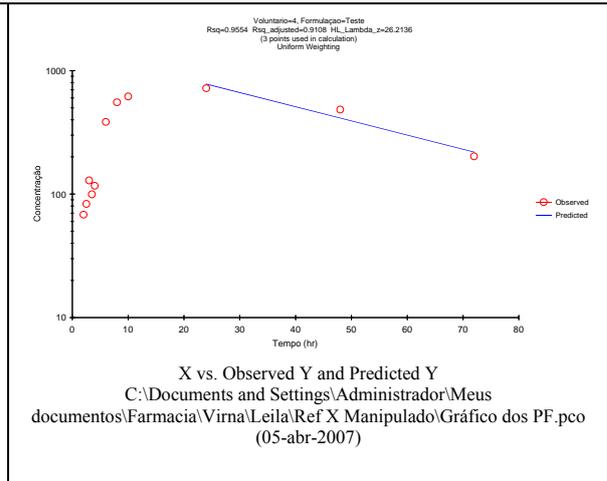
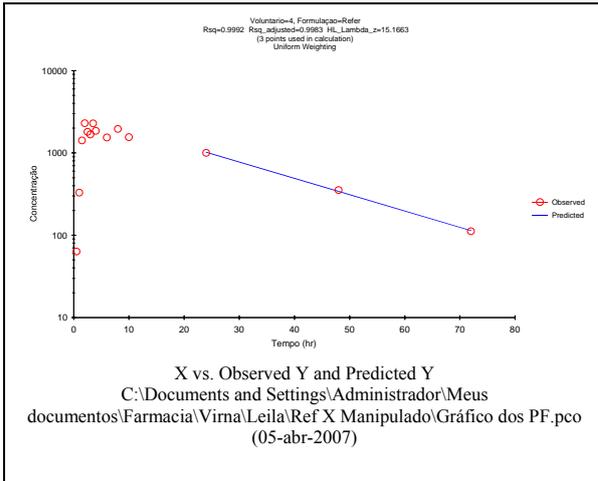


**Gráfico 3: Gráfico da Concentração Média  $\pm$  Se**



## Gráfico 4: Gráfico dos Parâmetros Analisados (Cmax e AUC)





**RELATÓRIO DA ETAPA ESTATÍSTICA DO MELOXICAM**  
**(REFERÊNCIA R X MANIPULADO T2)**

**ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE**

SUMÁRIO	I
LISTA DE ABREVIATURAS	II
LISTA DE TABELAS	III
<b>1. ANÁLISE FARMACOCINÉTICA E ESTATÍSTICA - .....</b>	<b>01</b>
1.1. ANÁLISE FARMACOCINÉTICA.....	01
1.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	01
<b>2. RESULTADOS DA ETAPA ESTATÍSTICA.....</b>	<b>02</b>
2.1. ANÁLISE DESCRITIVA DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS	02
2.2. ANÁLISES DE VARIÂNCIA (ANOVA) PARA O DELINEAMENTO <i>crossover</i> 2x2 ...	04
2.3. MÉDIAS E INTERVALOS DE CONFIANÇA OBTIDOS PARA VERIFICAR A	06
BIOEQUIVALÊNCIA	
2.3.1. INTERVALOS DE CONFIANÇA PARA CMAX. ....	06
2.3.2. INTERVALOS DE CONFIANÇA PARA AUC(0-T).....	07
2.3.3. INTERVALOS DE CONFIANÇA PARA AUC(0-inf).....	08
2.4. ANÁLISE PARAMÉTRICA DE TMAX	09
<b>3. CONCLUSÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>4. ANEXOS</b>	<b>11</b>

---

**LISTA DE ABREVIATURAS**

---

<b>C<sub>MAX</sub></b>	Concentração Máxima Plasmática
<b>ASC<sub>0-T</sub></b>	Área sob a Curva de Zero ao Último Tempo com Concentração Quantificável
<b>ANOVA</b>	Análise de Variância
<b>T<sub>MAX</sub></b>	Tempo para atingir a Concentração Máxima
<b>T<sub>1/2</sub></b>	Tempo de Meia Vida
<b>IC</b>	Índice de Confiança
<b>G.L.</b>	graus de liberdade
<b>S.Q.</b>	soma quadrática
<b>Q.M.</b>	média quadrática
<b>F</b>	fator f
<b>CV (%)</b>	coeficiente de variação em porcentagem
<b>Ln</b>	log neperiano
<b>µg/ml</b>	micrograma por mililitro
<b>h</b>	horas
<b>Vlt.</b>	Voluntário

---

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b>	Medidas Farmacocinéticas dos 06 voluntários para o medicamento Manipulado R	02
<b>TABELA 2</b>	Medidas Farmacocinéticas dos 06 voluntários para o medicamento Referência (T2).	03
<b>TABELA 3</b>	Análise de Variância do ln da Concentração Máxima ( $C_{max}$ ).	04
<b>TABELA 4</b>	Análise de Variância do ln da Área sobre a Curva de zero a tempo ( $AUC_{0-t}$ )	05
<b>TABELA 5</b>	Análise de Variância do ln da Área sobre a Curva de zero a tempo ( $AUC_{0-inf}$ )	05
<b>TABELA 6</b>	Intervalo de Confiança (90%) para a razão das médias de $C_{max}$ “dados transformados para o Ln”	06
<b>TABELA 7</b>	Razão entre as médias do parâmetro $C_{max}$ e poder do teste “dados transformados para o Ln”	06
<b>TABELA 8</b>	Razão entre as médias do parâmetro $C_{max}$ e poder do teste “dados transformados para o Ln”	06
<b>TABELA 9</b>	Testes de biodisponibilidade para parâmetro $C_{max}$ “dados transformados para o Ln”	06
<b>TABELA 10</b>	Intervalo de Confiança (90%) para a razão das médias de $AUC_{0-t}$ “dados transformados para o Ln”	07
<b>TABELA 11</b>	Médias de $AUC_{0-t}$ calculadas pelo método do mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”	07
<b>TABELA 12</b>	Razão entre as médias do parâmetro $AUC_{0-t}$ e poder do teste “dados transformados para o Ln”	07
<b>TABELA 13</b>	Testes de biodisponibilidade para o parâmetro $AUC_{0-t}$ “dados transformados para o Ln”	07

<b>TABELA 14</b>	Intervalo de Confiança para a razão das médias de $AUC_{0-inf}$ “dados transformados para o Ln”	08
<b>TABELA 15</b>	Médias de $AUC_{0-inf}$ calculadas pelo método do mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”	08
<b>TABELA 16</b>	Razão entre as médias do parâmetro $AUC_{0-inf}$ e poder do teste “dados transformados para o Ln”	08
<b>TABELA 17</b>	Testes de biodisponibilidade para o parâmetro $AUC_{0-inf}$ “dados transformados para o Ln”	08
<b>TABELA 18</b>	Intervalos de Confiança Não Paramétrico para a diferença dos “dados não transformados” de Tmax	09
<b>TABELA 19</b>	Teste Não Paramétrico de Wilcoxon para Tmax.....	09

## 1. ANÁLISE FARMACOCINÉTICA E ESTATÍSTICA

### 1.1. Análise Farmacocinética

As medidas farmacocinéticas avaliadas para a determinação da bioequivalência / biodisponibilidade derivam diretamente da curva de concentração do medicamento ao longo do tempo, através da quantificação de um determinado número de amostras biológicas, relativas a tempos de coleta previamente estabelecidos. O planejamento experimental utilizado para o presente estudo foi cruzado com 3 períodos (delineamento de William), envolvendo 06 voluntários sadios para a verificação da bioequivalência / biodisponibilidade entre os dois medicamentos em questão. Após a administração em dose única, foram avaliadas as medidas farmacocinéticas como a área sobre a curva de concentração plasmática do fármaco versus tempo ( $AUC_{0-t}$ ), a concentração plasmática máxima atingida ( $C_{max}$ ), o tempo máximo ( $T_{max}$ ) para atingir a concentração máxima.

### 1.2 Análise Estatística

Os parâmetros farmacocinéticos  $AUC_{0-t}$  e  $C_{max}$  foram transformados em logaritmo natural para realização da Análise de Variância (ANOVA), sendo calculado também os intervalos de confiança. Nesta análise, foram avaliados vários efeitos, adotando um nível de significância de 5%.

## 2-RESULTADOS DA ETAPA ESTATÍSTICA

### 2.1. Análise descritiva dos parâmetros farmacocinéticos

As tabelas E1 e E2 mostram as principais medidas farmacocinéticas calculadas para as concentrações apresentadas nos anexos E3 e E4 de acordo com o planejamento do estudo, considerando a seqüência de administração dos medicamentos (RT e TR) e também o período de administração (períodos 1 e 2) das formulações R e T, respectivamente.

**Tabela E1** – Medidas Farmacocinéticas dos 06 voluntários para o medicamento Teste R.

Seq.	Vlt.	Cmax(ug/ml)	Tmax(h)	$\beta(1/h)$	t(1/2) $\beta$ (h)	AUC(0-t)(h*ug/mL)	AUC(0- $\alpha$ )(h*ug/mL)
T1/T2	1	1372.750	10.00	0.031	22.121	48626.203	54851.638
T1/T2	2	1226.890	24.00	0.021	32.619	61310.715	82130.926
T2/T1	3	1226.190	2.50	0.026	26.584	52955.165	64557.854
T2/T1	4	719.200	24.00	0.026	26.214	34840.893	42485.096
T2/T1	5	1229.900	4.00	0.033	21.146	54349.180	61515.861
T1/T2	6	1531.010	24.00	0.027	25.745	73181.335	88798.767
<b>Média</b>		1217.657	14.750	0.027	25.738	54210.582	65723.357
<b>Média Geométrica</b>		1186.976	10.555	0.027	25.481	52885.053	63808.619
<b>DP</b>		272.401	10.439	0.004	4.061	12792.707	17198.577
<b>CV</b>		22.371	70.774	15.022	15.779	23.598	26.168
<b>Mínimo</b>		719.200	2.500	0.021	21.146	34840.893	42485.096
<b>Máximo</b>		1531.010	24.000	0.033	32.619	73181.335	88798.767

**Tabela E2 – Medidas Farmacocinéticas dos 06 voluntários para o medicamento Teste T2.**

<b>Seq.</b>	<b>Vlt.</b>	<b>Cmax(ug/ml)</b>	<b>Tmax(h)</b>	<b><math>\beta</math>(1/h)</b>	<b>t(1/2)<math>\beta</math>(h)</b>	<b>AUC(0-t)(h*ug/mL)</b>	<b>AUC(0-<math>\alpha</math>)(h*ug/mL)</b>
<b>T1/T2</b>	1	1316.120	10.00	0.046	14.963	48397.505	50889.774
<b>T1/T2</b>	2	1360.320	10.00	0.021	33.246	59641.838	78467.506
<b>T2/T1</b>	3	2019.710	24.00	0.035	19.621	90554.753	101044.193
<b>T2/T1</b>	4	3664.450	8.00	0.046	15.016	70080.350	72999.026
<b>T2/T1</b>	5	2081.700	10.00	0.035	19.782	66193.615	72783.972
<b>T1/T2</b>	6	2317.530	24.00	0.032	21.517	103220.940	118547.030
<b>Média</b>		2126.638	14.333	0.036	20.691	73014.833	82455.250
<b>Média Geométrica</b>		1999.615	12.900	0.035	19.915	70725.751	79587.685
<b>DP</b>		855.446	7.528	0.010	6.713	20298.018	23847.015
<b>CV</b>		40.225	52.519	26.511	32.442	27.800	28.921
<b>Mínimo</b>		1316.120	8.000	0.021	14.963	48397.505	50889.774
<b>Máximo</b>		3664.450	24.000	0.046	33.246	103220.940	118547.030

## 2.2. Análises de Variância (ANOVA) para o delineamento *crossover 2x2*

Realizou-se Análise de Variância dos parâmetros  $AUC_{0-t}$  e  $C_{max}$  transformados logaritmicamente para avaliar os efeitos de seqüência, de voluntário dentro da seqüência, período e tratamento, cujos resultados estão apresentados nas tabelas abaixo.

**Tabela E3** - Análise de Variância do ln da Concentração Máxima ( $C_{max}$ ).

Sequential Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
-----									
-									
Sequencia	1	0.0165696	0.0165696	0.383673	0.5692				
Sequencia*Voluntario	4	0.172747	0.0431868	0.367928	0.8219				
Formulação	1	0.816029	0.816029	6.95211	0.0578				
Periodo	1	0.395272	0.395272	3.3675	0.1404				
Error	4	0.469514	0.117379						
-----									
Partial Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
-----									
-									
Sequencia	1	0.0165696	0.0165696	0.383673	0.5692				
Sequencia*Voluntario	4	0.172747	0.0431868	0.367928	0.8219				
Formulação	1	0.816029	0.816029	6.95211	0.0578				
Periodo	1	0.395272	0.395272	3.3675	0.1404				
Error	4	0.469514	0.117379						
-----									
Differences between means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
-----									
Refer - Teste	-0.521545	0.197803	4	-2.63669	0.0578	90	2.132	-0.9432	-0.09991
-----									
Variância(Residual)= 0.117									
CV Intra=0.353									

**Tabela E4-** Análise de Variância do ln da Área sobre a Curva de zero a tempo (AUC<sub>0-t</sub>).

Sequential Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
-----									
-									
Sequencia	1	0.0156881	0.0156881	0.135976	0.7310				
Sequencia*Voluntario	4	0.461497	0.115374	4.23828	0.0954				
Formulação	1	0.2535	0.2535	9.31235	0.0380				
Periodo	1	0.1047	0.1047	3.84618	0.1214				
Error	4	0.108888	0.0272219						
Partial Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
-----									
-									
Sequencia	1	0.0156881	0.0156881	0.135976	0.7310				
Sequencia*Voluntario	4	0.461497	0.115374	4.23828	0.0954				
Formulação	1	0.2535	0.2535	9.31235	0.0380				
Periodo	1	0.1047	0.1047	3.84618	0.1214				
Error	4	0.108888	0.0272219						
Differences between means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
-----									
Refer-Teste	-0.290689	0.0952574	4	-3.05162	0.0380	90	2.132	-0.4937	-0.08764
Variância(Residual)= 0.027						CV Inter= 0.212			
Variância(Sequência*Voluntário)= 0.044						CV Intra=0.166			

**Tabela E 5-** Análise de Variância do ln da Área sobre a Curva de zero a infinito (AUC<sub>0-inf</sub>).

Sequential Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
-----									
-									
Sequencia	1	0.0453213	0.0453213	0.307952	0.6085				
Sequencia*Voluntario	4	0.58868	0.14717	7.49256	0.0383				
Formulação	1	0.146485	0.146485	7.45767	0.0524				
Periodo	1	0.0815353	0.0815353	4.15103	0.1113				
Error	4	0.0785686	0.0196422						
Partial Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
-----									
-									
Sequencia	1	0.0453213	0.0453213	0.307952	0.6085				
Sequencia*Voluntario	4	0.58868	0.14717	7.49256	0.0383				
Formulação	1	0.146485	0.146485	7.45767	0.0524				
Periodo	1	0.0815353	0.0815353	4.15103	0.1113				
Error	4	0.0785686	0.0196422						
Differences between means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
-----									
Refer - Teste	-0.220971	0.0809159	4	-2.73087	0.0524	90	2.132	-0.3935	-0.04849
Variância(Sequencia*Voluntario)= 0.0637						CV Inter= 0.26			
Variância(Residual)= 0.0196						CV Intra= 0.14			

### 2.3. Médias e Intervalos de confiança obtidos para verificar a bioequivalência -

#### 2.3.1. Intervalos de Confiança para Cmax.

**Tabela E6** - Intervalo de Confiança(90%) para a razão das médias de Cmax “dados transformados para o Ln”

Tipo de intervalo	Limite de equivalência inferior	Lim. inferior com 90% de confiança	Lim. superior com 90% de confiança	Limite de equivalência superior	Conclusão
Shortest C.I.	80.00	110.49	256.84	125.00	Não-Bioequivalente

**Tabela E7** – Médias de Cmax calculadas pelo método dos mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”

Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
Refer	7.07916	0.115674	6.59	61.1993	0.0000	90	1.912	6.858	7.3
Teste	7.60071	0.115674	6.59	65.7081	0.0000	90	1.912	7.38	7.822

**Tabela E8** - Razão entre as médias do parâmetro Cmax e poder do teste “dados transformados para o Ln”

Poder do teste (%) obtido para Cmax	20.15
Razão (Cmax Teste/Cmax Refer) <sup>1</sup>	168.46

**Tabela E9** – Testes de bioequivalência para parâmetro Cmax “dados transformados para o Ln”

Two One-Sided T-tests	Prob(< 80%)=0.0098 Prob(> 125%)=0.8970 Max=0.8970 Total=0.9069
Anderson-Hauck Procedure	A.H. p-value = 0.887202

### 2.3.2. Intervalos de Confiança para AUC(0-t).

**Tabela E10** - Intervalo de Confiança(90%) para a razão das médias de AUC(0-t) “dados transformados para o Ln”

Tipo de intervalo	Limite de equivalência inferior	Lim. inferior com 90% de confiança	Lim. superior com 90% de confiança	Limite de equivalência superior	Conclusão
Shortest C.I.	80.00	109.15	163.85	125.00	Não-Bioequivalente
Westlake C.I.	80.00	45.21	154.79	125.00	Não-Bioequivalente

**Tabela E11** – Médias de AUC(0-t) calculadas pelo método do mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”

Least squares means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
-									
Refer	10.8759	0.109009	5.79	99.7702	0.0000	90	1.956	10.66	11.09
Teste	11.1666	0.109009	5.79	102.437	0.0000	90	1.956	10.95	11.38

**Tabela E12** - Razão entre as médias do parâmetro AUC(0-t) e poder do teste “dados transformados para o Ln”

Poder do teste (%) obtido para AUC(0-t)	58.36
Razão (AUC <sub>(0-t)</sub> Teste/ AUC <sub>(0-t)</sub> Refer) <sup>1</sup>	133.73

**Tabela E13** – Testes de bioequivalência para o parâmetro AUC(0-t) “dados transformados para o Ln”

Two One-Sided T-tests	Prob(< 80%)=0.0029 Prob(> 125%)=0.7413 Max=0.7413 Total=0.7441
-----------------------	---

Anderson-Hauck  
Procedure

A.H. p-value = 0.738435

### 2.3.3. Intervalos de Confiança para AUC(0-inf).

**Tabela E14** - Intervalo de Confiança para a razão das médias de AUC(0-inf) “dados transformados para o Ln”

Tipo de intervalo	Limite de equivalência inferior	Lim. inferior com 90% de confiança	Lim. superior com 90% de confiança	Limite de equivalência superior	Conclusão
Shortest C.I.	80.00	77.16	120.13	125.00	Não-Bioequivalente
Westlake C.I.	80.00	78.12	121.87	125.00	Não-Bioequivalente

**Tabela E15** – Médias de AUC(0-inf) calculadas pelo método do mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”

Least squares means								
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI Upper_CI
Refer 11.3	11.0636	0.117903	5.05	93.8372	0.0000	90	2.011	10.83
Teste 11.52	11.2846	0.117903	5.05	95.7114	0.0000	90	2.011	11.05

**Tabela E16** - Razão entre as médias do parâmetro AUC(0-inf) e poder do teste “dados transformados para o Ln”

Poder do teste (%) obtido para AUC (0-inf)	72.12
Razão (AUC <sub>(0-inf)</sub> Teste/ AUC <sub>(0-inf)</sub> Refer) <sup>1</sup>	124.73

**Tabela E17** – Testes de bioequivalência para AUC(0-inf) “dados transformados para o Ln”

Two One-Sided T-tests	Prob(< 80%)=0.0027 Prob(> 125%)=0.4899 Max=0.4899 Total=0.4926	Não- Bioequivalente
Anderson-Hauck Procedure	A.H. p-value = 0.487249	Não- Bioequivalente

**Fórmula utilizada para o cálculo da razão:**

Razão (%) =  $100 \cdot \exp(\text{diferença})$ , onde  
 $\text{diferença} = \text{MMQ}(\text{Teste}) - \text{MMQ}(\text{Referência})$ .

**2.4. Análise Não paramétrica de Tmax.**

**Tabela E18** – Intervalos de Confiança Não Paramétrico para a diferença dos "dados não transformados" de Tmax

Variáveis	Mediana (hr)	Nível de confiança	Exato	Lim. Inf. (hr)	Lim. Sup. (hr)
Diferença entre formulações ( R - T)	-3	0.80	0.8000	-10.7500	8.0000
Diferença entre formulações ( R - T)	-3	0.90	0.9000	-10.7500	15.0000
Diferença entre formulações ( R - T)	-3	0.95	0.9500	Missing	Missing
Referência	17	0.80	0.7813	4.0000	24.0000
Referência	17	0.90	0.8750	4.0000	24.0000
Referência	17	0.95	0.8750	4.0000	24.0000
Teste	10	0.80	0.7813	10.0000	24.0000
Teste	10	0.90	0.8750	10.0000	24.0000
Teste	10	0.95	0.8750	10.0000	24.0000

**Tabela E19** – Teste Não Paramétrico de Wilcoxon para Tmax

Teste	T stat	L stat	p Valor
Sequência	13		0.2752
Formulação(SEQ1=SEQ2)	10		0.8248
Período(SEQ1=SEQ2)	12		0.5066
Formulação & Residual (simultâneo)		2.33	0.3121

### 3. CONCLUSÃO

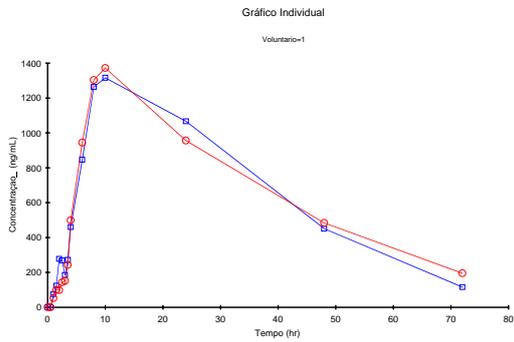
Os dados obtidos para a comparação dos medicamentos referência e teste, não estão dentro dos limites de aceitação previstos em estudos de bioequivalência (IC-90% para  $c_{max}$ , AUC(0-inf.) e AUC(0-t)).

Determinando assim que dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando IC(intervalo de confiança) de 90% para a razão entre as médias dos dados transformados logaritmicamente de  $AUC_{0-inf.}$ ,  $AUC_{0-t}$  e de  $C_{max}$  estiver entre 80-125%. com base nos resultados obtidos para o presente estudo, considera-se que os produtos manipulado R e T2 não são intercambiáveis.

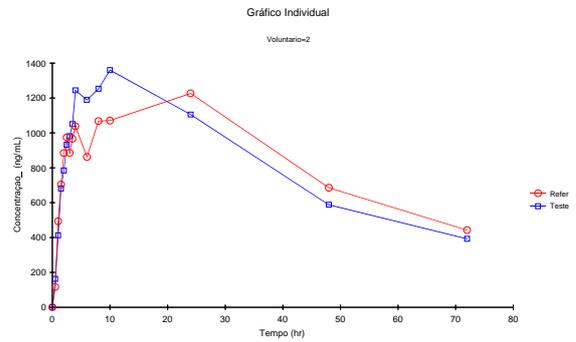
Realizou-se Análise de Variância (ANOVA) dos parâmetros  $AUC_{0-t}$  e  $C_{max}$  transformados logaritmicamente ao nível de 5 % de significância, para avaliar e comparar médias dos grupos no experimento.

**A N E X O S**  
**(GRÁFICOS)**

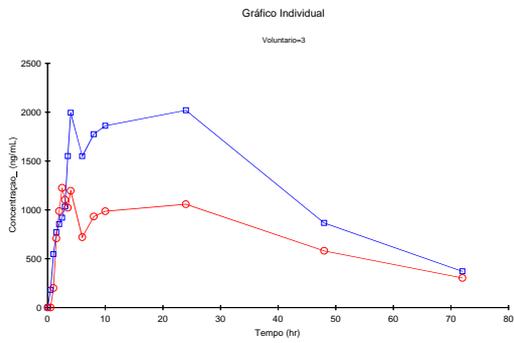
# Gráfico 1: Gráfico do perfil individuais das concentrações(CxT)



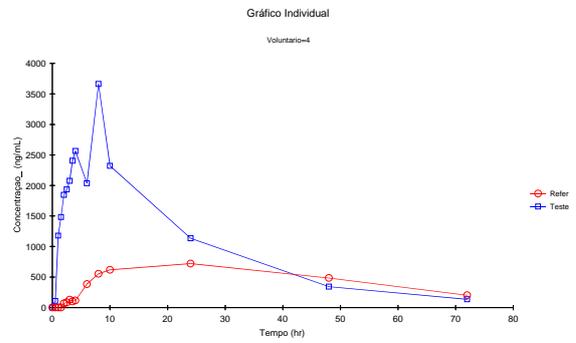
User Chart  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Gráficos Individuais.pco (05-abr-2007)



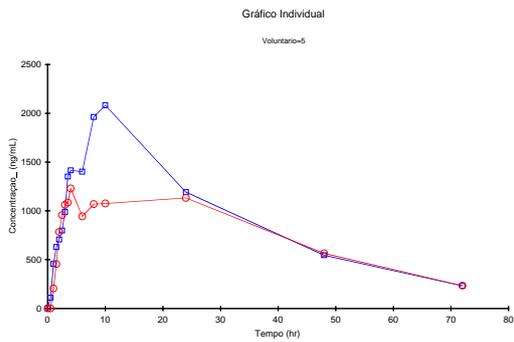
User Chart  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Gráficos Individuais.pco (05-abr-2007)



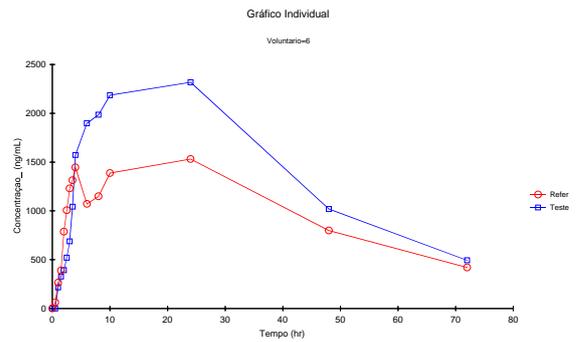
User Chart  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Gráficos Individuais.pco (05-abr-2007)



User Chart  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Gráficos Individuais.pco (05-abr-2007)

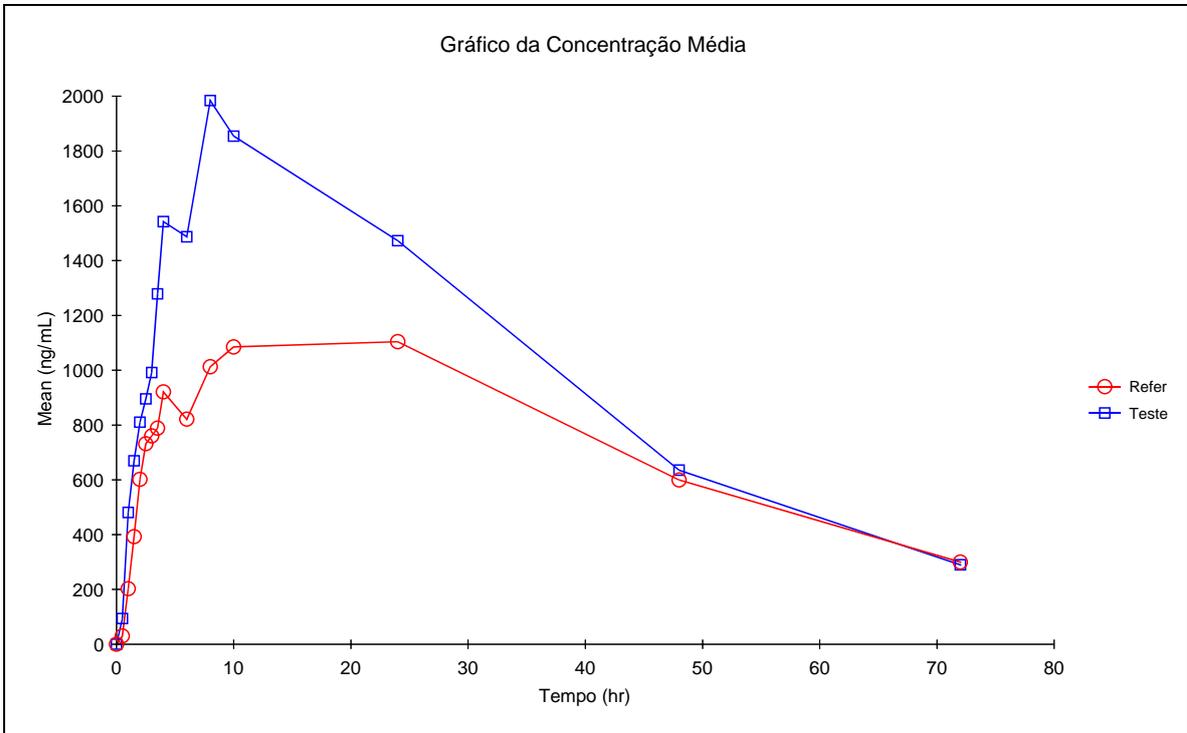


User Chart  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Gráficos Individuais.pco (05-abr-2007)

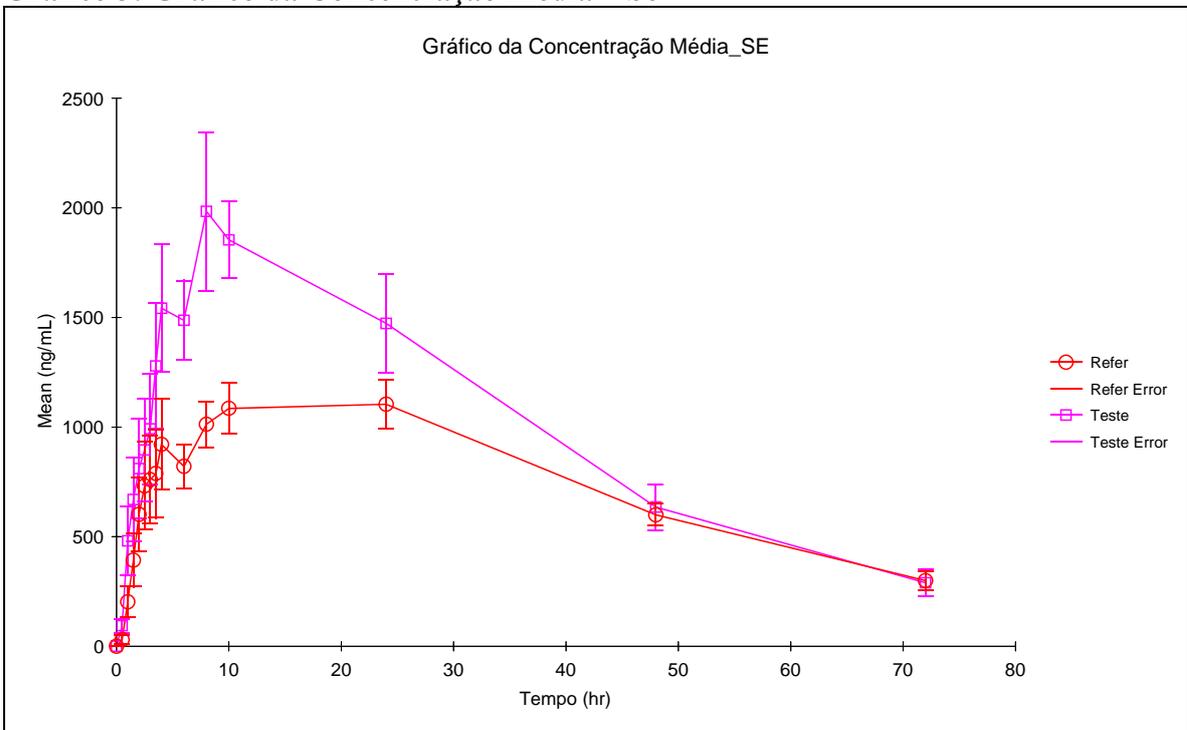


User Chart  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Gráficos Individuais.pco (05-abr-2007)

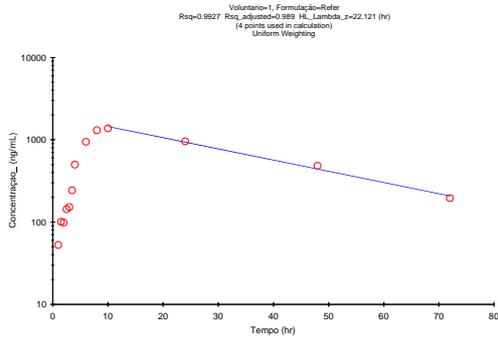
**Gráfico 2: Gráfico da Concentração Média**



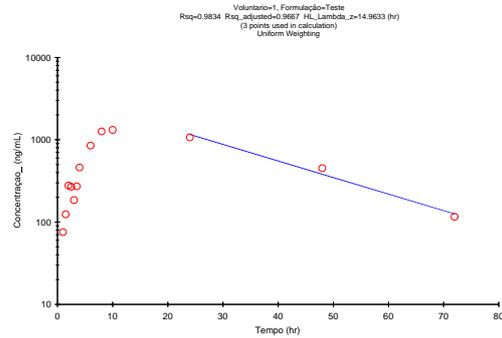
**Gráfico 3: Gráfico da Concentração Média ± Se**



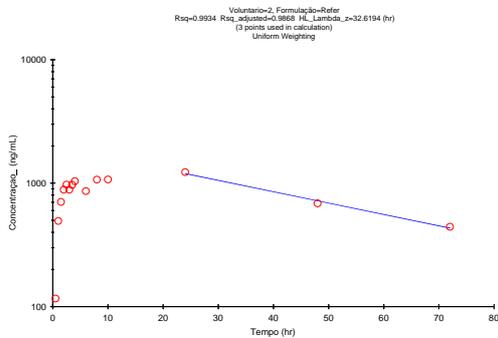
## Gráfico 4: Gráfico dos Parâmetros Analisados (Cmax e AUC)



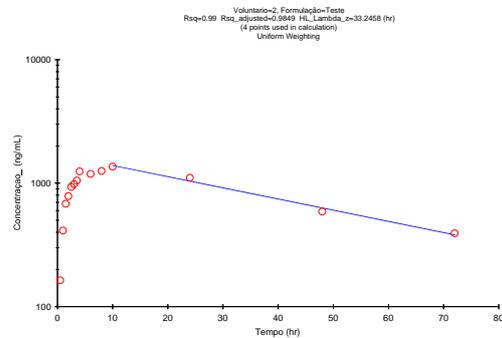
X vs. Observed Y and Predicted Y  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



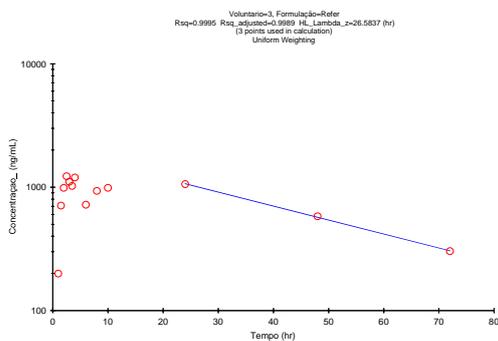
X vs. Observed Y and Predicted Y  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



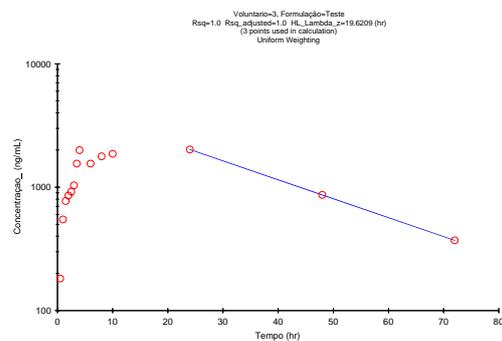
X vs. Observed Y and Predicted Y  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



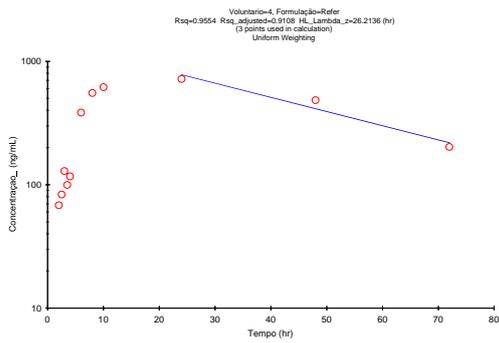
X vs. Observed Y and Predicted Y  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



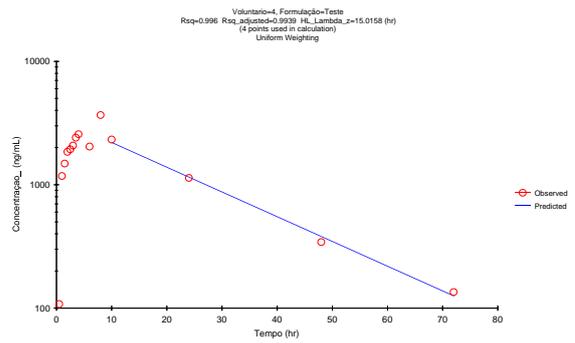
X vs. Observed Y and Predicted Y  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



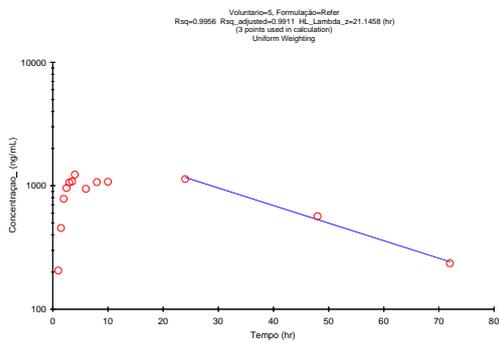
X vs. Observed Y and Predicted Y  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



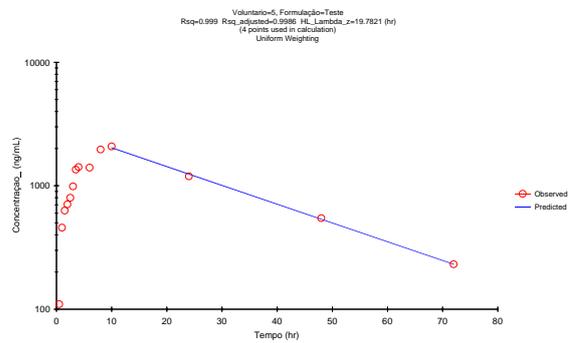
X vs. Observed Y and Predicted Y  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virma\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



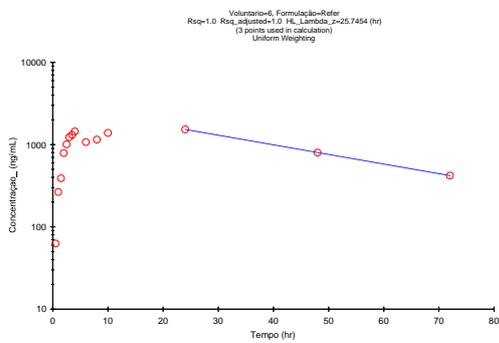
X vs. Observed Y and Predicted Y  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virma\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



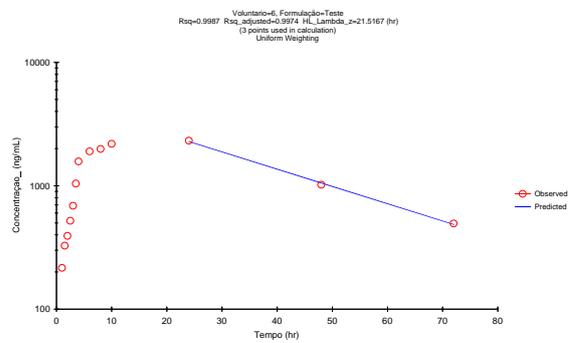
X vs. Observed Y and Predicted Y  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virma\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



X vs. Observed Y and Predicted Y  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virma\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



X vs. Observed Y and Predicted Y  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virma\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



X vs. Observed Y and Predicted Y  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virma\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)

**RELATÓRIO DA ETAPA ESTATÍSTICA DO MELOXICAM**  
**(REFERÊNCIA T1 X MANIPULADO T2)**

**ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE**

SUMÁRIO	I
LISTA DE ABREVIATURAS	II
LISTA DE TABELAS	III
<b>1. ANÁLISE FARMACOCINÉTICA E ESTATÍSTICA - .....</b>	<b>01</b>
1.1. ANÁLISE FARMACOCINÉTICA.....	01
1.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	01
<b>2. RESULTADOS DA ETAPA ESTATÍSTICA.....</b>	<b>02</b>
2.1. ANÁLISE DESCRITIVA DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS	02
2.2. ANÁLISES DE VARIÂNCIA (ANOVA) PARA O DELINEAMENTO <i>crossover</i> 2x2 ...	04
2.3. MÉDIAS E INTERVALOS DE CONFIANÇA OBTIDOS PARA VERIFICAR A	06
BIOEQUIVALÊNCIA	
2.3.1. INTERVALOS DE CONFIANÇA PARA CMAX. ....	06
2.3.2. INTERVALOS DE CONFIANÇA PARA AUC(0-T).....	07
2.3.3. INTERVALOS DE CONFIANÇA PARA AUC(0-inf).....	08
2.4. ANÁLISE PARAMÉTRICA DE TMAX	09
<b>3. CONCLUSÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>4. ANEXOS</b>	<b>11</b>

---

**LISTA DE ABREVIATURAS**

---

<b>C<sub>MAX</sub></b>	Concentração Máxima Plasmática
<b>ASC<sub>0-T</sub></b>	Área sob a Curva de Zero ao Último Tempo com Concentração Quantificável
<b>ANOVA</b>	Análise de Variância
<b>T<sub>MAX</sub></b>	Tempo para atingir a Concentração Máxima
<b>T<sub>1/2</sub></b>	Tempo de Meia Vida
<b>IC</b>	Índice de Confiança
<b>G.L.</b>	graus de liberdade
<b>S.Q.</b>	soma quadrática
<b>Q.M.</b>	média quadrática
<b>F</b>	fator f
<b>CV (%)</b>	coeficiente de variação em porcentagem
<b>Ln</b>	log neperiano
<b>µg/ml</b>	micrograma por mililitro
<b>h</b>	horas
<b>Vlt.</b>	Voluntário

---

**LISTA DE TABELAS**

<b>TABELA 1</b>	Medidas Farmacocinéticas dos 06 voluntários para o medicamento Manipulado T1	02
<b>TABELA 2</b>	Medidas Farmacocinéticas dos 06 voluntários para o medicamento Referência (T2).	03
<b>TABELA 3</b>	Análise de Variância do ln da Concentração Máxima ( $C_{max}$ ).	04
<b>TABELA 4</b>	Análise de Variância do ln da Área sobre a Curva de zero a tempo ( $AUC_{0-t}$ )	05
<b>TABELA 5</b>	Análise de Variância do ln da Área sobre a Curva de zero a tempo ( $AUC_{0-inf}$ )	05
<b>TABELA 6</b>	Intervalo de Confiança (90%) para a razão das médias de $C_{max}$ “dados transformados para o Ln”	06
<b>TABELA 7</b>	Razão entre as médias do parâmetro $C_{max}$ e poder do teste “dados transformados para o Ln”	06
<b>TABELA 8</b>	Razão entre as médias do parâmetro $C_{max}$ e poder do teste “dados transformados para o Ln”	06
<b>TABELA 9</b>	Testes de biodisponibilidade para parâmetro $C_{max}$ “dados transformados para o Ln”	06
<b>TABELA 10</b>	Intervalo de Confiança (90%) para a razão das médias de $AUC_{0-t}$ “dados transformados para o Ln”	07
<b>TABELA 11</b>	Médias de $AUC_{0-t}$ calculadas pelo método do mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”	07
<b>TABELA 12</b>	Razão entre as médias do parâmetro $AUC_{0-t}$ e poder do teste “dados transformados para o Ln”	07
<b>TABELA 13</b>	Testes de biodisponibilidade para o parâmetro $AUC_{0-t}$ “dados transformados para o Ln”	07

<b>TABELA 14</b>	Intervalo de Confiança para a razão das médias de $AUC_{0-inf}$ “dados transformados para o Ln”	08
<b>TABELA 15</b>	Médias de $AUC_{0-inf}$ calculadas pelo método do mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”	08
<b>TABELA 16</b>	Razão entre as médias do parâmetro $AUC_{0-inf}$ e poder do teste “dados transformados para o Ln”	08
<b>TABELA 17</b>	Testes de biodisponibilidade para o parâmetro $AUC_{0-inf}$ “dados transformados para o Ln”	08
<b>TABELA 18</b>	Intervalos de Confiança Não Paramétrico para a diferença dos “dados não transformados” de Tmax	09
<b>TABELA 19</b>	Teste Não Paramétrico de Wilcoxon para Tmax.....	09

### 1.1. Análise Farmacocinética

As medidas farmacocinéticas avaliadas para a determinação da bioequivalência / biodisponibilidade derivam diretamente da curva de concentração do medicamento ao longo do tempo, através da quantificação de um determinado número de amostras biológicas, relativas a tempos de coleta previamente estabelecidos. O planejamento experimental utilizado para o presente estudo foi cruzado com 3 períodos (delineamento de William), envolvendo 06 voluntários sadios para a verificação da bioequivalência / biodisponibilidade entre os dois medicamentos em questão. Após a administração em dose única, foram avaliadas as medidas farmacocinéticas como a **área sobre a curva de concentração plasmática do fármaco versus tempo ( $AUC_{0-t}$ )**, a **concentração plasmática máxima atingida ( $C_{max}$ )**, o **tempo máximo ( $T_{max}$ )** para atingir a concentração máxima.

### 1.2 Análise Estatística

Os parâmetros farmacocinéticos  $AUC_{0-t}$  e  $C_{max}$  foram transformados em logaritmo natural para realização da Análise de Variância (ANOVA), sendo calculado também os intervalos de confiança. Nesta análise, foram avaliados vários efeitos, adotando um nível de significância de 5%.

## 2-RESULTADOS DA ETAPA ESTATÍSTICA

### 2.1. Análise descritiva dos parâmetros farmacocinéticos –

As tabelas E1 e E2 mostram as principais medidas farmacocinéticas calculadas para as concentrações apresentadas nos anexos E3 e E4 de acordo com o planejamento do estudo, considerando a seqüência de administração dos medicamentos (RT e TR) e também o período de administração (períodos 1 e 2) das formulações r e t, respectivamente.

**Tabela E1** – Medidas Farmacocinéticas dos 06 voluntários para o medicamento Teste T1.

Seq.	Vlt.	Cmax(ug/ml)	Tmax(h)	$\beta(1/h)$	$t(1/2)\beta(h)$	AUC(0-t)(h*ug/mL)	AUC(0- $\alpha$ )(h*ug/mL)
T1/T2	1	1372.750	10.00	0.031	22.121	48626.203	54851.638
T1/T2	2	1226.890	24.00	0.021	32.619	61310.715	82130.926
T2/T1	3	1226.190	2.50	0.026	26.584	52955.165	64557.854
T2/T1	4	719.200	24.00	0.026	26.214	34840.893	42485.096
T2/T1	5	1229.900	4.00	0.033	21.146	54349.180	61515.861
T1/T2	6	1531.010	24.00	0.027	25.745	73181.335	88798.767
<b>Média</b>		1217.657	14.750	0.027	25.738	54210.582	65723.357
<b>Média Geométrica</b>		1186.976	10.555	0.027	25.481	52885.053	63808.619
<b>DP</b>		272.401	10.439	0.004	4.061	12792.707	17198.577
<b>CV</b>		22.371	70.774	15.022	15.779	23.598	26.168
<b>Mínimo</b>		719.200	2.500	0.021	21.146	34840.893	42485.096
<b>Máximo</b>		1531.010	24.000	0.033	32.619	73181.335	88798.767

**Tabela E2 – Medidas Farmacocinéticas dos 06 voluntários para o medicamento Teste T2.**

<b>Seq.</b>	<b>Vlt.</b>	<b>Cmax(ug/ml)</b>	<b>Tmax(h)</b>	<b><math>\beta</math>(1/h)</b>	<b>t(1/2)<math>\beta</math>(h)</b>	<b>AUC(0-t)(h*ug/mL)</b>	<b>AUC(0-<math>\alpha</math>)(h*ug/mL)</b>
<b>T1/T2</b>	1	1316.120	10.00	0.046	14.963	48397.505	50889.774
<b>T1/T2</b>	2	1360.320	10.00	0.021	33.246	59641.838	78467.506
<b>T2/T1</b>	3	2019.710	24.00	0.035	19.621	90554.753	101044.193
<b>T2/T1</b>	4	3664.450	8.00	0.046	15.016	70080.350	72999.026
<b>T2/T1</b>	5	2081.700	10.00	0.035	19.782	66193.615	72783.972
<b>T1/T2</b>	6	2317.530	24.00	0.032	21.517	103220.940	118547.030
<b>Média</b>		2126.638	14.333	0.036	20.691	73014.833	82455.250
<b>Média Geométrica</b>		1999.615	12.900	0.035	19.915	70725.751	79587.685
<b>DP</b>		855.446	7.528	0.010	6.713	20298.018	23847.015
<b>CV</b>		40.225	52.519	26.511	32.442	27.800	28.921
<b>Mínimo</b>		1316.120	8.000	0.021	14.963	48397.505	50889.774
<b>Máximo</b>		3664.450	24.000	0.046	33.246	103220.940	118547.030

## 2.2. Análises de Variância (ANOVA) para o delineamento *crossover 2x2*

Realizou-se Análise de Variância dos parâmetros  $AUC_{0-t}$  e  $C_{max}$  transformados logaritmicamente para avaliar os efeitos de seqüência, de voluntário dentro da seqüência, período e tratamento, cujos resultados estão apresentados nas tabelas abaixo.

**Tabela E3** - Análise de Variância do ln da Concentração Máxima ( $C_{max}$ ).

Sequential Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
Sequencia	1	0.0165696	0.0165696	0.383673	0.5692				
Sequencia*Voluntario	4	0.172747	0.0431868	0.367928	0.8219				
Formulação	1	0.816029	0.816029	6.95211	0.0578				
Periodo	1	0.395272	0.395272	3.3675	0.1404				
Error	4	0.469514	0.117379						
Partial Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
Sequencia	1	0.0165696	0.0165696	0.383673	0.5692				
Sequencia*Voluntario	4	0.172747	0.0431868	0.367928	0.8219				
Formulação	1	0.816029	0.816029	6.95211	0.0578				
Periodo	1	0.395272	0.395272	3.3675	0.1404				
Error	4	0.469514	0.117379						
Differences between means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
Refer - Teste	-0.521545	0.197803	4	-2.63669	0.0578	90	2.132	-0.9432	-0.09991
Variância(Residual)= 0.117							CV	Intra=0.353	

**Tabela E4-** Análise de Variância do ln da Área sobre a Curva de zero a tempo (AUC<sub>0-t</sub>).

Sequential Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
Sequencia	1	0.0156881	0.0156881	0.135976	0.7310				
Sequencia*Voluntario	4	0.461497	0.115374	4.23828	0.0954				
Formulação	1	0.2535	0.2535	9.31235	0.0380				
Periodo	1	0.1047	0.1047	3.84618	0.1214				
Error	4	0.108888	0.0272219						
Partial Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
Sequencia	1	0.0156881	0.0156881	0.135976	0.7310				
Sequencia*Voluntario	4	0.461497	0.115374	4.23828	0.0954				
Formulação	1	0.2535	0.2535	9.31235	0.0380				
Periodo	1	0.1047	0.1047	3.84618	0.1214				
Error	4	0.108888	0.0272219						
Differences between means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
Refer-Teste	-0.290689	0.0952574	4	-3.05162	0.0380	90	2.132	-0.4937	-0.08764
Variância(Residual)= 0.027						CV Inter= 0.212			
Variância(Sequência*Voluntário)= 0.044						CV Intra=0.166			

**Tabela E 5-** Análise de Variância do ln da Área sobre a Curva de zero a infinito (AUC<sub>0-inf</sub>)

Sequential Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
-									
Sequencia	1	0.0453213	0.0453213	0.307952	0.6085				
Sequencia*Voluntario	4	0.58868	0.14717	7.49256	0.0383				
Formulação	1	0.146485	0.146485	7.45767	0.0524				
Periodo	1	0.0815353	0.0815353	4.15103	0.1113				
Error	4	0.0785686	0.0196422						
Partial Sum of Squares									
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value				
Sequencia	1	0.0453213	0.0453213	0.307952	0.6085				
Sequencia*Voluntario	4	0.58868	0.14717	7.49256	0.0383				
Formulação	1	0.146485	0.146485	7.45767	0.0524				
Periodo	1	0.0815353	0.0815353	4.15103	0.1113				
Error	4	0.0785686	0.0196422						
Differences between means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
Refer - Teste	-0.220971	0.0809159	4	-2.73087	0.0524	90	2.132	-0.3935	-0.04849
Variância(Sequencia*Voluntario)= 0.0637						CV Inter= 0.26			
Variância(Residual)= 0.0196						CV Intra= 0.14			

### 2.3. Médias e Intervalos de confiança obtidos para verificar a bioequivalência -

#### 2.3.1. Intervalos de Confiança para Cmax.

**Tabela E6** - Intervalo de Confiança(90%) para a razão das médias de Cmax “dados transformados para o Ln”

Tipo de intervalo	Limite de equivalência inferior	Lim. inferior com 90% de confiança	Lim. superior com 90% de confiança	Limite de equivalência superior	Conclusão
Shortest C.I.	80.00	110.49	256.84	125.00	Não-Bioequivalente

**Tabela E7** – Médias de Cmax calculadas pelo método dos mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”

Least squares means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
Refer	7.07916	0.115674	61.1993	0.0000	90	1.912	6.858	7.3	
Teste	7.60071	0.115674	65.7081	0.0000	90	1.912	7.38	7.822	

**Tabela E8** - Razão entre as médias do parâmetro Cmax e poder do teste “dados transformados para o Ln”

Poder do teste (%) obtido para Cmax	20.15
Razão (Cmax Teste/Cmax Refer) <sup>1</sup>	168.46

**Tabela E9** – Testes de bioequivalência para parâmetro Cmax “dados transformados para o Ln”

Two One-Sided T-tests	Prob(< 80%)=0.0098 Prob(> 125%)=0.8970 Max=0.8970 Total=0.9069
Anderson-Hauck Procedure	A.H. p-value = 0.887202

### 2.3.2. Intervalos de Confiança para AUC(0-t).

**Tabela E10** - Intervalo de Confiança(90%) para a razão das médias de AUC(0-t) “dados transformados para o Ln”

Tipo de intervalo	Limite de equivalência inferior	Lim. inferior com 90% de confiança	Lim. superior com 90% de confiança	Limite de equivalência superior	Conclusão
Shortest C.I.	80.00	109.15	163.85	125.00	<b>Não-Bioequivalente</b>
Westlake C.I.	80.00	45.21	154.79	125.00	<b>Não-Bioequivalente</b>

**Tabela E11** – Médias de AUC(0-t) calculadas pelo método do mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”

Least squares means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
-									
Refer	10.8759	0.109009	5.79	99.7702	0.0000	90	1.956	10.66	11.09
Teste	11.1666	0.109009	5.79	102.437	0.0000	90	1.956	10.95	11.38

**Tabela E12** - Razão entre as médias do parâmetro AUC(0-t) e poder do teste “dados transformados para o Ln”

<b>Poder do teste (%) obtido para AUC(0-t)</b>	<b>58.36</b>
<b>Razão (AUC<sub>(0-t)</sub> Teste/ AUC<sub>(0-t)</sub> Refer)<sup>1</sup></b>	<b>133.73</b>

**Tabela E13** – Testes de bioequivalência para o parâmetro AUC(0-t) “dados transformados para o Ln”

<b>Two One-Sided T-tests</b>	Prob(< 80%)=0.0029 Prob(> 125%)=0.7413 Max=0.7413 Total=0.7441
<b>Anderson-Hauck Procedure</b>	A.H. p-value = 0.738435

### 2.3.3. Intervalos de Confiança para AUC(0-inf).

**Tabela E14** - Intervalo de Confiança para a razão das médias de AUC(0-inf) “dados transformados para o Ln”

Tipo de intervalo	Limite de equivalência inferior	Lim. inferior com 90% de confiança	Lim. superior com 90% de confiança	Limite de equivalência superior	Conclusão
Shortest C.I.	80.00	77.16	120.13	125.00	Não-Bioequivalente
Westlake C.I.	80.00	78.12	121.87	125.00	Não-Bioequivalente

**Tabela E15** – Médias de AUC(0-inf) calculadas pelo método do mínimos quadrados para as formulações Referência e Teste “dados transformados para o Ln”

Least squares means									
Formulação	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
Refer	11.0636	0.117903	5.05	93.8372	0.0000	90	2.011	10.83	11.3
Teste	11.2846	0.117903	5.05	95.7114	0.0000	90	2.011	11.05	11.52

**Tabela E16** - Razão entre as médias do parâmetro AUC(0-inf) e poder do teste “dados transformados para o Ln”

Poder do teste (%) obtido para AUC (0-inf)	72.12
Razão (AUC <sub>(0-inf)</sub> Teste/ AUC <sub>(0-inf)</sub> Refer) <sup>1</sup>	124.73

**Tabela E17** – Testes de bioequivalência para AUC(0-inf) “dados transformados para o Ln”

Two One-Sided T-tests	Prob(< 80%)=0.0027 Prob(> 125%)=0.4899 Max=0.4899 Total=0.4926	Não- Bioequivalente
Anderson-Hauck Procedure	A.H. p-value = 0.487249	Não- Bioequivalente

#### Fórmula utilizada para o cálculo da razão:

Razão (%) = 100. exp (diferença) , onde  
diferença = MMQ (Teste) - MMQ (Referência) .

## 2.4. Análise Não paramétrica de Tmax.

**Tabela E18** – Intervalos de Confiança Não Paramétrico para a diferença dos ”dados não transformados” de Tmax

Variáveis	Mediana (hr)	Nível de confiança	Exato	Lim. Inf. (hr)	Lim. Sup. (hr)
Diferença entre formulações ( R - T)	-3	0.80	0.8000	-10.7500	8.0000
Diferença entre formulações ( R - T)	-3	0.90	0.9000	-10.7500	15.0000
Diferença entre formulações ( R - T)	-3	0.95	0.9500	Missing	Missing
Referência	17	0.80	0.7813	4.0000	24.0000
Referência	17	0.90	0.8750	4.0000	24.0000
Referência	17	0.95	0.8750	4.0000	24.0000
Teste	10	0.80	0.7813	10.0000	24.0000
Teste	10	0.90	0.8750	10.0000	24.0000
Teste	10	0.95	0.8750	10.0000	24.0000

**Tabela E19** – Teste Não Paramétrico de Wilcoxon para Tmax

Teste	T_stat	L_stat	p_valor
Sequência	13		0.2752
Formulação(SEQ1=SEQ2)	10		0.8248
Período(SEQ1=SEQ2)	12		0.5066
Formulação & Residual (simultâneo)		2.33	0.3121

### 3. CONCLUSÃO

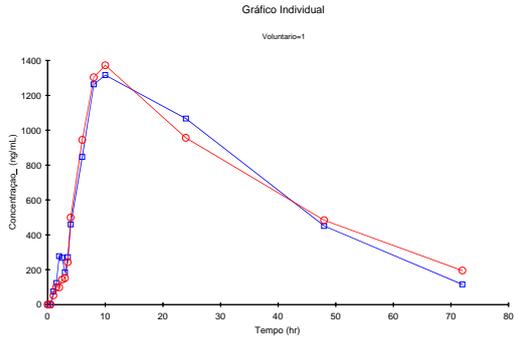
Os dados obtidos para a comparação dos medicamentos referência e teste, não estão dentro dos limites de aceitação previstos em estudos de bioequivalência (IC-90% para  $c_{max}$ , AUC(0-inf.) e AUC(0-t)).

Determinando assim que dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando IC(intervalo de confiança) de 90% para a razão entre as médias dos dados transformados logaritmicamente de AUC<sub>0-inf.</sub>, AUC<sub>0-t</sub> e de  $C_{max}$  estiver entre 80-125%. Com base nos resultados obtidos para o presente estudo, considera-se que os produtos manipulados T1 e T2 não são intercambiáveis.

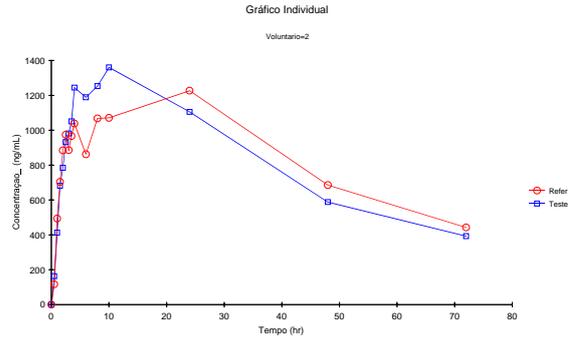
Realizou-se Análise de Variância (ANOVA) dos parâmetros AUC<sub>0-t</sub> e  $C_{max}$  transformados logaritmicamente ao nível de 5 % de significância, para avaliar e comparar médias dos grupos no experimento.

**A N E X O S**  
**(GRÁFICOS)**

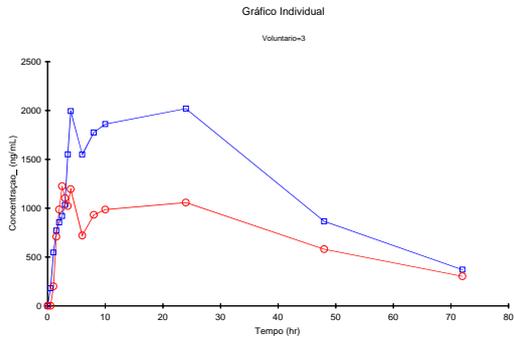
# Gráfico 1: Gráfico do perfil individuais das concentrações(CXT)



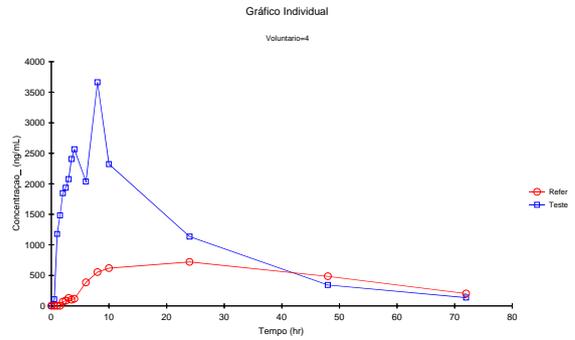
User Chart  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Gráficos Individuais.pco (05-abr-2007)



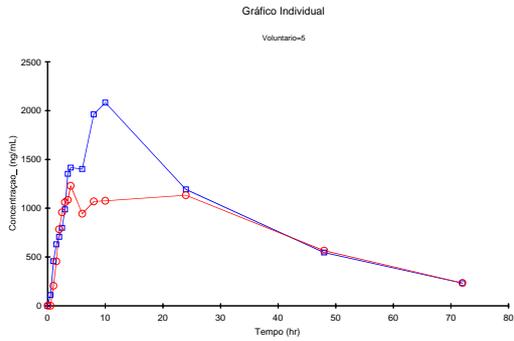
User Chart  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Gráficos Individuais.pco (05-abr-2007)



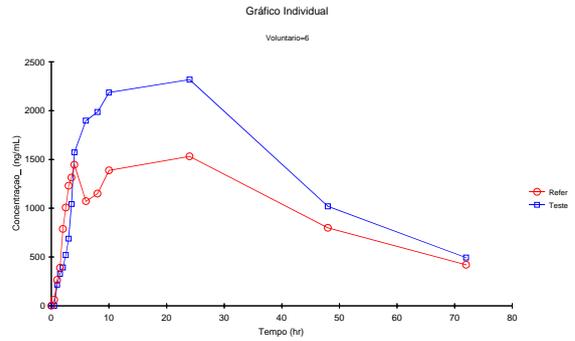
User Chart  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Gráficos Individuais.pco (05-abr-2007)



User Chart  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Gráficos Individuais.pco (05-abr-2007)

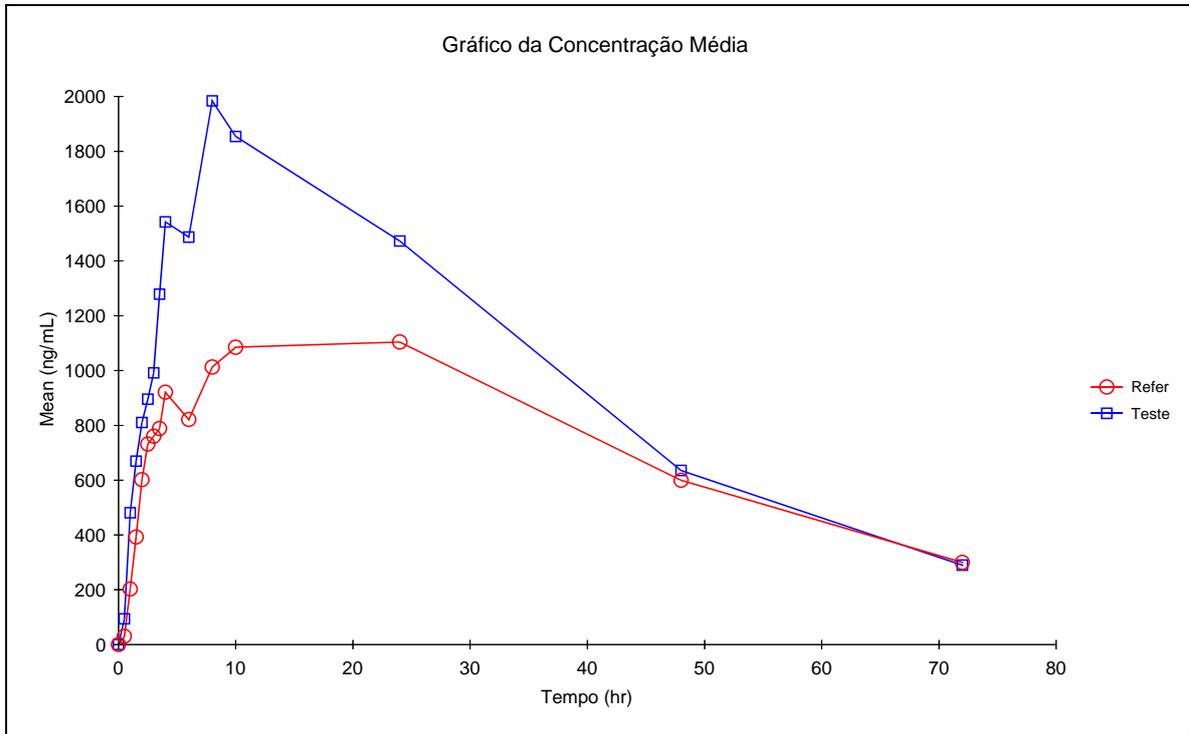


User Chart  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Gráficos Individuais.pco (05-abr-2007)

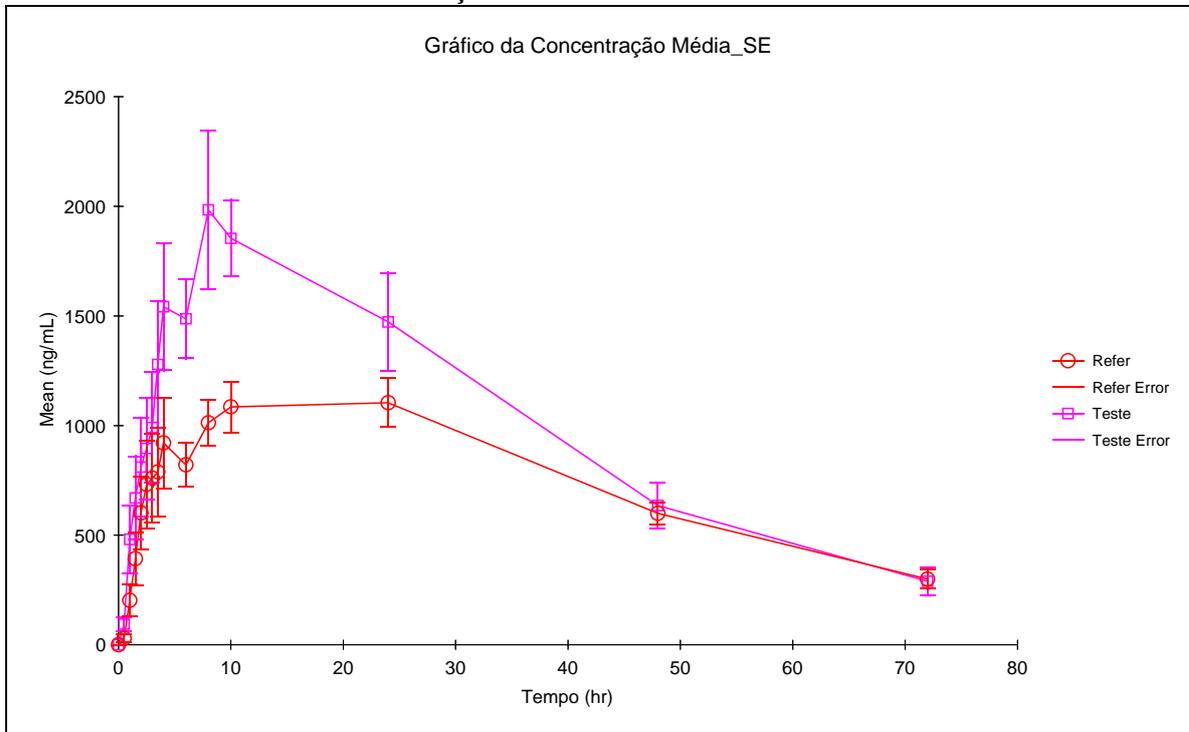


User Chart  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Gráficos Individuais.pco (05-abr-2007)

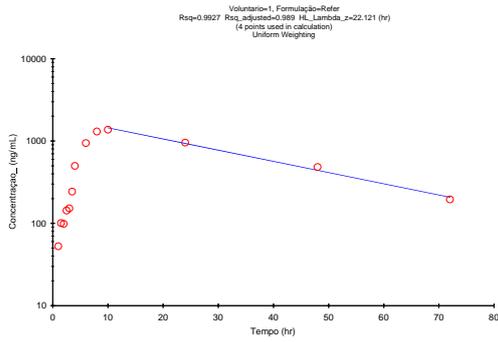
**Gráfico 2: Gráfico da concentração média**



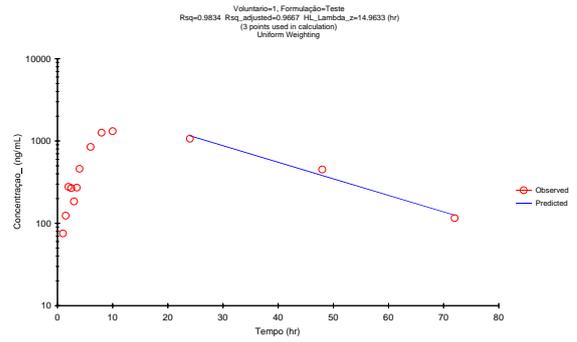
**Gráfico 3: Gráfico da Concentração Média ± Se**



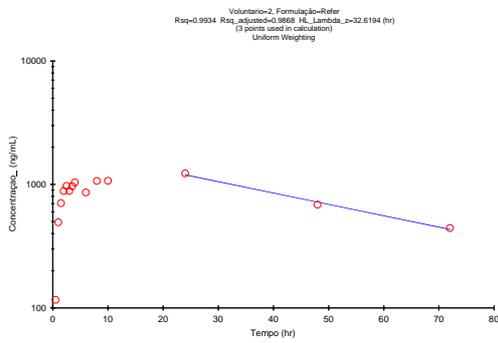
## Gráfico 4: Gráfico dos Parâmetros Analisados (Cmax e AUC)



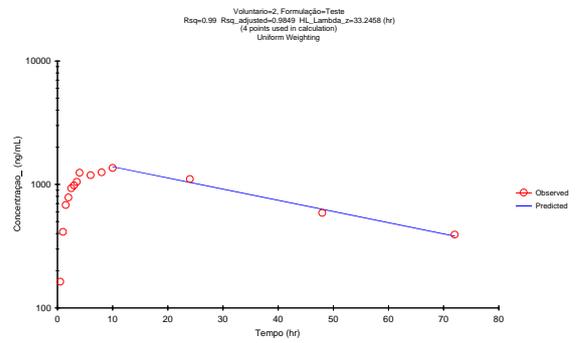
X vs. Observed Y and Predicted Y  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. X ASSO\Graficos dos parâmetros.pco (05-abr-2007)



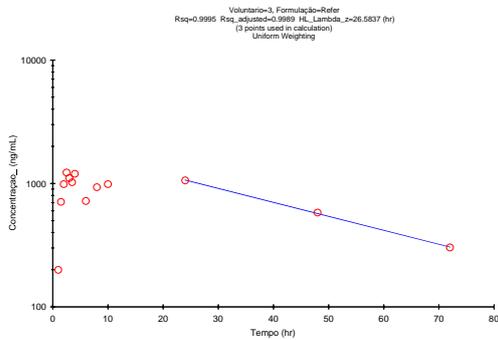
X vs. Observed Y and Predicted Y  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. X ASSO\Graficos dos parâmetros.pco (05-abr-2007)



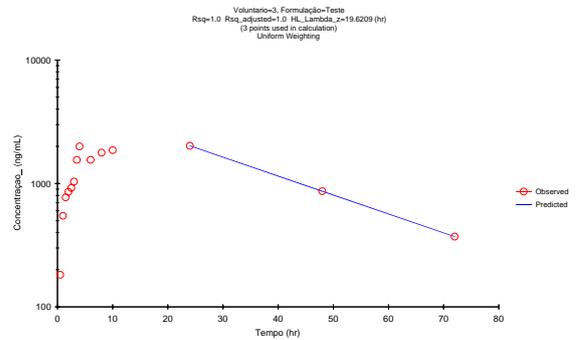
X vs. Observed Y and Predicted Y  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. X ASSO\Graficos dos parâmetros.pco (05-abr-2007)



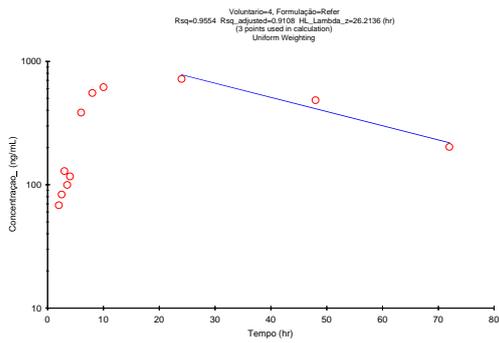
X vs. Observed Y and Predicted Y  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. X ASSO\Graficos dos parâmetros.pco (05-abr-2007)



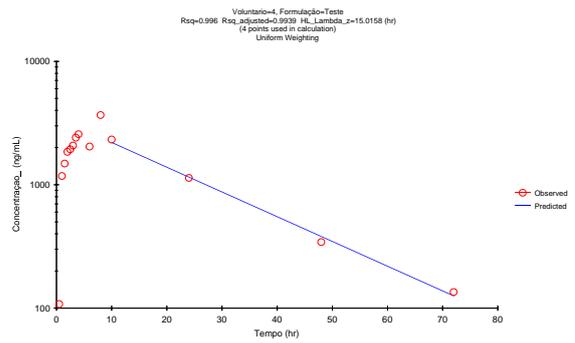
X vs. Observed Y and Predicted Y  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. X ASSO\Graficos dos parâmetros.pco (05-abr-2007)



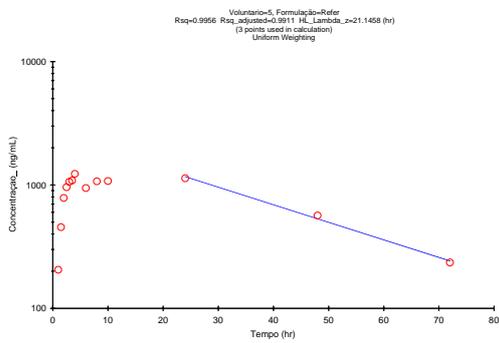
X vs. Observed Y and Predicted Y  
C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. X ASSO\Graficos dos parâmetros.pco (05-abr-2007)



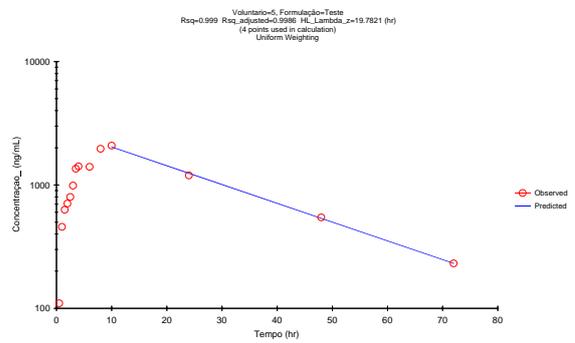
X vs. Observed Y and Predicted Y  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



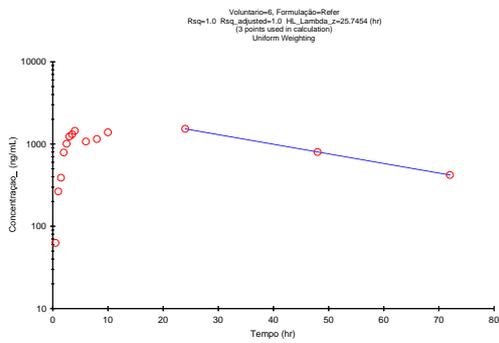
X vs. Observed Y and Predicted Y  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



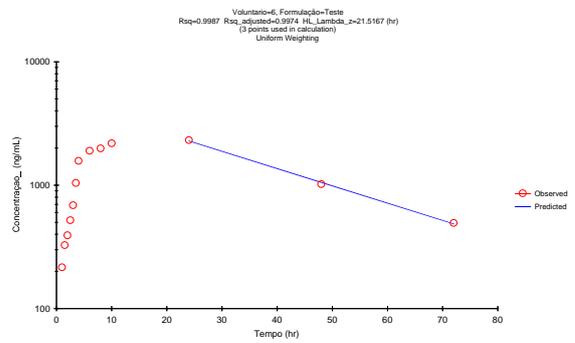
X vs. Observed Y and Predicted Y  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



X vs. Observed Y and Predicted Y  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



X vs. Observed Y and Predicted Y  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



X vs. Observed Y and Predicted Y  
 C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Farmacia\Virna\Leila\Man. x ASSO\Graficos dos parametros.pco (05-abr-2007)



# ANEXOS

ANEXO VI- Documentação- Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/ CCS/ UFPE)



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 218/2006-CEP/CCS

Recife, 06 de novembro de 2006

Registro do SISNEP FR – 113448

CAAE – 0259.0.172.000-06

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 251/06

Título: "Estudo de orientação da biodisponibilidade dos fármacos ciclobenzaprina, meloxicam, hidroxicloroquina, prednisona e diacereina, associados na forma cápsula, após administração oral em 6 voluntários sadios"

Pesquisador Responsável: Davi Pereira de Santana

Senhor Pesquisador:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 01 de novembro de 2006.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa (31/01/2007).

Atenciosamente,

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto  
Coordenador do CEP/CCS/UFPE



José Ângelo Rizzo  
Vice - Coordenador do CEP/CCS/UFPE

Ao  
Dr. Davi Pereira de Santana  
Dep. de Ciências Farmacêuticas – CCS / UFPE



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 005/2007-CEP/CCS

Recife, 11 de abril de 2007.

Registro do SISNEP FR – 113448  
CAAE – 0259.0.172.000-06  
Registro CEP/CCS/UFPE N° 251/06

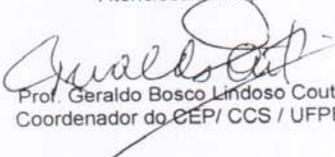
Título: "Estudo piloto da biodisponibilidade do Meloxicam administrado sozinho e associado a Ciclobenzaprina, Hidroxicloroquina, Prednisona e Diacereína na forma cápsula, após administração oral em 6 voluntários sadios"

Pesquisador Responsável: Davi Pereira de Santana

Senhor Pesquisador:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou, analisou e aprovou a modificação do título da pesquisa "Estudo piloto da biodisponibilidade do Meloxicam administrado sozinho e associado a Ciclobenzaprina, Hidroxicloroquina, Prednisona e Diacereína na forma cápsula, após administração oral em 6 voluntários sadios."

Atenciosamente,



Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto  
Coordenador do CEP/CCS/UFPE

Ao  
Prof. Davi Pereira de Santana  
Dep. de Ciências Farmacêuticas – CCS / UFPE

Av. Prof. Moraes Rego, s/n Cid. Universitária, 50670-901, Recife - PE. Tel/fax: 81 2126 8588. cepccs@ufpe.br