

PUESTA A PUNTO DE UN MÉTODO DE VALORACIÓN DE MELOXICAM EN ESPECTROFOTOMETRÍA-UV

M. Muñoz, V. Gallardo, M^aA. Ruíz

Dpto de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

Introducción

La reciente introducción en el mercado de meloxicam, autorizado por la Dirección General de Farmacia y Productos sanitarios en la Revisión de 1996 logró la comercialización de la forma de dosificación oral de un antiinflamatorio no esteroideo que aporta una modesta mejora terapéutica al presentar una selectividad probada por la enzima COX-2, inducible por estímulos inflamatorios (1, 2) consiguiendo, así, minimizar los riesgos de reacciones adversas típicas de este grupo terapéutico especialmente asociadas a la irritación gástrica (3-5).

Actualmente, no está comercializada en España la forma de administración tópica de meloxicam cuya aplicación sería idónea en el tratamiento local de traumatismos siendo mínimos los riesgos de reacciones adversas aun en el caso de que el fármaco alcanzara la microcirculación dérmica.

En estudios posteriores se analizarán distintas formas farmacéuticas de tipo hidro (6) y lipogel (7) que contengan al fármaco para seleccionar aquella que resulte idónea por su capacidad de cesión y absorción percutánea. Como paso previo, se ha diseñado en este trabajo un método de análisis espectrofotométrico-UV (8) para la detección y cuantificación de meloxicam. Asimismo, se ha llevado a cabo la validación de dicho método comprobando su linealidad, exactitud y precisión en un intervalo de concentraciones comprendido entre 4 y 28 µg/mL.

Materiales y Métodos

La bibliografía revisada sobre análisis cromatográfico tanto de HPLC (9-11) como de espectrofotometría nos orientaron en la selección de la longitud de onda máxima de absorción de meloxicam al UV.

En este trabajo se ha empleado un espectrofotómetro Perkin Elmer, Lambda 2 para practicar un barrido de longitudes de onda en el intervalo de 200-471 nm. Para ello se ha preparado una disolución patrón de meloxicam en agua destilada de 20 µg/mL.

Se ha empleado meloxicam en forma de sal sódica (C₁₄H₁₂N₃O₄S₂Na, PM 373,4) suministrado por SIGMA. Es un polvo amarillento hidrosoluble y fotosensible. Se debe proteger del aire y almacenar de 2 a 8°C.

Además, se ha utilizado el Lambda 40 UV/VIS Spectrometer (Perkin Elmer Instruments) para, una vez establecida la longitud de onda de máxima absorción, medir las correspondientes absorbancias de la serie de disoluciones que nos permitirán construir las rectas de calibrado. Se han preparado diluciones (28, 26, 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 8, 6, 4 µg/mL) a partir de una patrón de 400 µg/mL.

Resultados y Discusión

El barrido llevado a cabo a la disolución de meloxicam de 20 µg/mL ha proporcionado valores adecuados de absorbancia comprendidos entre 0,1 y 1,5 para el intervalo de longitudes de onda estudiado (200-471nm).

El valor máximo de absorbancia (0,8074) se ha obtenido para 362 nm como se puede observar en la figura 1.

Para validar el método se han elaborado seis rectas de calibrado empleando el espectrofotómetro Lambda 40 (Perkin Elmer) Se han estudiado los parámetros de linealidad, exactitud y precisión en el intervalo de concentraciones comprendido entre 4 y 28 µg/mL. En la tabla 1 se representan las respuestas cromatográficas (AUC) obtenidas para cada concentración.

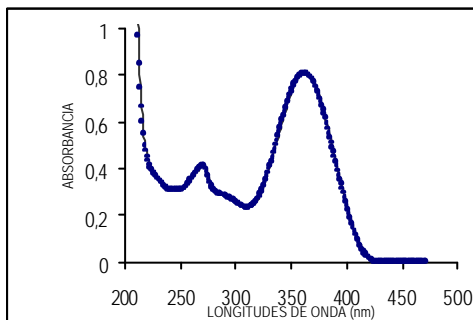


Figura 1. Barrido de longitudes de onda en el intervalo 200-471 nm para una disolución de meloxicam en agua destilada (20 µg/mL)

Tabla 1. Respuestas cromatográficas obtenidas para las distintas disoluciones en agua destilada.

Melox. (µg/mL)	Respuesta cromatográfica (AUC)					
	Recta1	Recta2	Recta3	Recta4	Recta5	Rect6
28	1,275	1,246	1,245	1,256	1,236	1,295
26	1,184	1,180	1,166	1,180	1,154	1,158
24	1,091	1,102	1,074	1,072	1,062	1,079
22	1,021	0,999	0,992	0,990	0,988	0,999
20	0,918	0,906	0,903	0,907	0,900	0,906
18	0,815	0,829	0,818	0,823	0,822	0,830
16	0,726	0,743	0,724	0,729	0,725	0,734
14	0,679	0,651	0,651	0,652	0,644	0,653
12	0,581	0,590	0,560	0,559	0,556	0,580
10	0,479	0,476	0,476	0,474	0,466	0,507
8	0,400	0,383	0,397	0,385	0,385	0,383
6	0,316	0,306	0,295	0,304	0,294	0,303
4	0,227	0,214	0,228	0,211	0,213	0,213

Para evaluar la linealidad de las rectas se realiza una interpretación estadística de la regresión

lineal, incluyendo el cálculo de los coeficientes de correlación, *r*, y de determinación, *r*².

La tabla 2 recoge las ecuaciones de las rectas de regresión y los correspondientes coeficientes.

Tabla 2. Rectas de calibrado de meloxicam en agua destilada

Recta	$y=bx+a$	<i>r</i>	<i>r</i> ²
1	$y=0,0431x+0,0513$	0,9994	0,9989
2	$y=0,043x+0,0451$	0,9995	0,9991
3	$Y=0,0423x+0,0488$	0,9998	0,9997
4	$y=0,043x+0,0389$	0,9998	0,9998
5	$y=0,0424x+0,0418$	0,9998	0,9998
6	$y=0,0431x+0,0446$	0,9990	0,9981

En el estudio de linealidad y sensibilidad de calibrado, también se tienen en cuenta los factores de respuesta (*f*) y su coeficiente de variación (*CV*). Estos valores se recogen en la tabla 3.

Tabla3. Factores de respuesta correspondientes a las distintas concentraciones de meloxicam de las seis rectas de calibrado

Melox. (µg/mL)	Factores de respuesta (<i>f</i>)					
	Recta1	Recta2	Recta3	Recta4	Recta5	Rect6
28	0,045	0,044	0,044	0,044	0,044	0,046
26	0,045	0,045	0,044	0,045	0,044	0,044
24	0,045	0,041	0,045	0,049	0,041	0,044
22	0,046	0,045	0,045	0,045	0,044	0,045
20	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
18	0,045	0,046	0,045	0,045	0,045	0,046
16	0,045	0,046	0,045	0,045	0,045	0,045
14	0,048	0,046	0,045	0,046	0,046	0,046
12	0,048	0,049	0,046	0,046	0,046	0,048
10	0,047	0,047	0,047	0,047	0,046	0,050
8	0,047	0,047	0,049	0,048	0,048	0,047
6	0,052	0,051	0,049	0,050	0,049	0,050
4	0,056	0,053	0,057	0,052	0,053	0,053

Afirmamos que el método es lineal y cumple la condición de proporcionalidad, ya que el valor del coeficiente de determinación es mayor de 0,99 y el coeficiente de variación de los factores de respuesta es menor del 5% en todas las rectas. Las rectas son estadísticamente iguales entre sí puesto que los valores de la pendiente y de la ordenada en el origen de cada una de ellas están comprendidos en estos límites.

Bibliografía

1. Turck, D., Busch, U. et al, Clin Drug Invest, 9: 270 (1995)
2. Dasandi, B., Shivaprakash, H. et al, "LC determination and pharmacokinetics of meloxicam" Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 28: 999 (2002)
3. Noble, S., Balfour, B.J. "Meloxicam" DRUGS, 3: 424 (1996)
4. Prouse, P.J., Bevis, B.J. et al, "Evaluation of the safety, tolerability and efficacy of meloxicam tablets in patients with osteoarthritis" Clin Ther, 18: 429 (1996)
5. Hawkey, C., Kahan, A. et al, "GI tolerability of meloxicam compared with diclofenac in osteoarthritis patients" Br J Rheumatol, 37(9): 937 (1998)
6. Pena, L. Gel dosage forma: theory, formulations and processing. Topical drug delivery formulations; 381. Marcel Dekker Inc. New York (1990)
7. Aiache, J.M. "New gelification method for vegetable oils I: cosmetic applications" Int J of Cosmet Sci, 14: 228 (1992)
8. Hassan, EM. "Spectrophotometric and fluorimetric methods for the determination of meloxicam in dosage forms" J Pharm Biomed Anal; 27(5):771 (2002)
9. Abd Elbary, A. "Reversed phase LC determination of meloxicam in human plasma and its pharmacokinetic applications" Anal Lett; 34(7): 1175 (2001)
10. Velpandian, T, Jaiswal, J. et al. "Development and validation of a new HPLC estimation method of meloxicam in biological samples" J Chromatogr, B: Biomed Appl.; 738 (2): 431 (2000)
11. Li, Y., Wuang, GF. "HPLC determination of meloxicam in human plasma" Yaowu Fenxi Zazhi; 21(1):33 (2001)

Autor de contacto:

María Muñoz de Benavides

mmunoz@ugr.es

Dpto de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Campus de Cartuja

Granada

Telf.:958243900