

CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS DE PIROXICAM MANIPULADAS EM FARMÁCIAS DO MUNICÍPIO DE ERECHIM (RS)

MARCELE GROLI ZARBIELLI¹
SANDRA MACEDO²
ANDREAS LOUREIRO MENDEZ².

1. Acadêmica do Curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões-URI, Campus de Erechim, RS.
2. Docente do Curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões-URI, Campus de Erechim, 99.700-000 Erechim, RS. Brasil.

Autor Responsável: A.L. Mendez. E-mail: aslmufgrs@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Apesar do avanço do conhecimento da anatomia, fisiopatologia e farmacologia da dor e da inflamação, os resultados do tratamento ainda não são satisfatórios. Isso ocorre, porque o emprego das diversas opções terapêuticas não é capaz de inibir o início e a manutenção do processo inflamatório sem riscos, custos ou efeitos colaterais. Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) são fármacos frequentemente utilizados para o alívio da dor, de intensidade leve a moderada. Atualmente, existem mais de 50 diferentes tipos de AINEs, com características farmacocinéticas e farmacodinâmicas individuais e eficácia clínica distinta (SILVA, 2002).

A possibilidade de adquirir medicamento de menor custo tem feito os consumidores procurarem as farmácias de manipulação, as quais se tornaram uma importante alternativa para a aquisição rotineira de medicamentos. Porém, apesar das inúmeras vantagens que o medicamento manipulado oferece em relação ao industrializado, são inúmeros os obstáculos que dificultam o crescimento do setor, sendo o maior deles a falta de credibilidade do produto manipulado pela suposta ausência de um rígido controle de qualidade (FERREIRA, 2000).

O piroxicam (Figura 1), 4-hidroxi-2-metil-N-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido, é o protótipo da classe dos agentes anti-inflamatórios não-esteróides identificados pelo sufixo oxicam. É um ácido enólico fraco caracterizado molecularmente por estrutura tipo carboxamídica N-heterocíclica (PARFIT, 1999).

Este fármaco é um inibidor não seletivo da enzima ciclooxigenase (COX) que, em altas concentrações, inibe também a migração e função dos leucócitos polimorfonu-

cleares, além de diminuir a produção de radicais de oxigênio (KATZUNG, 2003).

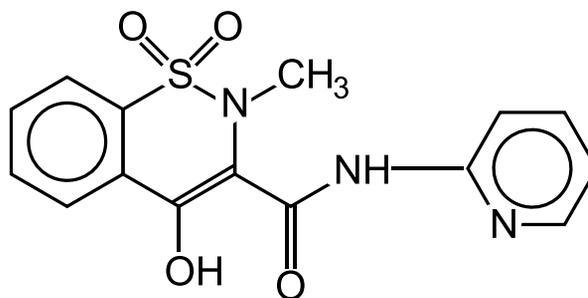


Figura 1. Estrutura Química do Piroxicam.

O piroxicam é utilizado principalmente no tratamento da artrite reumatóide e da osteoartrite em pacientes idosos (GAUDIANO, 2002). Constitui uma alternativa terapêutica para o tratamento da cefaléia e dismenorréia primárias, espondilite anquilosante, artrite gotosa aguda, inflamação não-reumática, e outros distúrbios músculo-esqueléticos agudos (DRUG INFORMATION, 2001).

O crescimento exacerbado do número de farmácias com atividades de manipulação, no Município de Erechim (RS), tem levado ao desenvolvimento de estudos voltados à análise dos produtos manipulados, de modo a permitir a obtenção de dados específicos sobre a qualidade dos medicamentos produzidos por estes estabelecimentos. Estes dados podem ser indicativos sobre a real segurança com que os produtos manipulados vêm sendo dispensados à população.

O piroxicam se destaca entre os anti-inflamatórios mais dispensados em farmácias de manipulação para a população idosa. Esta procura acentuada leva a uma preocupação constante na qualidade das cápsulas manipuladas, visto que nem todas as farmácias possuem estrutura adequada para desenvolvimento do controle de qualidade dos lotes produzidos. Ademais, a farmacotécnica empregada para a preparação dos medicamentos, principalmente os procedimentos de mistura da substância ativa e adjuvantes, constituiu uma etapa crítica, sendo necessário a análise de rotina do produto acabado, aliada ao emprego das Boas Práticas de Manipulação (BRASIL, 2000).

Segundo a Farmacopéia Americana (USP 28, 2005), a quantificação do piroxicam na forma farmacêutica cápsula deve ser efetuada por cromatografia líquida de alta eficiência. O elevado custo desta técnica, aliado à sua complexidade, acaba inviabilizando a reprodução deste método em farmácias de manipulação, fazendo-se necessário o uso de métodos alternativos de fácil execução, porém confiáveis.

Este estudo propõe desenvolver uma seqüência de testes qualitativos e quantitativos simples e eficientes para análise do piroxicam na forma farmacêutica cápsula, passíveis de uso rotineiro no controle de qualidade das farmácias de manipulação. A análise destes produtos possibilita ter indicativos da qualidade das atividades de manipulação no Município de Erechim (RS).

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras

Substância química de referência (SQR) do piroxicam, com teor de 99,12%, foi utilizada para o desenvolvimento do trabalho. Cápsulas de piroxicam 20mg foram adquiridas em três diferentes farmácias de manipulação do município de Erechim-RS, neste trabalho identificadas por Farmácia 1, Farmácia 2 e Farmácia 3. Complementarmente, cápsulas de piroxicam 20mg produzidas por Laboratório Industrial foram adquiridas comercialmente.

Análise qualitativa

Determinação do peso médio

O peso médio das cápsulas foi efetuado segundo preconizado pela Farmacopéia Brasileira (1988), através da pesagem individual de 20 unidades de cápsulas de piroxicam, seguida da determinação da variação percentual do conteúdo das cápsulas em relação à média.

Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

Inicialmente, preparou-se uma solução contendo 2 mg/mL de piroxicam SQR em cloreto de metileno. Paralelamente,

a partir das cápsulas manipuladas e industrializadas, foram preparadas soluções contendo 2 mg/mL de piroxicam no mesmo solvente. Aplicou-se 20 µL de cada solução em uma placa cromatográfica de sílica-gel GF²⁵⁴ 0,25mm. A eluição das substâncias foi realizada com uma mistura de clorofórmio:metanol (4:1) (USP 28, 2005). Para a revelação, utilizou-se uma solução de cloreto férrico 5% por aspersão.

Espectrofotometria na Região do Ultravioleta (UV)

A análise por espectrofotometria na região do ultravioleta foi efetuada utilizando as condições descritas por CASARIN (2002).

Para o preparo da solução de SQR, foram pesados exatamente 10 mg de piroxicam SQR e transferidos para balão volumétrico de 100 mL, o qual teve seu volume completado com hidróxido de sódio 0,1M. Uma alíquota de 10 mL foi transferida para balão volumétrico de 100 mL, e o volume completado com o mesmo solvente, obtendo-se uma solução a 10 µg/mL.

Para o preparo das soluções de piroxicam de amostra manipulada e industrializada, o equivalente a 10 mg de piroxicam exatamente pesados foram transferidos para balão volumétrico de 100 mL o qual teve seu volume completado com hidróxido de sódio 0,1M. Uma alíquota de 10 mL foi transferida para balão volumétrico de 100 mL, e o volume completado com o mesmo solvente, obtendo-se uma solução a 10 µg/mL.

As amostras foram analisadas na faixa de comprimento de onda de 200 a 400 nm, fazendo uso de hidróxido de sódio 0,1M como branco. A análise qualitativa envolveu a comparação dos espectros das amostras manipuladas e industrializadas com os espectros de SQR, de modo a permitir a identificação do piroxicam através da semelhança do perfil espectral.

Teste de dissolução *in vitro*

O teste de dissolução *in vitro* foi desempenhado nas condições descritas na Farmacopéia Britânica (THE BRITISH PHARMACOPOEIA, 2003). Como meio de dissolução foram empregados 900 mL de ácido clorídrico 0,1M. O dispositivo de cestas foi utilizado como aparato de dissolução, sendo que o ensaio em pregou 100 rpm por 45 minutos.

O teste foi aplicado nas três amostras manipuladas, fazendo uso de equipamento Dissolutor Modelo 299 (Nova Ética). Após o término da dissolução, uma alíquota de 10 mL foi transferida para balão volumétrico de 20 mL, obtendo-se uma concentração de 11,11 µg/mL. A quantificação das amostras dissolvidas foi efetuada por espectrofotometria na região do UV, em comprimento de onda de 242 nm, frente a uma solução de piroxicam SQR na concentração de 10 µg/mL.

Teste de desintegração

O teste foi realizado conforme descrito na Farmacopéia Brasileira (1988), avaliando-se a desintegração de 6 cápsulas em meio contendo água destilada a uma temperatura de 37°C. A análise foi realizada nas três amostras manipuladas e na amostra industrializada, em equipamento Desintegrador Modelo 301AC (Nova Ética).

Análise quantitativa

A análise quantitativa das amostras de piroxicam foi efetuada através do método por espectrofotometria na região do UV, descrito por CASARIN (2002).

Primeiramente, desenvolveu-se uma curva padrão para confirmação da linearidade do método na concentração de análise proposta. Foram exatamente pesados 20 mg de piroxicam SQR e adicionados em balão volumétrico de 200 mL, o qual teve seu volume completado com hidróxido de sódio 0,1M. A partir desta solução-mãe, foram preparadas soluções nas concentrações de 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; e 14,0 µg/mL. Este procedimento foi efetuado três vezes, resultando na obtenção de três curvas padrão. As soluções foram analisadas por espectrofotometria na região do UV em comprimento de onda de 354nm, fazendo uso de hidróxido de sódio 0,1 M como branco.

A determinação do teor das amostras manipuladas e industrializadas foi efetuada através da avaliação da precisão do método. A partir de um pool de cada amostra, pesou-se o equivalente a 20 mg de piroxicam, transferindo-se para balão volumétrico de 200 mL, o qual teve seu volume completado com hidróxido de sódio 0,1M. Transferiu-se uma alíquota de 10 mL para balão volumétrico de 100 mL, o qual teve seu volume completado com hidróxido de sódio 0,1M. As amostras foram analisadas por espectrofotometria na região do UV em comprimento de onda de 354nm, fazendo uso de hidróxido de sódio 0,1 M como branco. A análise do teor foi realizada em triplicata, em dois diferentes dias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise qualitativa

Determinação do peso médio

Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), a variação de peso aceitável para cápsulas de gelatina dura contendo dosagens inferiores a 300 mg é de $\pm 10\%$.

Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 1. É possível observar que as amostras analisadas encontram-se dentro dos limites de variação permitidos, demonstrando haver uniformidade de enchimento das cápsulas analisadas. O peso médio constitui uma ferramenta essencial para o controle de qualidade de rotina das farmácias de manipu-

lação, podendo indicar a ineficiência da técnica de manipulação empregada. A não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto, excluindo a necessidade de execução dos demais testes.

Tabela 1. Resultados da determinação do peso médio de cápsulas de piroxicam 20mg

Cápsulas	Peso médio* (g)	Variação máxima (%)
Industrializada	0,254	1,5748
Farmácia 1	0,114	6,1404
Farmácia 2	0,102	5,8824
Farmácia 3	0,215	5,5814

* este valor refere-se ao peso médio de 20 cápsulas.

Cromatografia em Camada Delgada

A CCD está presente em inúmeras monografias farmacopéicas, como um método de identificação de fármacos drogas na maioria das farmacopéias em todo o mundo.

As condições cromatográficas empregadas no presente estudo para análise do piroxicam apresentaram resultados satisfatórios. A partir da observação do cromatograma, foi possível observar que a migração do piroxicam presente nas amostras manipuladas e industrializadas é idêntica à migração do piroxicam SQR, com valores de Rf igual a 0,68, permitindo a comprovação da identidade do fármaco.

Espectrofotometria na Região do Ultravioleta

Os métodos espectrofotométricos são freqüentemente empregados em análises farmacêuticas. Sua fácil execução, aliada ao custo reduzido, propicia a utilização desta técnica no controle de qualidade de rotina de inúmeros produtos farmacêuticos. Além da determinação quantitativa, a comparação do perfil espectral permite identificar a substância em análise.

A Figura 2 ilustra os espectros de absorção no ultravioleta do piroxicam SQR e amostras manipuladas e industrializadas. Os espectros de absorção obtidos apresentam semelhança, indicando a presença do piroxicam nos produtos avaliados. É possível verificar um pico de absorção em comprimento de onda de 354 nm. O mesmo foi escolhido para realização das análises subsequentes de quantificação do fármaco.

Teste de Desintegração

A Farmacopéia Brasileira (1988) descreve as especificações para o teste de desintegração de cápsulas e comprimidos, preconizando que o tempo máximo permitido para a total desintegração é de 45 minutos.

Quanto a este parâmetro, todas as amostras cumpriram com as especificações oficiais. O tempo máximo para desintegração das cápsulas foi de 13 minutos para as amostras manipuladas e de 8 minutos para as cápsulas industrializadas.

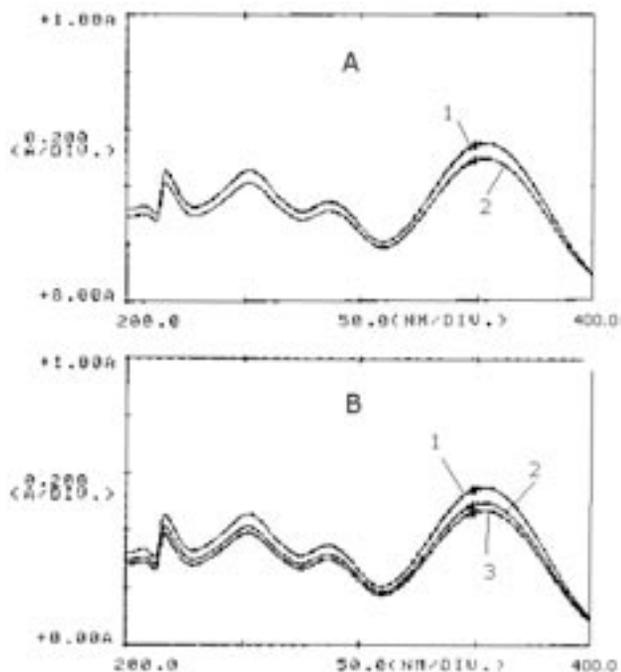


Figura 2. Espectro de absorção na região do UV do piroxicam SQR (A1), amostra industrializada (A2), amostra farmácia 1 (B1), amostra farmácia 2 (B2) e amostra farmácia 3 (B3), preparado em hidróxido de sódio 0,1M a concentração de 10 µg/mL.

Teste de dissolução *in vitro*

O processo de absorção de um fármaco pelo organismo ocorre somente quando este se encontra dissolvido nos fluidos orgânicos. Assim sendo, o estudo e a avaliação das características de dissolução são altamente relevantes, principalmente em estudos preliminares de biodisponibilidade (COMUNE, 1999).

Embora estudos correlativos *in vivo* sejam necessários para estabelecer qualquer correlação definitiva entre os resultados do teste de dissolução e a biodisponibilidade, o não cumprimento das especificações de dissolução *in vitro* pode resultar em uma inadequada biodisponibilidade.

A monografia do piroxicam cápsula presente na Farmacopéia Britânica (THE BRITISH PHARMACOPOEIA, 2003) especifica um limite de aceitação de 70% de dissolução do fármaco no meio, em um prazo de 45 minutos. A Tabela 2 ilustra os resultados de dissolução obtidos na análise do piroxicam em cápsulas. A partir dos testes, verificou-se conformidade às especificações para todas as amostras testadas, o que indica que as preparações podem apresentar biodisponibilidade adequada, ou seja, um comportamento *in vivo* apropriado.

Além da previsão do comportamento *in vivo*, o teste de dissolução pode auxiliar na escolha dos excipientes adequados à formulação. Resultados não conformes podem ser decorrentes da inobservância dos critérios relativos à

qualidade das matérias-primas empregadas ou à inadequada escolha dos excipientes da formulação.

Análise quantitativa

Curva padrão do piroxicam

A avaliação da linearidade de um método analítico é fundamental para a garantia de obtenção de resultados seguros e confiáveis na determinação do teor de fármacos em produtos farmacêuticos. Os resultados referentes ao desenvolvimento da curva padrão do piroxicam, na faixa de 6,0 a 14,0 µg/mL, por método espectrofotométrico na região do ultravioleta a 354 nm, estão descritos na Tabela 3. A escolha pelo desenvolvimento de três curvas padrão é justificada pela necessidade de que os resultados sejam representativos.

A Figura 3 ilustra um gráfico representativo da curva padrão do piroxicam. O coeficiente de correlação (*r*) obtido apresentou-se próximo à unidade, portanto indicativo de linearidade do ensaio nas concentrações estudadas. O coeficiente de correlação é definido como medida da intensidade ou do grau de associação entre as amostras analisadas. Logo, tem ênfase na predição do grau de dependência entre duas variáveis aleatórias.

Tabela 2. Resultados do teste de dissolução de cápsulas de piroxicam 20 mg. As amostras foram analisadas por espectrofotometria na região do UV em comprimento de onda de 242 nm.

Amostra	% Dissolução
Farmácia 1	93,8364
	90,3940
	92,4285
	99,4506
	95,9739
Farmácia 2	94,8408
	83,4406
	80,6833
	84,0158
	86,9774
Farmácia 3	96,5319
	96,6864
	82,1015
	84,7458
	85,2176
	89,5699
Farmácia 3	83,2775
	81,2087

A análise estatística através da ANOVA (análise de variância), comprovou a linearidade do método, já que foi verificada a existência de regressão linear (F calculado > F tabelado) e a ausência de desvio de linearidade (F calculado < F tabelado) ($p = 0,05$).

Tabela 3. Absorvâncias determinadas na obtenção da curva de calibração do piroxicam através do método espectrofotométrico na região do ultravioleta a 354 nm.

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Absorvância*	Média	CV%**
6,0	0,2671	0,2776	3,57
	0,2791		
	0,2868		
8,0	0,3597	0,3678	2,16
	0,3682		
	0,3756		
10,0	0,4476	0,4590	2,44
	0,4594		
	0,4700		
12,0	0,5315	0,5501	3,30
	0,5511		
	0,5678		
14,0	0,6232	0,6436	3,15
	0,6439		
	0,6637		

* cada valor se refere à média de três determinações de uma solução. Portanto foram preparadas três soluções para cada ponto da curva.

** CV% – coeficiente de variação percentual

Curva Padrão - Espectrofotometria na Região do UV

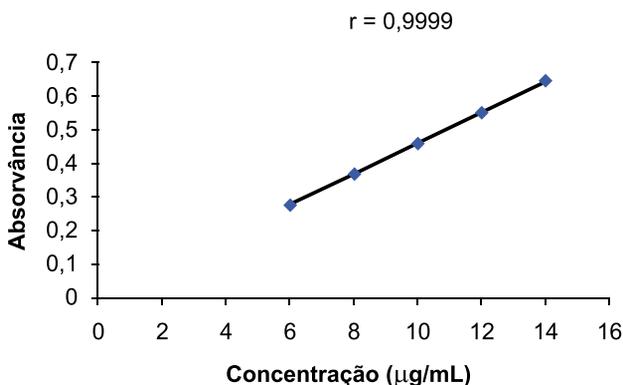


Figura 3. Representação gráfica da curva padrão do piroxicam obtida pelo método espectrofotométrico na região do ultravioleta a 354 nm.

Determinação do teor do piroxicam

O doseamento dos fármacos é de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que determina a quantidade de princípio ativo presente na formulação a ser administrada no organismo. Obviamente o efeito será dependente ainda da dissolução e da desintegração, parâmetros também avaliados no presente estudo.

Uma dose incorreta está diretamente relacionada ao aumento dos efeitos adversos, da toxicidade e ineficácia terapêutica. Efeitos relativos à sobre-dosagem ou sub-dosagem podem ser extremamente prejudiciais ao paciente, que já se encontra debilitado pela doença.

A determinação do teor das amostras em análise permite a avaliação concomitante da precisão do método espectrofotométrico, seja por análises no mesmo dia ou análises em diferentes dias. A Tabela 4 ilustra os valores referentes ao doseamento do piroxicam nas amostras manipuladas e industrializadas, analisadas na concentração de 10 $\mu\text{g/mL}$. Segundo a Farmacopéia Americana (USP 28, 2005), o teor de piroxicam em cápsulas deve estar compreendido entre 92,5 e 107,5%.

Os resultados obtidos demonstraram que as cápsulas da farmácia 1 e industrializadas cumprem as especificações de teor, indicando que os parâmetros de qualidade exigidos são cumpridos, o que aumenta a credibilidade do produto avaliado. Quanto às cápsulas de piroxicam da farmácia 2 e farmácia 3, o teor encontrado no primeiro dia de análise esteve abaixo do preconizado, mais especificamente 90,09 % e 89,41%, respectivamente. No segundo dia de análise, o teor encontrado, embora de acordo com as especificações, esteve bem próximo ao limite inferior (92,5%). Embora esta pequena variação não permita tirar conclusões definitivas, é possível prever uma maior necessidade de atenção na manipulação deste fármaco nas farmácias 2 e 3.

Os resultados de determinação quantitativa permitiram a observação da precisão do ensaio. Quanto à repetição (precisão intra-dia), as análises de todas as amostras mostraram-se adequadas, com CV% abaixo de 2,0%. Ao avaliar a precisão inter-dia (precisão intermediária), os valores de CV% encontrados para a farmácia 1, farmácia 2, farmácia 3 e industrializada, foram de 3,35%, 2,21%, 2,55% e 1,69%, respectivamente. Estes resultados indicam que o método espectrofotométrico utilizado neste estudo é preciso para análise do piroxicam em cápsulas.

De acordo com a Farmacopéia Americana (USP 28, 2005), a determinação do teor de piroxicam deve ser efetuada através do método por cromatografia líquida de alta eficiência. No presente estudo, a proposta foi avaliar quantitativamente o piroxicam por um método alternativo simples e de baixo custo, cuja eficiência é garantida quando desenvolvido e executado adequadamente.

Tabela 4. Resultados do doseamento de cápsulas de piroxicam manipuladas e industrializadas, analisadas na concentração de 10 µg/mL pelo método espectrofotométrico na região do ultravioleta a 354 nm.

Cápsulas	Análise	Amostras	Absorvância*	Teor* (%)	Teor Médio (%)	CV%**
Farmácia 1	Dia 1	A ₁	0,4922	99,66	100,05	0,47
		A ₂	0,4935	99,92		
		A ₃	0,4968	100,58		
	Dia 2	A ₁	0,5082	105,48	104,91	0,52
		A ₂	0,5052	104,87		
		A ₃	0,5028	104,38		
Farmácia 2	Dia 1	A ₁	0,4440	89,90	90,09	0,81
		A ₂	0,4419	89,47		
		A ₃	0,4489	90,90		
	Dia 2	A ₁	0,4477	92,92	92,95	0,47
		A ₂	0,4458	92,53		
		A ₃	0,4500	93,41		
Farmácia 3	Dia 1	A ₁	0,4432	89,74	89,41	1,10
		A ₂	0,4361	88,30		
		A ₃	0,4454	90,18		
	Dia 2	A ₁	0,4438	92,12	92,69	0,53
		A ₂	0,4479	92,99		
		A ₃	0,4479	92,98		
Industrializada	Dia 1	A ₁	0,4647	94,08	93,57	0,96
		A ₂	0,4649	94,12		
		A ₃	0,4570	92,53		
	Dia 2	A ₁	0,4666	96,85	95,84	0,91
		A ₂	0,4588	95,23		
		A ₃	0,4598	95,44		

* cada valor se refere à média de três determinações. ** CV% – coeficiente de variação percentual.

Embora não seja possível tirar conclusões definitivas a respeito da qualidade das cápsulas produzidas em farmácias de manipulação, os resultados deste trabalho indicam a necessidade de maior atenção nas atividades de manipulação, evitando a comercialização de produtos fora das especificações de qualidade. Deve-se, acima de tudo, garantir a reabilitação e o bem estar do paciente através do fornecimento de um medicamento qualitativamente e quantitativamente apropriado.

CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos no presente estudo, é possível concluir que os ensaios de determinação do peso médio, cromatografia em camada delgada, teste de desintegração, teste de dissolução e espectrofotometria na região

do ultravioleta permitem avaliar a qualidade do piroxicam em cápsulas produzidas em farmácias de manipulação. A eficácia dos ensaios desenvolvidos permite inferir que o controle de qualidade nestas farmácias pode ser executado através de testes qualitativos e quantitativos de rápida execução e com confiabilidade de resultados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Diário Oficial da União. Resolução da Diretoria Colegiada nº 33: Regulamento técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias. 2000.
- CASARIN, T. V. *Validação de Método Analítico por Espectrofotometria no Ultravioleta para Doseamento de Piroxicam nas Formas Farmacêuticas Comprimido e Cápsula*. 2002. 50f. Monografia (Departamento de Produção e Controle de Qualidade de Medicamentos). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.

- COMUNE, A. P. *Desenvolvimento de formulações de comprimidos de liberação convencional contendo piroxicam: avaliação das interações, estabilidade e da cinética de dissolução*. 1999. Dissertação de Mestrado (Faculdade de Ciências Farmacêuticas/ Departamento de Farmácia/ Área de Farmacotécnica). Universidade de São Paulo, 1999. 200 p.
- DRUG INFORMATION. *American Society of Health-System Pharmacists*. Bethesda (USA), 2001. 3720 p.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4. Ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- FERREIRA, A. O. *Guia Prático de Farmácia Magistral. Boas Práticas de Manipulação. Farmacotécnica. Aspectos Biofarmacêuticos. Controle de Qualidade*. Juiz de Fora: Ortopharma, 2000. 324 p.
- GAUDIANO, M. C.; VALVO, L.; BERTOCCHI, P.; MANNA, L. RP-HPLC Study of the Degradation of Diclofenac and Piroxicam in the Presence of Hydroxyl Radicals. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v.32, p. 151-158, 2002.
- KATZUNG, B. G. *Farmacologia Básica e Clínica*. 8. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2003. 1054p.
- PARFIT, K. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 32. Ed. Massachusetts (USA): Pharmaceutical Press, 1999. 2315 p.
- SILVA, P. *Farmacologia*. 6. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 1374 p.
- THE BRITISH PHARMACOPOEIA. CD-ROM. v. I e v. II. Monografias: Substâncias Medicinais e Farmacêuticas – Piroxicam; Monografias: Preparações Farmacêuticas: Monografias Específicas: Cápsulas de Piroxicam. 2003.
- USP 28. The United States Pharmacopeia. **The Official Compendia of Standards**. 2005.