



Estudo de controle de qualidade físico-químico de suspensões orais manipuladas de naproxeno sódico

Physical and chemical quality control of compounded naproxen sodium oral suspensions

Lílian Grace da Silva SOLON¹
Ana Isabel Maia de OLIVEIRA¹
Graziene Lopes de SOUZA¹
Luiz Alberto Lira SOARES²
Aurigena Antunes de ARAÚJO^{1,3}

RESUMO

Objetivo

Este trabalho objetivou realizar um estudo comparativo de controle de qualidade entre a suspensão de referência de naproxeno sódico, Flanax®, denominada R, e suspensões obtidas de seis farmácias de manipulação na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, denominadas A, B, C, D, E e F, com concentrações de 25mg/mL. Realizaram-se ensaios para determinação do teor, pH, homogeneidade, identificação, volume e características organolépticas.

Métodos

O método utilizado para o doseamento mostrou precisão, exatidão, linearidade e especificidade.

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia. Natal, RN, Brasil.

² Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia. Recife, PE, Brasil.

³ Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Biofísica e Farmacologia. Av. Senador Salgado Filho, s/n., Lagoa Nova, 59078-900, Natal, RN, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: AA Araújo. E-mail: <aurigena@ufmet.br>.

Apoio: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Resultados

As formulações obtidas nas farmácias B, C e E apresentaram teor abaixo das especificações farmacopeicas, enquanto a formulação F apresentou um teor acima do recomendado. Em relação ao pH, as suspensões C, E e F apresentaram valores fora das especificações. Quanto à homogeneidade, as amostras obtidas das farmácias C e E foram reprovadas. Observou-se que a maioria das amostras apresentou volume compatível ao rotulado, exceto a amostra C.

Conclusão

Os resultados indicaram a necessidade de uma maior fiscalização pelos órgãos competentes, de forma a garantir a segurança do paciente e a qualidade dos medicamentos produzidos pelas farmácias de manipulação.

Termos de indexação: Cromatografia líquida de alta pressão. Naproxeno. Preparações farmacêuticas.

ABSTRACT

Objective

This study aimed to compare the quality control between the reference naproxen sodium oral suspension, Flanax®, named R, and oral suspensions acquired from six compounding pharmacies in the city of Natal, Rio Grande do Norte, Brazil, named A, B, C, D, E and F, at concentrations of 25mg/mL.

Methods

Tests were done to confirm the identity and concentration of the active ingredient and determine the pH, homogeneity, volume and organoleptic characteristics of the oral suspensions. Quantification of the active ingredient showed precision, accuracy, linearity and specificity.

Results

The active ingredient concentrations were below the pharmacopeial specifications in samples B, C and E, and above in sample F. Moreover, the pH of samples C, E and F were outside the specification limits. Samples C and E were not sufficiently homogeneous. The volumes of most samples were in agreement with the volumes reported on the labels, except for sample C.

Conclusion

The results show that better surveillance by the relevant agencies is needed to ensure patient safety and the quality of compounded drugs.

Indexing terms: *Chromatography, high pressure liquid. Naproxen. Pharmaceutical preparations.*

INTRODUÇÃO

Naproxeno é um anti-inflamatório não-esteroidal, com atividade analgésica e antipirética, amplamente utilizado no tratamento de enfermidades reumáticas e processos inflamatórios¹⁻⁷. Este medicamento atua prevenindo a síntese das prostaglandinas e tromboxanos a partir do ácido araquidônico, por inibição da enzima Ciclo-Oxigenase

(COX). Corresponde quimicamente ao ácido (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalenoacético, e sua forma de sal é conhecida como (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalenoacético de sódio⁸ (Figura 1). Quando administrado oralmente, o naproxeno sódico passa rapidamente para a forma de naproxeno, depois é absorvido, e 99% se liga às proteínas plasmáticas⁹. Os metabólitos do naproxeno são excretados quase totalmente pela urina. Cerca de 30% do fármaco sofre

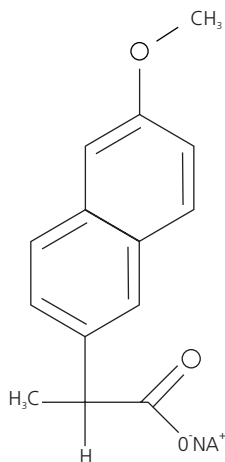


Figura 1. Fórmula estrutural do naproxeno sódico (ácido (+)-6-methoxi- α -metil-2-naftalenoacético, sal sódico).

6-desmetilação e a maior parte é excretada como glucoronídeo ou outro conjugado¹⁰. Cerca de 10% é excretado na forma inalterada, e menos de 3% do naproxeno e seus metabólitos são eliminados pelas fezes⁹. Efeitos no sistema gastrointestinal e sistema nervoso central, erupções cutâneas, icterícia, disfunção renal, ototoxicidade, angioedema, agranulocitose e trombocitopenia são complicações encontradas com o uso prolongado de naproxeno¹¹.

De acordo com a Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG)¹², o número de estabelecimentos de produtos manipulados é muito alto no Brasil. Em 2008, as vendas somaram R\$1,2 bilhões. O largo consumo destes medicamentos pela população brasileira levantou suspeita com relação à qualidade e à segurança destes produtos, desde que casos de toxicidade e morte foram relatados pela Agência Nacional de Vigilância em Saúde¹³. A suspensão manipulada de naproxeno sódico é altamente utilizada pelas crianças no Brasil¹². Os *Over-The-Counter* (OTC) são medicamentos seguros, mas, quando esses produtos são manipulados, há risco de variação na biodisponibilidade, devido a diferenças entre as formulações. Apesar de inspeções frequentes em farmácias de manipulação brasileiras, não há rigoroso controle de qualidade nos produtos manipulados acabados.

O objetivo deste estudo foi validar a metodologia analítica para a determinação de naproxeno em suspensões e realizar um estudo comparativo de controle de qualidade entre suspensões de referência de naproxeno sódico e as formulações manipuladas obtidas a partir de seis diferentes farmácias de manipulação de Natal (RN), a fim de avaliar a qualidade desses produtos manipulados.

MÉTODOS

A formulação de referência do naproxeno foi o Flanax[®] (25mg/mL), produzido pela Syntex S.A., México. As seis suspensões orais manipuladas de naproxeno sódico (A, B, C, D, E e F) foram obtidas a partir de seis diferentes farmácias de manipulação, em Natal (RN).

O material de referência naproxeno com uma pureza de 100,3% foi comprado a partir da DEG Importação de Produtos Químicos LTDA, Brasil. A acetonitrila para Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) foi obtida da JT Baker[®], o fosfato sódico monobásico mono-hidratado a partir da VETEC[®], Química Fina LTDA e as soluções tampões de pH 4.0 e 7.0 foram obtidas da QM[®] Reagents. Água Milli-Q - USA (*Millipore Corporation*, Bedford, Massachusetts) foi utilizada para preparar o tampão NaH₂PO₄.

As análises foram realizadas com um sistema de CLAE Varian ProStar (Varian, Estados Unidos), incluindo uma bomba quaternária (modelo ProStar 240), amostrador automático (modelo ProStar 410), detector de comprimento de onda variável de arranjo de fotodiodos (modelo ProStar 335), um compartimento de coluna com termostato e o *software Galaxie Chromatography Data System Varian*, versão 1.9.302.530.

O método foi validado de acordo com a Legislação Brasileira Resolução nº 899 de 29 de maio de 2003, na seção de "Validação de Métodos Analíticos" pela Agência Nacional de Vigilância em Saúde (Anvisa)¹⁴.

Para avaliar a linearidade das curvas de calibração, seis padrões de calibração contendo naproxeno

no em concentrações nominais de 5, 10, 20, 40, 80 e 100 µg/mL foram preparados por diluição da solução-mãe (50 mg/mL) na fase móvel. As curvas de calibração padrão foram construídas utilizando naproxeno padrão (área *versus* concentração nominal).

Os ensaios de precisão e exatidão foram avaliados mediante a determinação do Coeficiente de Variação (CV) das três soluções padrão de trabalho (concentrações de 5, 50 e 100 mg/mL) dentro da mesma análise (n=5, precisão intradia) e ao longo de uma série de análises (n=5, precisão interdias). Tanto a precisão intradia quanto a interdias foram calculadas de acordo com a seguinte fórmula:

$$CV\% = \left[\frac{\text{Desvio-padrão}}{\text{Média}} \right] \times 100$$

A exatidão relativa foi determinada calculando a exatidão por cento, por meio da equação:

$$\text{Exatidão \%} = \left[\frac{\text{Concentração média mensurada}}{\text{Concentração nominal}} \right] \times 100$$

A especificidade do método foi avaliada pela pureza do pico de naproxeno, obtendo-se cinco pontos de espectro por cromatografia líquida de alta eficiência com detector.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira¹⁵, foram descritos a cor e o odor das suspensões. Para serem aprovadas, elas devem ser macroscopicamente homogêneas e livres de partículas estranhas.

Os volumes das suspensões foram determinados em um recipiente e, em seguida, comparados com os volumes rotulados.

O pH dos produtos foi determinado em triplicata, usando-se um potenciômetro calibrado de acordo com a Farmacopeia dos Estados Unidos¹⁶, que declara que as suspensões de naproxeno devem ter um pH entre 2,2 e 3,7.

A solução padrão de naproxeno e as amostras das suspensões foram preparadas com uma con-

centração final de 50 mg/mL, usando-se a fase móvel como solvente. Este teste foi realizado utilizando as condições cromatográficas previamente validadas, tal como descrito anteriormente. A especificação para o conteúdo da suspensão de naproxeno é de 90% a 110% do rotulado, de acordo com a Farmacopeia dos Estados Unidos¹⁶.

Para a identificação das amostras de suspensão de naproxeno, foram comparados os tempos de retenção e os perfis dos picos no cromatograma.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método analítico mostrou linearidade, sendo o coeficiente de regressão (*r*) igual a 0,9998. A equação de regressão linear ponderada foi: $y=17,235x+10,132$. A faixa de linearidade foi adequada para o método de determinação do nível de naproxeno em amostras de suspensão.

A variação das precisões intradia e interdias para a menor concentração variou de 1,72% a 2,36%. Todos os resultados estavam dentro das especificações requeridas pela Legislação Brasileira de Métodos Analíticos, que recomenda que o desvio-padrão relativo seja inferior ou igual a cinco por cento ($CV \leq 5\%$). Para valores de exatidão intradia, foram encontrados 91,44%, 96,22% e 100,41% para baixas, médias e altas concentrações, respectivamente, que são apresentadas dentro dos limites prescritos pela Anvisa ($80\% \leq \text{exatidão} \leq 120\%$) (Tabela 1).

Tabela 1. Ensaios de precisão e exatidão intradia e interdias para soluções padrão de trabalho de naproxeno (n=5). Natal (RN), 2012.

Concentração nominal (µg/mL)	Concentração mensurada (µg/mL)	Precisão (CV%)	Exatidão (%)
<i>Interdias</i>			
5	4,57	1,72	91,44
50	48,11	2,43	96,22
100	100,41	0,80	100,4
<i>Intradia</i>			
5	4,71	2,36	94,15
50	46,76	1,86	93,52
100	99,22	0,72	99,22

Tabela 2. Descrição física e organoléptica de suspensões orais de naproxeno. Natal (RN), 2012.

Amostra	Cor	Aroma	Homogeneidade	Partículas estranhas
R	Amarela	Laranja	H	A
A	Branca	Menta	H	A
B	Amarela	Laranja	H	A
C	Branco	Menta	NH	A
D	Branco	Menta	H	A
E	Vermelho	Morango	NH	A
F	Branco	Menta	H	A

Nota: H: Homogênea; NH: Não Homogênea; A: Ausente de partículas estranhas.

No teste de pureza dos picos, os espectros obtidos a partir dos cinco pontos de naproxeno do cromatograma foram similares. Este fato assegura que o mesmo cromóforo foi analisado.

Nos testes de descrição física e organoléptica, as amostras foram avaliadas pelos parâmetros cor, odor, homogeneidade e pela presença de partículas estranhas. Os resultados estão detalhados na Tabela 2.

As amostras C e E foram reprovadas no teste de homogeneidade. Elas ficaram com aparência espumosa após a agitação, as partículas em suspensão não se distribuíram uniformemente e a sedimentação ocorreu após um curto período. A não homogeneidade das suspensões pode resultar em falha terapêutica, pois a dose não é administrada corretamente. No início do tratamento, o paciente pode estar recebendo uma dose mais baixa e, por conseguinte, receber uma dose elevada.

A Legislação Brasileira Lei nº 67/2007¹⁷, que fornece boas práticas de manipulação, recomenda que o volume de formas de dosagem líquidas não estéreis deve ser determinado antes do acondicionamento. Os volumes das suspensões foram determinados em uma proveta e depois comparados com os volumes rotulados. Em geral, não houve diferença significativa entre os volumes, exceto para a amostra C, que apresentou uma diferença de +5mL.

A análise do pH foi realizada de acordo com a Farmacopeia dos Estados Unidos, que estabelece o valor de pH entre 2,2 e 3,7 para suspensões orais

de naproxeno sódico. Três amostras exibiram valores de pH fora das especificações (Tabela 3). O pH é um dos mais importantes fatores na formulação, com uma significativa influência na solubilidade, estabilidade e absorção do fármaco¹. Um ponto que pode influenciar essas diferenças de pH pode ser a qualidade da água utilizada na preparação das suspensões¹⁸.

Na determinação de naproxeno nas suspensões, foi observado que somente as amostras R, A e D estavam dentro das especificações. Neste sentido, a amostra E apresentou conteúdo de 21,29%, que é considerado muito abaixo das especificações. Além disso, as amostras B e C ficaram também abaixo e a amostra F ficou acima das especificações (Tabela 3).

Tabela 3. Valores de conteúdo e pH encontrados nas suspensões manipuladas de naproxeno sódico (A, B, C, D, E e F) e na de Referência (R).

Amostra	pH (2,2 - 3,7)*		Conteúdo (90 - 110%)*		Resultado
	M	DP	M	DP	
R	3,10 ± 3,01		96,32 ± 0,69		DE
A	3,28 ± 1,57		97,59 ± 0,78		DE
B	2,72 ± 0,21		76,43 ± 1,45		FE
C	4,84 ± 0,89		82,59 ± 0,16		FE
D	2,96 ± 0,35		99,27 ± 0,76		DE
E	1,74 ± 3,15		21,29 ± 3,53		FE
F	4,38 ± 0,44		123,72 ± 1,09		FE

Nota: * Especificações da Farmacopeia dos Estados Unidos 30.

DE: Dentro das Especificações; FE: Fora das Especificações; M: Média; DP: Desvio-Padrão.

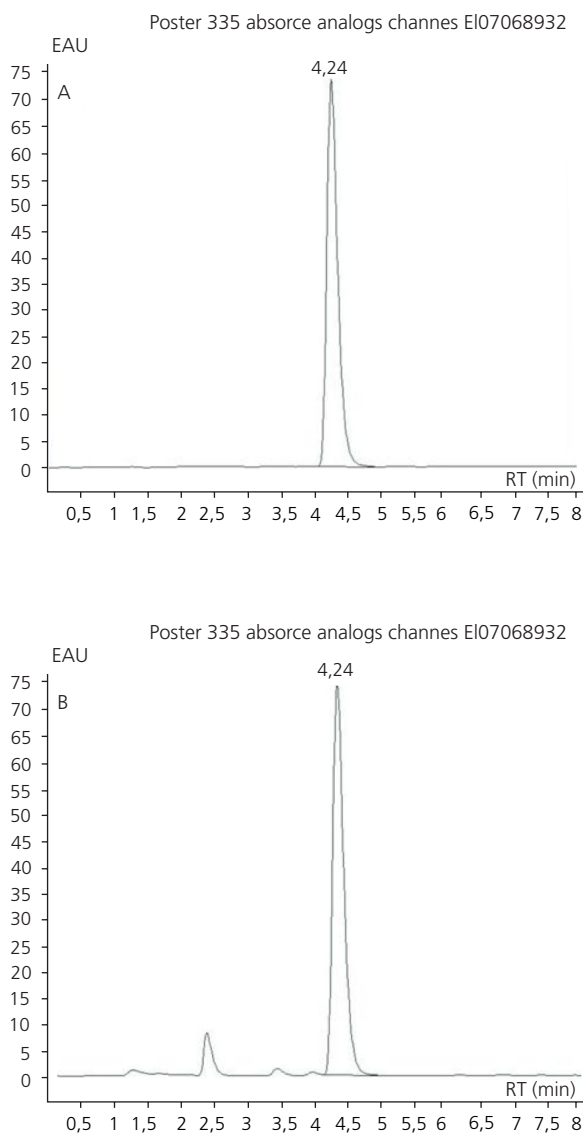


Figura 2. Cromatogramas da solução padrão de naproxeno, 50mg/mL (A), e da suspensão oral de referência de naproxeno, 50mg/mL (B), obtidos por cromatografia líquida de alta eficiência. Tempo de retenção de cerca de 4,24 minutos.

A determinação de substâncias ativas em medicamentos é considerada um dos mais importantes testes de controle de qualidade físico-químico, uma vez que permite o conhecimento da concentração real do fármaco, que está diretamente relacionado com a dose administrada e, conseqüentemente, com a resposta terapêutica. Assim, quando o conteúdo é abaixo do especificado, o paciente receberá uma dose subterapêutica, levando

ao fracasso do tratamento. Por outro lado, quando o conteúdo é acima das especificações, o paciente pode apresentar efeitos adversos graves, especialmente quando se trata de drogas com faixa terapêutica estreita¹¹.

Os cromatogramas do padrão de naproxeno e das suspensões apresentaram o mesmo perfil e os tempos de retenção foram próximos: 4,24 minutos para o padrão de naproxeno e 4,25 minutos para as suspensões (Figura 2). O cromatograma da suspensão de referência mostra o comportamento de todas as outras suspensões analisadas.

CONCLUSÃO

O método analítico usado para a determinação de naproxeno nas amostras de suspensões mostrou especificidade, linearidade, precisão e exatidão. No teste de descrição física e organoléptica, as amostras C e E foram reprovadas no teste de homogeneidade. Os valores de pH de três amostras testadas estavam fora das especificações (C, E e F). No teste de conteúdo, as amostras B, C e E mostraram baixos valores, e a amostra F mostrou um valor acima do especificado. Estes testes indicam a importância do controle de qualidade dos produtos manipulados e, também, a necessidade de uma inspeção rígida nas farmácias de manipulação brasileiras, a fim de assegurar a segurança do paciente e a qualidade destes produtos.

REFERÊNCIAS

1. Allen LJ. Quality-control analytical methods: Principles of pH. *J Pharm Comp.* 2003; 7(3):225.
2. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Naproxen up to date: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy and use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs.* 1979; 18(4):241-77.
3. Dearmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, *et al.* Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Ther.* 1995; 17(4):587-601.
4. Kapadia L. A study of naproxen sodium and ibuprofen in primary dysmenorrhea. *J Soc Occup Med.* 1987; 37(3):77-80.

5. Marta LC, Stefania T, Maria GS, Paola A, Luigia F, Gabriele M, *et al.* Human pharmacology of naproxen sodium. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 322(2):453-60.
 6. Powell AM, Chan WY. Differential effects of ibuprofen and naproxen sodium on menstrual prostaglandin release and on prostaglandin production in the rat uterine homogenate. *Prostaglandins Med.* 1984; 13(2):129-37.
 7. Siviero JG. Naproxen sodium suspension avaluation in the treatment of traumatismos and musculoskeletal disorders in children. *Radiochim Act.* 1985; 38(2): 286-90.
 8. Valentovic M. *xPharm: The comprehensive pharmacology reference.* Amsterdam: Elsevier; 2008.
 9. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacokinet.* 1997; 4(32):268-93.
 10. Boynton CS, Dick CF, Mayor GH. NSAID: An overview. *J Clin Pharmacol.* 1988; 28(6):512-7
 11. Aronson JK. *Meyler's side effects of drugs: The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions.* Oxford: Elsevier; 2006.
 12. Brasil. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais Anfarmag. Redação. São Paulo: Anfarmag [acesso 2010 fev 20]. Disponível em: <<http://www.anfarmag.org.br/integra.php?codigo=970>>.
 13. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fármacos manipulados têm sido consumidos cada vez mais. [acesso 2010 fev 20]. Brasília: Anvisa; [s.d]. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/farmacos.htm>>.
 14. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos [acesso 2009 jan 27]. Diário Oficial da União. 2003 2 jun. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/search.php>>.
 15. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 1988. Parte I, v.1 e 2.
 16. United States Pharmacopoeia Convention. United States Pharmacopoeia 30 - National formulary 25. 30th ed. Rockville: USP; 2007. v.3.
 17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 67, de 8 de outubro de 2007. Boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. [acesso 2010 fev 1]. Diário Oficial da União. 2007 9 out. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/search.php>>.
 18. Andrade FRO, Souza AA, Arantes MCB, Paula JR, Bara MTF. Análise microbiológica de matérias-primas e formulações farmacêuticas magistrais. *Rev Eletr Farm.* 2005; 2(2):38-44.
- Recebido em: 12/9/2012
Aprovado em: 5/11/2012

