

# Investigação da suspeita de desvio de qualidade em uma solução injetável de citrato de fentanila

Investigation of a quality deviation occurrence on a fentanyl citrate solution for injection

Recebido em: 21/05/2015

Aceito em: 19/07/2015

**Márcia LOMBARDO; Jaqueline Kalleian ESERIAN**

*Instituto Adolfo Lutz Avenida Doutor Arnaldo, 355, CEP 01246-900 Pacaembu  
São Paulo, SP, Brasil. E-mail: jkeserian@ial.sp.gov.br*

## ABSTRACT

Fentanyl is a pain reliever drug for hospital use mainly indicated as an anesthesia adjunct. Due to a complaint made by a hospital located in São Paulo, related to therapeutic failure of an injectable solution containing fentanyl citrate after use in anesthesia, samples of the product were collected for analysis by health services. The objective of this study was to perform physico-chemical tests on the samples, with priority to quantification and drug identification, using a high performance liquid chromatograph coupled with diode array detector. The two batches analyzed showed positive identification of fentanyl citrate and 97.30% of the drug content; these results were in accordance to recommended range by the product manufacturer. Thus, it was possible to exclude deviations in the drug content as the cause for therapeutic inefficacy, indicating the need for additional investigation and raising further discussion of the case.

**Keywords:** Analysis of Products; Fentanyl; Chromatography, Liquid; Dosage

## RESUMO

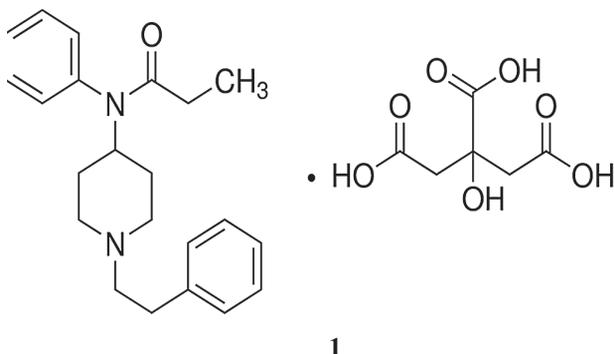
A fentanila é um fármaco analgésico de uso hospitalar indicado principalmente como componente da anestesia. Devido a uma queixa técnica de um hospital de São Paulo apontando a ineficácia terapêutica de uma solução injetável de citrato de fentanila após o uso na anestesia, amostras do produto foram coletadas pela Vigilância Sanitária para análise. O objetivo deste trabalho foi realizar ensaios físico-químicos nas amostras, com prioridade para identificação e teor do fármaco, utilizando um cromatógrafo líquido de alta eficiência equipado com detector de arranjo de diodos. Os dois lotes analisados apresentaram identificação positiva para citrato de fentanila e 97,30% do teor declarado do fármaco; resultados satisfatórios em relação ao especificado pelo fabricante do produto. Assim, foi possível excluir desvios no teor do fármaco como a causa da ineficácia terapêutica, indicando a necessidade de investigações complementares e levantando maiores discussões sobre o caso.

**Palavras chave:** análise fiscal de produtos; fentanila; cromatografia líquida; dosagem

## INTRODUÇÃO

A fentanila (1) é um analgésico narcótico da classe dos opioides sintéticos que se caracteriza pela elevada potência, ação rápida e curta duração, sendo cerca de 90 vezes mais potente que a morfina. Este fármaco é indicado como componente adjuvante da anestesia geral ou regional, ou ainda na dor grave, presente no período pós-operatório imediato (1,2). Além disso, pode ser utilizado como uma alternativa terapêutica em estágios dolorosos do câncer avançado, sendo este uso aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA, EUA) (3,4).

Após a notificação de um hospital de São Paulo quanto à ineficácia na anestesia de uma solução injetável de citrato de fentanila, amostras fiscais de dois lotes do produto apontados na queixa técnica e com suspeita de desvio da qualidade foram coletadas no local por autoridades sanitárias, e encaminhadas ao Laboratório Oficial, para investigação.



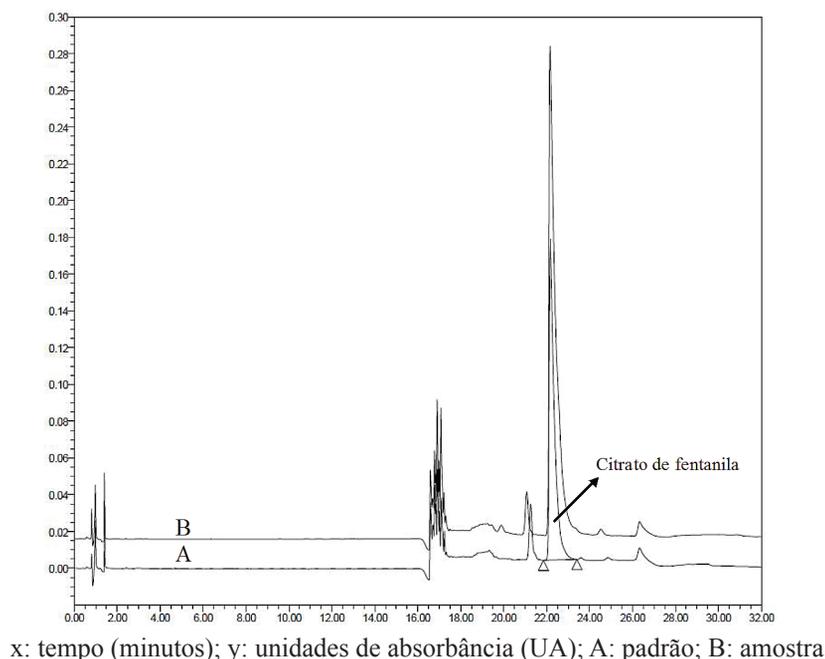
O objetivo deste trabalho foi verificar a conformidade do produto coletado, por meio de análises laboratoriais, com prioridade para identificação e teor do fármaco. Os ensaios foram realizados no Instituto Adolfo Lutz, Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de São Paulo.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O ensaio de aspecto foi realizado por inspeção visual das amostras e o pH foi analisado por método potenciométrico (6), utilizando eletrodo de vidro inteligente conectado a um titulador automático (Titrand 905<sup>®</sup>, Metrom, Herisau, Suíça) e controlado pelo software Tiamo<sup>®</sup> 2.3 (Metrom, Herisau, Suíça). A identificação e o teor do fármaco foram determinados de acordo com o método validado pelo fabricante do produto e otimizado no laboratório, utilizando um cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE) equipado com detector de arranjo de diodos (Waters, Milford, EUA).

Foram empregados os seguintes reagentes P.A.: cloreto de sódio (Synth, Diadema, Brasil), fosfato de sódio monobásico anidro e fosfato de sódio dibásico anidro (Vetec/Sigma-Aldrich, Duque de Caxias, Brasil). Acetonitrila grau HPLC (Puriss P.A.) foi adquirido da Vetec/Sigma-Aldrich (Duque de Caxias, Brasil). Todas as soluções foram preparadas com água desionizada (Elgastat Maxima, Velolia, Paris, França) e filtradas por membranas PVDF 0,45 µm (Merck Millipore, Darmstadt, Alemanha).

**Figura 1** – Perfil cromatográfico da solução injetável de citrato de fentanila em comparação com o padrão de referência.



Uma solução estoque de padrão de referência citrato de fentanila (United States Pharmacopoeia, Rockville, USA, lote L0G319, potência 99,30%) na concentração de 1000 µg/mL foi preparada em cloreto de sódio 0,90% (p/v). Diluições da solução estoque foram realizadas com o mesmo diluente, até a obtenção das concentrações 20, 40, 60, 80 e 100 µg/mL. As soluções injetáveis de citrato de fentanila 78,50 µg/mL (equivalente a 50 µg/mL de fentanila) foram analisadas sem diluição, em duplicata. Todas as soluções foram filtradas em membrana 0,45 µm para frascos âmbar.

As análises foram conduzidas em coluna analítica C18 4,60 x 150 mm; 5 µm (Waters Spherisorb® ODS2, Waters, Milford, EUA), a 33±2°C. Foi utilizada fase móvel filtrada e desaerada, composta de tampão fosfato 10 mM pH 8,0 (A) e acetonitrila (B). As análises cromatográficas foram realizadas em fluxo de 1,5 mL/minuto por 30 minutos, no seguinte gradiente (A:B): 76:24 por 15 min, 40:60 por 1 min, 35:65 por 9 min e 76:24 por 5 min, mantendo mais 2 min entre as injeções para reequilíbrio da coluna. Foi utilizado o volume de injeção de 75 µL e detecção em 215 nm.

A quantificação do fármaco foi feita pela integração dos picos do cromatograma, com auxílio de ferramenta estatística do software de controle e processamento de dados do cromatógrafo (Empower® 3.0, Waters, Milford, EUA). Os resultados foram analisados de acordo com o valor de referência contido na especificação do fabricante do produto, ou seja, 95 a 105% do teor de citrato de fentanila declarado no rótulo.

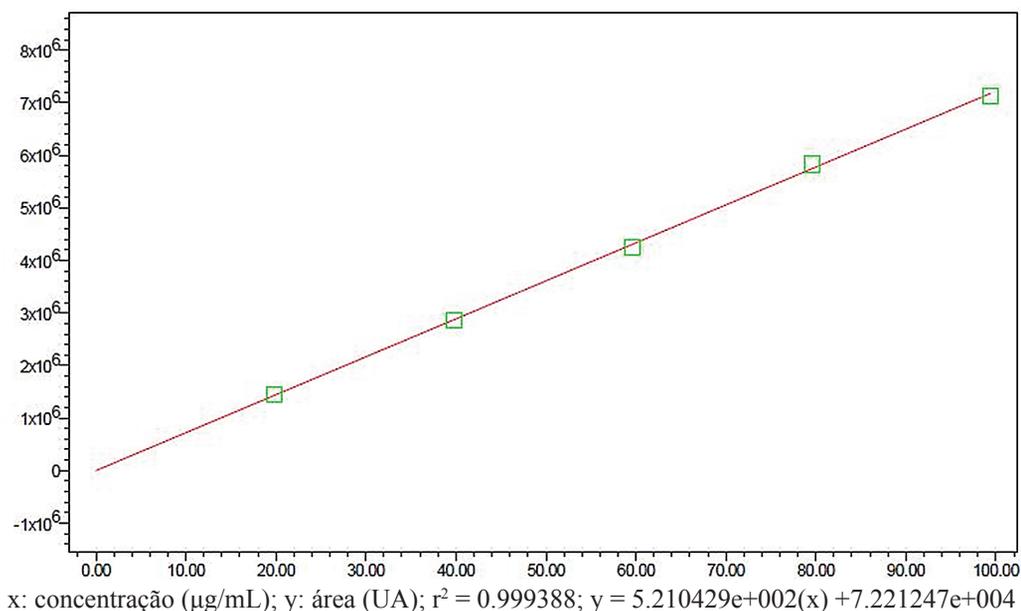
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As ampolas das amostras eram de vidro transparente e estavam devidamente acondicionadas na embalagem secundária, de acordo com a recomendação da bula. Estudos de estabilidade revelam que a fentanila é uma molécula lábil, principalmente quando em solução aquosa e sob exposição à luz (7-9). Portanto, é indicado que o produto seja mantido em temperatura ambiente e protegido da luz. Reações de degradação em medicamentos podem reduzir o teor do fármaco e ocasionar falhas terapêuticas; além disso, podem gerar impurezas associadas a efeitos adversos (10).

A amostra apresentou-se como uma solução límpida e incolor, isenta de partículas visíveis em suspensão, conforme a especificação do fabricante, e o pH dos lotes foram 4,84 e 4,50, dentro da faixa especificada (3,8 a 5,8).

O perfil cromatográfico apresentado na Figura 1 mostra resultado positivo para identificação do citrato de fentanila, com um pico correspondente ao padrão de referência, no tempo de retenção de aproximadamente 22 minutos; este resultado foi semelhante para as duplicatas dos dois lotes em análise. A curva de calibração do ensaio de teor apresentou coeficiente de correlação ( $r^2$ ) igual a 0,999388 (Figura 2). O teor de citrato de fentanila para ambos os lotes foi de 76,40 µg/mL (equivalente a 48,62 µg/mL de fentanila), ou seja, 97,30% do declarado, valor que se encontra dentro da faixa especificada pelo fabricante (95 a 105%).

**Figura 2** - Curva de calibração do citrato de fentanila



Visto que o teor do fármaco pode ser considerado um parâmetro diretamente relacionado à eficácia terapêutica, foi excluída a falta de qualidade do produto quanto a este aspecto como a causa da queixa apontada, pois não foi detectada insatisfatoriedade no teor dos lotes em questão. Entretanto, outros fatores devem ser averiguados, como as condições pontuais de armazenamento e uso. Alguns estudos demonstram que soluções de fentanila acondicionadas em seringas, bolsas e sistemas de analgesia controlada pelo paciente requerem precauções especiais a fim de manter a estabilidade do fármaco (11-13).

Embora não tenham sido realizados estudos para verificação de produtos de degradação nas amostras, é possível inferir que a formulação apresentou-se estável, uma vez que foram evidenciadas conformidades tanto no aspecto visual da solução quanto no teor do fármaco.

Além disso, a posologia da solução injetável de citrato de fentanila deve ser individualizada e depende de diversos fatores, como finalidade terapêutica (pré-medicação, componente de anestesia geral, anestésico geral, anestésico regional ou analgésico no pós-operatório); necessidade de ajuste de dose (baixa, moderada ou elevada); via de administração adequada (espinal, intramuscular ou endovenosa); peso corporal e idade do paciente.

Também é preciso considerar a técnica de preparo e de administração do medicamento, o uso concomitante com outros fármacos, o estado físico e a condição patológica do paciente. Segundo Herrero e cols. (2010), o aspecto mais importante da anestesiologia para o manuseio seguro do paciente é a administração correta de fármacos e, embora erros nesta área representem uma pequena porcentagem, o potencial de morbidades graves é elevado (14).

## CONCLUSÃO

Em relação aos ensaios realizados, as duas amostras apresentaram resultados comparáveis e satisfatórios, indicando tratar de produto dentro das especificações requeridas. Tais resultados contribuem com o direcionamento das ações de vigilância; neste caso, maiores investigações são necessárias, pois a eficácia terapêutica de medicamentos está relacionada à qualidade do produto, ao uso correto e à suscetibilidade individual do paciente

## REFERÊNCIAS

1. Sano T, Nishimura R, Kanazawa H, Igarashi E, Nagata Y, Mochizuki M, Sasaki N. Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 2006. 33(4):266-273. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2005.00266.x
2. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 2007.
3. Bornemann-Cimenti H, Wejbora M, Istvan SS, Sandner-Kiesling A. Fentanyl for the treatment of tumor-related breakthrough pain. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. 110(16):271-277.
4. Micromedex Solutions [Micromedex 2.0 Internet database]. Fentanyl citrate. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>> Acesso em 18 maio 2015.
5. The US Pharmacopoeia. 38th. ed. Rockville: The US Pharmacopoeial Convention. 2015.
6. BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. Brasília: Anvisa. 2010.
7. Lambropoulos J, Spanos GA, Lazaridis NV, Ingallinera TS, Rodriguez VK. Development and validation of an HPLC assay for fentanyl and related substances in fentanyl citrate injection. *USP. J Pharm Biomed Anal*, 1999. 20(4):705-716. DOI: 10.1016/S0731-7085(99)00077-1
8. Garg A, Solas DW, Takahashi LH, Cassella JV. Forced degradation of fentanyl: identification and analysis of impurities and degradants. *J Pharm Biomed Anal*, 2010. 53(3):325-334. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.04.004
9. Lihong Q, Cheng Z, Zuo G, Li S, Fan Q. Oxidative degradation of fentanyl in aqueous solutions of peroxides and hypochlorites. *Def Sci J*, 2011. 61(1):30-35.
10. Tønnesen, HH. Photostability of drugs and drug formulations. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press. 2004.
11. Donnelly RF. Chemical stability of fentanyl in polypropylene syringes and polyvinylchloride bags. *Int J Pharm Compd*, 2005. 9(6):482-483.
12. Chapalain-Pargade S, Laville I, Paci A, Chachaty E, Mercier L, Bourget P. Microbiological and physicochemical stability of fentanyl and sufentanil solutions for patient-controlled delivery systems. *J Pain Symptom Manage*, 2006. 32(1):90-97. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2006.01.006
13. McCluskey SV, Graner KK, Kemp J, Aloumanis V, Ben M, Kupiec T, Vu N. Stability of fentanyl 5 microg/mL diluted with 0.9% sodium chloride injection and stored in polypropylene syringes. *Am J Health Syst Pharm*, 2009. 66(9):860-863.
14. Herrero JLL, Reina C, Blasco L, Fernandez E, Plaza M, Mateo E. Erros farmacológicos na prática anestésica: quatro casos de morbidades não fatais. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010. 60(1):70-74.