

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FÁRMACIA

**APRIMORAMENTO DA ANÁLISE FARMACOPEICA POR CROMATOGRAFIA
LÍQUIDA DE CEFADROXILA EM INSUMO E EM CÁPSULAS DURAS
COMERCIAIS**

DÉBORA SEVERINO SEVERO

Porto Alegre, junho de 2012.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FÁRMACIA

**APRIMORAMENTO DA ANÁLISE FARMACOPEICA POR CROMATOGRAFIA
LÍQUIDA DE CEFADROXILA EM INSUMO E EM CÁPSULAS DURAS
COMERCIAIS**

DÉBORA SEVERINO SEVERO

Trabalho de Conclusão da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia

Orientadora: Profa. Dra. Nádia Maria Volpato

Coorientador: MSc. Vítor Todeschini

Porto Alegre, junho de 2012.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO	8
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	8
3.1. Cefadroxila	8
3.1.1. Descrição.....	10
3.1.2. Análise Quantitativa.....	11
3.2. Farmacopeia Brasileira.....	14
3.3. Cromatografia Líquida de alta eficiencia.....	15
3.4. Validação de métodos analíticos	16
4. MATERIAL E MÉTODOS	19
4.1. Material de referência, produtos farmacêuticos e reagentes	19
4.2. Equipamentos.....	19
4.3. Soluções.....	20
4.3.1. Preparação da solução estoque de CEFA SQR	20
4.3.2. Preparação das soluções amostra de CEFA SQR	20
4.3.3. Preparação da fase móvel.....	20
4.4. Condições Cromatográficas	20
4.5. Validação do Método.....	21
4.5.1. Especificidade.....	21
4.5.1.1. Degradação alcalina	21
4.5.1.2. Degradação ácida.....	22
4.5.1.3. Degradação oxidativa	22
4.5.1.4. Degradação por radiação	22
4.5.2. Linearidade.....	22
4.5.3. Precisão e exatidão	23
4.6. Análise dos produtos farmacêuticos.....	23
4.6.1. Preparo da solução amostra de CEFA das cápsulas	23
4.6.2. Preparo do placebo	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	25
5.1. Otimização do método cromatográfico	25
5.2. Validação do método	29
5.2.1. Especificidade.....	29
5.2.2. Linearidade.....	32
5.2.3. Precisão e Exatidão.....	32

5.3. Análise dos produtos farmacêuticos	34
6. CONCLUSÃO	36
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
8. ANEXOS	40

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ACN - Acetonitrila

CEFA - Cefadroxila

CFB - Comissão da Farmacopeia Brasileira

CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

DAD - Detector de Arranjo de Fotodiodos

DCB - Denominações Comuns Brasileiras

DPR - Desvio Padrão Relativo

HPLC - High-performance liquid chromatography

ICH - *International Conference on Harmonization*

INCQS - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

r - Coeficiente de Correlação

SQR - Substância Química de Referência

USP - *United States Pharmacopoeia*

UV - Ultravioleta

RESUMO

A cefadroxila (CEFA) é um antibiótico cefalosporínico semi-sintético da primeira geração de administração oral. Atua no tratamento de infecções bacterianas como: bronquite, amigdalite, infecções da pele e de ouvido, gonorreia e infecções do trato urinário. A Farmacopéia Brasileira (2010) preconiza o doseamento da CEFA por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm, coluna C18 tradicional longa (250 mm x 4,6 mm, 5,0 μ m) à temperatura ambiente e vazão de fase móvel 1,5 mL/minuto, sendo recomendada mistura de tampão fosfato de potássio monobásico (50 mM, pH 5,0) e acetonitrila (96:4; v/v). Amostra e padrão são preparados na concentração de 1,0 mg/mL, considerada elevada, e o volume de injeção é de 10 μ L. Assim, o objetivo deste trabalho foi otimizar a análise farmacopeica por CLAE de CEFA insumo e avaliar sua aplicabilidade em cápsulas duras comerciais. Para isso, diversas condições foram testadas e a metodologia que se mostrou mais rápida, simples e reprodutível, com bons indicadores de adequabilidade do sistema cromatográfico foi utilizando uma coluna BDS Hypersil[®] C18 (100 mm x 4,6 mm, 5,0 μ m) à temperatura de 30°C, com fase móvel tampão fosfato de potássio (20 mM; pH 3,5) e metanol (94:06; v/v), a uma vazão de 1,0 mL/min e as amostras foram preparadas na concentração de 0,05 mg/mL. O método desenvolvido foi validado e apresentou especificidade frente a diversas condições de estresse a que a CEFA foi submetida, linearidade na faixa de concentração de 1,0 - 150 μ g/mL, um coeficiente de correlação (r) igual a 1,0000 ($y = 21046x + 1692$), precisão (DPR = 0,92%) e exatidão, sendo também, adequado para o controle de qualidade de rotina de produtos comerciais de CEFA, sob forma de cápsulas gelatinosas duras.

1. INTRODUÇÃO

A preocupação relativa à qualidade, quando associada à atividade produtiva, foi sempre aspecto inerente ao ser humano, que busca aperfeiçoar, desenvolver e superar limites, a fim de atender aos anseios da sociedade como consumidora. O controle de qualidade de medicamentos é a área das Ciências Farmacêuticas responsável pela avaliação de todos os parâmetros de um produto quanto ao enquadramento aos limites pré-estabelecidos. Para se produzir com qualidade, mede-se simultaneamente o quanto se conseguiu no planejamento do produto, captar a necessidade real do usuário, e a qualidade de conformidade, obtida no decorrer da atividade produtiva. Para isso, se faz necessário o desenvolvimento de metodologias analíticas adequadas para controle de qualidade de fármacos, no estudo da estabilidade de formulações, na análise de produtos de degradação e na padronização de procedimentos de produção.

O desenvolvimento de métodos analíticos qualitativos e quantitativos para o controle de qualidade dos produtos farmacêuticos deve ser realizado a partir de um bom planejamento (WATSON, 2005). Precisão e confiabilidade dos resultados analíticos são fundamentais para garantir qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos (ERMER, 2001), neste sentido, a validação de um método analítico é um requerimento básico nas atividades exercidas no setor de controle de qualidade.

A cefadroxila (CEFA) é um antibiótico cefalosporínico semi-sintético da primeira geração de administração oral (SHARIF *et al.*, 2010). Seu espectro antimicrobiano inclui importantes patógenos Gram-positivos e Gram-negativos (KIM *et al.*, 2000). Atua no tratamento de infecções bacterianas como: bronquite, amigdalite, infecções da pele e de ouvido, gonorreia e infecções do trato urinário (SHARIF *et al.*, 2010).

Considerando que as infecções provocadas por microrganismos suscetíveis a CEFA, como por exemplo, faringites, amigdalite, infecções urinárias, respiratórias e da pele são doenças infecciosas que atingem grande parte da população e devido à importância clínica e econômica que os antibióticos possuem, o desenvolvimento de métodos que possam aperfeiçoar o controle da qualidade destes medicamentos é

fundamental. Pretende-se, através deste trabalho, otimizar e validar método cromatográfico para determinação de CEFA em diferentes produtos farmacêuticos, buscando-se condições analíticas menos drásticas em relação ao equipamento e o meio ambiente. Desta forma, objetiva-se colaborar com o controle de qualidade da CEFA, de modo a garantir segurança e eficácia aos pacientes usuários deste medicamento.

2. OBJETIVOS

Otimização e validação de método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para avaliação de CEFA em insumo, bem como avaliar sua aplicabilidade em cápsulas duras comerciais.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Cefadroxila

As cefalosporinas pertencem ao grupo dos antibióticos β -lactâmicos, como as penicilinas. O principal núcleo deste grupo é o ácido 7-amino cefalosporânico, que é obtido a partir de cefalosporina C, que é produzida pelo fungo *Cephalosporium acremonium*. As cefalosporinas que são utilizados para fins terapêuticos são produtos semi-sintéticos. Eles são divididos em quatro gerações (Tabela 1), com base aproximadamente no momento da sua descoberta e às suas propriedades antimicrobianas. Em geral, a progressão da primeira para a quarta geração está associada com um alargamento do espectro de bactérias Gram-negativas, alguma redução na atividade contra organismos Gram-positivos e maior resistência a β -lactamases (BOSCH *et al.*, 2008).

Tabela 1. Classificação das cefalosporinas.

Geração	Componentes
Primeira	cefadroxila, cefalexina, cefalotina, cefazolina
Segunda	cefaclor, cefuroxima, cefoxitina
Terceira	ceftriaxona, ceftazidima
Quarta	cefepima, cefpiroma

FONTE: BOSCH *et al.*, 2008

Os antibióticos β -lactâmicos atuam inibindo a síntese de componentes essenciais da parede celular bacteriana (DEVALIYA E JAIN, 2009). São provavelmente a classe mais utilizada de medicamentos para tratar infecções do trato respiratório, urinário, na pele, em tecidos moles e prostatite (BOSCH *et al.*, 2008).

A CEFA (Figura 1) é um antibiótico cefalosporínico semi-sintético da primeira geração de administração oral (SHARIF *et al.*, 2010). É um antibiótico bactericida, de largo espectro, eficaz em infecções bacterianas Gram-positiva e Gram-negativa, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus piogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Proteus mirabilis* (BOSCH *et al.*, 2008). Atua no tratamento de injecções bacterianas como: bronquite, amigdalite, infecções da pele e de ouvido, gonorreia e infecções do tracto urinário (SHARIF *et al.*, 2010).

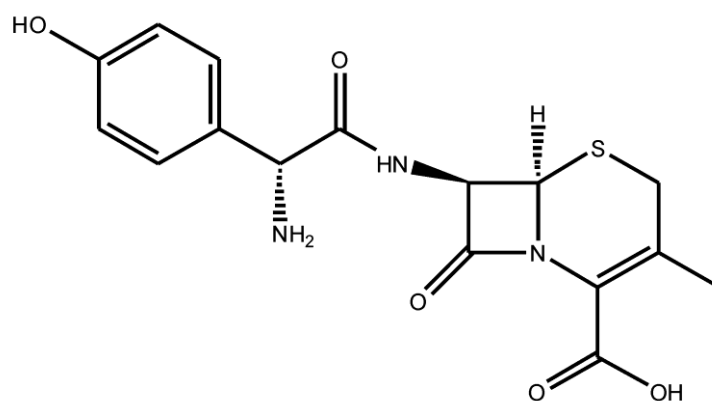


Figura 1. Estrutura química da CEFA.

É um medicamento de administração oral que é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, a presença de alimento parece não interferir na sua absorção. Sua ligação a proteínas é baixa (15 - 20%). Distribui-se na maioria dos tecidos e fluidos orgânicos, tendo biodisponibilidade de 95%, não sofre biotransformação e atravessa a barreira placentária. Possui meia vida de 1,2 - 1,5 horas quando administrado a pacientes com função renal normal, quando administrado a pacientes com função renal prejudicada este tempo aumenta para 20 - 25 horas. É excretado principalmente (93%) pela urina, por filtração glomerular e secreção tubular (GUANABARA, 2001; DRUG INFORMATION, 2006).

Comercialmente, o fármaco é encontrado no mercado brasileiro na forma de cápsulas contendo 500 mg de CEFA (monoidratada), comprimido revestido com 1,0 g e pó para suspensão oral com 250 mg/5mL e 500 mg/5mL. As doses usuais são de 1,0 – 2,0 g por dia para pacientes adultos e de 30,0 mg/Kg por dia para crianças.

3.1.1. Descrição

De acordo com a literatura pesquisada (THE MERCK INDEX, 2001; DRUG INFORMATION, 2006; USP 35, 2012), a CEFA apresenta-se como pó cristalino branco ou branco-amarelado;

- Nome químico: Ácido (6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetil] amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico;
- Fórmula molecular: C₁₆H₁₇N₃O₅S. H₂O
- Massa molecular: 381,40 (CEFA monoidratada);
- Composição elementar: C 50,39%, H 5,02%, N 11,02%, O 25,17% e S 8,41%;
- Solubilidade: é solúvel em água e pouco solúvel em álcool;
- Rotação Especifica: entre +165,0° e +178,0°;
- pH: entre 4,0 e 6,0;
- Água: entre 4,2 e 6,0%.

3.1.2. Análise quantitativa

A Farmacopeia Brasileira (2010) preconiza a CLAE para o doseamento da CEFA, utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm, coluna C18 (5,0 µm) com 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, à temperatura ambiente e vazão da fase móvel de 1,5 mL/minuto. Como fase móvel, é utilizado mistura de tampão fosfato de potássio monobásico (0,05 M, pH 5,0) e acetonitrila nas proporções de 96:4 (v/v). Amostra e padrão são preparados na concentração de 1,0 mg/mL e o volume de injeção é de 10 µL.

Os procedimentos descritos em monografias farmacopeicas internacionais, como USP (2011), Britânica (2011) e Japonesa (2006), apresentam poucas variações com relação às citadas acima. No Quadro 1, encontram-se resumidas as metodologias disponíveis em diferentes farmacopeias.

Quadro 1. Relação dos métodos farmacopeicos utilizados na determinação do teor de CEFA.

Farmacopeia	Brasileira	USP	Britânica	Japonesa
Coluna	C18 (4,6 mm x 25,0 cm, 5 µm)	C18 (4,0 mm x 25,0 cm)	C18 (4,6 mm x 25,0 cm, 5 µm)	C18 (4,6 mm x 25,0 cm, 5 µm)
Fase móvel	Tampão fosfato de potássio 50 mM pH 5,0:ACN (96:4, v/v)	Tampão fosfato de potássio 50 mM pH 5,0:ACN (96:4, v/v)	Tampão fosfato de potássio :ACN (96:4, v/v)	Tampão fosfato de potássio :MEOH (17:3)
Vazão	1,5 mL/min	1,5 mL/min	1,0 mL/min	Ajustável (tempo retenção 5 min)
Comprimento de onda	230 nm	230nm	254 nm	262nm
Volume de injeção	10 µL	10 µL	20 µL	10 µL
Temperatura	–	–	–	40°C

Os trabalhos presentes na literatura relatam uma grande variedade de métodos analíticos para a determinação de CEFA na forma pura, em preparações farmacêuticas e em fluidos biológicos. Estes métodos envolvem principalmente espectrofotometria, espectrofotometria de absorção atômica, fluorometria, de quimiluminescência, polarografia, eletroforese capilar e CLAE (BOSCH *et al.*, 2008).

No que se refere à CLAE, diversas metodologias têm sido relatadas para a análise de CEFA, quer seja com estudos da matéria-prima, da forma farmacêutica (NAHATA e JACKSON, 1990; SAMANIDOU *et al.*, 2003) ou com fluidos biológicos (LINDGREN, 1987; NAHATA e JACKSON, 1990; SNIPPE *et al.*, 1994; SAMANIDOU *et al.*, 2003; PEI *et al.*, 2011). Um bom trabalho de revisão sobre as técnicas foi apresentado por BOSCH e colaboradores (2008), onde são citadas vinte e duas referências científicas de determinação de CEFA utilizando CLAE.

Um estudo foi realizado para determinação de CEFA em urina, usando o paracetamol como padrão interno. Foi utilizada uma coluna C8 de fase reversa, com uma fase móvel composta de tampão fosfato (pH 5) e acetonitrila (95:5 v/v), vazão de 2 mL/min com detecção em ultravioleta a 280 nm. A análise de cada amostra levou 6 min. Este método foi aplicado na determinação da biodisponibilidade de CEFA após a administração oral por oito voluntários, de dose única, de duas marcas de cápsulas disponíveis comercialmente (ESHRA *et al.*, 1993).

Outros trabalhos foram relatados para produtos farmacêuticos: HSU e colaboradores (1992) que desenvolveram um método com coluna C18 de fase reversa com dimetilftalato como padrão interno, foi utilizada fase móvel composta por tampão fosfato (pH 4,5) e acetonitrila (60: 40 v/v), com detecção em UV a 254 nm. HENDRIX e colaboradores (1993) descrevem um estudo comparativo de dois métodos de CLAE, em formas farmacêuticas. O primeiro método, prescrito na Farmacopeia Europeia, utiliza uma coluna C18 e outro utiliza poli (estireno-divinilbenzeno).

EL-GINDY e colaboradores (2000) apresentaram dois métodos para determinação de cefuroxima e CEFA em urina humana, usando espectrofotometria com primeira derivada e CLAE. Utilizaram uma coluna LiChrospher 100 RP-18 (5 µm) à temperatura ambiente para cefuroxima e a 35°C para CEFA, as fases móveis foram água-acetonitrila-ácido acético (85:15:0.1 v/v) e vazão de 1,5 mL/min para a cefuroxima e tampão fosfato de potássio 0,02 M (pH 3) e acetonitrila (95:5 v/v) com vazão de 2 mL/min para CEFA. A detecção no UV foi realizada no comprimento de onda de 275 e 260 nm para a cefuroxima e CEFA, respectivamente.

DEVALIYA E JAIN (2009) desenvolveram e validaram metodologia de CLAE para a quantificação de CEFA em comprimidos. A coluna utilizada foi uma Hypersil ODS (4,6 x 250 mm, 5 µm), modo isocrático, com fase móvel composta por tampão fosfato (pH 5,0) e acetonitrila (96:4), a vazão foi de 1,0 mL/min e a detecção foi realizada a 254 nm, o tempo de retenção para a CEFA, neste método, foi de 8,1 min.

SHARIF e colaboradores (2010) determinaram simultaneamente clavulanato de potássio e CEFA em comprimidos preparados sinteticamente. A separação

cromatográfica foi realizada numa coluna C18 usando tampão fosfato de potássio 0,05 M (pH 5,0) e acetonitria na proporção de 94: 06 (v/v), vazão de 1,0 mL/min e detecção a 225 nm.

3.2. Farmacopeia Brasileira

A Farmacopeia Brasileira é o Código Oficial Farmacêutico do País, onde se estabelecem, dentre outras coisas, os requisitos mínimos de qualidade para fármacos, insumos, drogas vegetais, medicamentos e produtos para a saúde, e assim apoiar as ações de vigilância sanitária e induzir o desenvolvimento científico e tecnológico nacional (http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/saiba_mais.htm).

Obra de um único autor (farmacêutico e professor de Farmácia Rodolpho Albino Dias da Silva), a primeira edição da Farmacopeia Brasileira foi oficializada em 1929 e equiparava-se às Farmacopeias dos países tecnologicamente desenvolvidos, além de conter descrições de mais de 200 plantas medicinais, a maioria delas de origem brasileira. A segunda edição foi publicada em 1959, a terceira em 1976 e a quarta em 1988 (atualizada por vários fascículos até 2005). Até 2010 as quatro edições continuavam em vigor. Em dezembro de 2010, o lançamento da quinta edição revogou todas as edições anteriores, buscando atualização e revisão de grande parte das monografias publicadas até então, bem como dos métodos gerais. Algumas monografias foram suprimidas (http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/saiba_mais.htm).

Sua elaboração ocorre através de projetos de pesquisa, em parceria com universidades credenciadas. Cabe a Comissão da Farmacopeia Brasileira (CFB), que é nomeada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), homologar os trabalhos desenvolvidos. A publicação se dá por meio de RDC, que oficializa a Farmacopeia para uso no território brasileiro. A publicação, a revisão e a atualização são funções da ANVISA (http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/saiba_mais.htm).

Além da elaboração e atualização de métodos e monografias do compêndio oficial, a farmacopeia se dedica também à produção e certificação de substâncias químicas de referência (SQR) e padrões, elaboração de formulários nacionais, apoio e incentivo à formação e aperfeiçoamento de recursos humanos na área de controle de qualidade, apoio à pesquisa científica e tecnológica e aprovação e publicação das Denominações Comuns Brasileiras (DCB) (http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/saiba_mais.htm).

3.3. Cromatografia líquida de alta eficiência

A cromatografia líquida de alta eficiência é o método mais comumente utilizado na análise farmacêutica. A combinação desta técnica com diferentes detectores fornece um método preciso e exato para análise quantitativa dos produtos farmacêuticos (WATSON, 2005).

Para as análises utiliza-se da separação fundamentada na distribuição dos componentes de uma mistura entre duas fases imiscíveis, a fase móvel, líquida, e a fase estacionária sólida, contida em uma coluna cilíndrica. As separações são alcançadas por partição, adsorção, troca iônica e exclusão por tamanho ou interações estereoquímicas, dependendo do tipo de fase estacionária utilizada. Para a maioria das análises farmacêuticas, a separação é alcançada por partição dos componentes, presentes na solução a ser analisada, entre a fase móvel e estacionária (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Sistemas que consistem de fases estacionárias polares e fases móveis apolares são definidos como cromatografia em fase normal, enquanto o oposto é denominado de cromatografia em fase reversa. A afinidade de uma substância pela fase estacionária e, conseqüentemente, seu tempo de retenção na coluna, é controlado pela polaridade da fase móvel (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A composição da fase móvel tem influência significativa no desempenho cromatográfico e na separação das substâncias presentes na solução a ser analisada. Para uma análise quantitativa precisa, reagentes de elevado grau de pureza ou solventes orgânicos de pureza cromatográfica devem ser utilizados. O detector deve apresentar uma ampla faixa de atuação e as substâncias a serem

analisadas devem estar separadas de qualquer interferente. A faixa linear para uma substância é aquela na qual a resposta do detector é diretamente proporcional à sua concentração (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A especificação das condições cromatográficas de análise em uma monografia, não impede que sejam realizadas modificações no procedimento estabelecido. Ajustes nas condições de trabalho, de forma a atingir os parâmetros de adequabilidade do sistema, podem ser necessários (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A CLAE é o método quantitativo que apresentou maior desenvolvimento nos últimos anos, principalmente em relação às inovações em colunas e softwares de tratamento de dados e controle de sistema. Por essa razão, é o método de escolha da indústria farmacêutica para a realização do controle de qualidade de seus produtos e o método mais preconizado pelos Códigos Oficiais (WATSON, 2005).

3.4. Validação de métodos analíticos

A validação de um método analítico é o processo pelo qual se demonstra, através de estudos experimentais, se os parâmetros de desempenho analítico do método contemplam as exigências para a finalidade pretendida, assegurando a confiabilidade dos resultados (BRASIL, 2003, ICH, 2005; USP 34, 2011). Visando garantir qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos (ERMER, 2001). Para tanto, deve apresentar especificidade, linearidade, intervalo, precisão, sensibilidade, limite de quantificação e exatidão adequadas à análise. (BRASIL, 2003, ICH, 2005; USP 34, 2011).

Entretanto, conforme a *International Conference on Harmonization* (ICH, 2005) e a *United States Pharmacopoeia* (USP 29, 2006) sabe-se que não existe a necessidade da avaliação de todos os parâmetros. É responsabilidade do analista identificar os parâmetros que são relevantes para o desempenho de um determinado método (ERMER, 2001).

Os métodos analíticos são classificados em quatro categorias, relacionados no Quadro 2 abaixo:

Quadro 2. Classificação dos testes analíticos, segundo sua finalidade:

Categoria	Finalidade do teste
I	Testes quantitativos para a determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias-primas;
II	Testes quantitativos ou ensaio limite para a determinação de impurezas e produtos de degradação em produtos farmacêuticos e matérias-primas;
III	Testes de desempenho;
IV	Testes de identificação.

FONTE: BRASIL, 2003.

A especificidade ou seletividade corresponde à capacidade do método analisar exatamente o composto que se quer em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz. Ela pode ser determinada pela comparação de padrões com amostras contaminadas, amostras de excipientes e de amostras armazenadas sob condições de estresse (por exemplo, luz, calor, umidade, hidrólise ácido-básica e oxidação), demonstrando que o cromatograma do fármaco não é afetado por esses interferentes (BRASIL, 2003, ICH, 2005; USP 34, 2011).

A linearidade representa à capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito dentro de uma determinada variação. Recomenda-se que sua determinação seja realizada através de um mínimo de cinco concentrações diferentes. Os resultados devem ser analisados por métodos estatísticos apropriados, onde o coeficiente de correlação (r) deve ser maior ou igual 0,99 e as curvas obtidas, devem ser apresentadas (BRASIL, 2003, ICH, 2005; USP 34, 2011).

A precisão é a avaliação da conformidade dos resultados individuais que foram obtidos para uma série de análises de uma mesma amostra. A precisão pode ser avaliada em três níveis. No primeiro, a repetibilidade (precisão intracorrída) compreende a concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação. Ela é verificada por, no mínimo, nove determinações, com concentrações dentro do intervalo linear do

método (concentração baixa, média e alta), com três réplicas cada, ou um mínimo de seis determinações a 100% da concentração do teste. Na precisão intermediária (precisão intercorridas) avalia-se concordância entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes. Para a determinação da precisão intermediária recomenda-se um mínimo de dois dias diferentes com analistas diferentes. A precisão pode ser expressa como desvio padrão relativo (DPR) (BRASIL, 2003, ICH, 2005; USP 34, 2011).

O limite de detecção é a menor concentração do analito que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais especificadas (BRASIL, 2003, ICH, 2005; USP 34, 2011).

O limite de quantificação é a concentração mais baixa do analito que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais especificadas (BRASIL, 2003, ICH, 2005; USP 34, 2011).

A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro (BRASIL, 2003, ICH, 2005; USP 34, 2011).

A robustez de um método analítico é avaliada pela sua resistência a pequenas modificações dos parâmetros de análise, como por exemplo, mudança de pH e temperatura (BRASIL, 2003, ICH, 2005; USP 34, 2011).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Material de referência, produtos farmacêuticos e reagentes

Utilizou-se Cefadroxila Substância Química de Referência (SQR) da Farmacopeia Brasileira (Lote 1051) fornecida pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS).

Para aplicação do método na análise do produto farmacêutico, utilizou-se:

- Cápsulas, contendo 500 mg de CEFA monoidratada, medicamento genérico comercializado pela empresa Medley®, lote 12030533, obtidas de fontes comerciais. (bula em ANEXO). Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio e talco.
- Cápsulas, contendo 500 mg de CEFA monoidratada, medicamento genérico comercializado pela empresa EMS®, lote L431496, obtidas de fontes comerciais. (bula em ANEXO). Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio e talco.

Metanol de grau HPLC da marca Merk® (Darmstadt, Alemanha) e a água utilizada foi purificada através do sistema Milli-Q (Millipore, Bradford, EUA). Também foi utilizado fosfato de potássio monobásico anidro PA da marca Nuclear (São Paulo, Brasil).

4.2. Equipamentos

Os experimentos foram realizados em cromatógrafo a líquido (Shimadzu, Kyoto, Japão), equipado com controlador de sistema SCL10-ADvp operado pelo programa Class VP 6.12 SP2. O equipamento é composto de sistema binário de bombas LC-10ADvp, detector de arranjo de fotodiodos (DAD) SPD- M10ADvp, forno CTO-10ACvp e auto-injetor SIL-10ADvp.

Para determinações de pH, o medidor de pH Digimed, modelo DM-20 (São Paulo, Brasil), foi empregado.

As amostras foram filtradas através de membranas de 0,45 µm da Millex HV (Millipore, Bradford, USA) e a fase móvel com filtro Sartorius® de poliamida, com 47 mm de diâmetro e poro de 0,45 µm (Goettingen, Alemanha).

4.3. Soluções

4.3.1. Preparação da solução estoque de CEFA SQR

A solução padrão estoque de CEFA SQR (500 µg/mL) foi preparada em água ultra-pura. Foi pesado 10,0 mg de CEFA, transferido para balão volumétrico de 20,0 mL e o volume foi completado com o diluente. A solução foi guardada sob refrigeração.

4.3.2. Preparação das soluções amostra de CEFA SQR

Da solução estoque foi transferido uma alíquota de 1,0 mL para um balão volumétrico de 10,0 mL, diluído em água ultra-pura, obtendo-se a concentração de 50 µg/mL. A solução foi filtrada em membrana de 0,45 µm antes das análises.

4.3.3. Preparação da fase móvel

Foi transferido 1,36 g de fosfato de potássio monobásico para um balão volumétrico contendo 500,0 mL de água ultra-pura. O pH foi ajustado para 3,5 com ácido fosfórico. A solução foi filtrada a vácuo e misturada a 30 mL de metanol de grau HPLC.

4.4. Condições cromatográficas

As condições cromatográficas finais empregadas para a determinação de CEFA estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Condições cromatográficas finais para determinação de CEFA.

Parâmetro	Descrição
Coluna	BDS Hypersil [®] C18 (100 x 4,6 mm, 5,0 µm)
Temperatura	30 °C
Fase móvel	Tampão fosfato de potássio (20 mM; pH 3,5) e metanol (94:06, v/v)
Vazão	1,0 mL/min
Detecção	230 nm
Volume de Injeção	10 µl

4.5. Validação do método

A validação do método por CLAE proposto foi efetuada através da avaliação dos parâmetros analíticos: especificidade, linearidade, precisão e exatidão, seguindo parâmetros preconizados pela legislação (BRASIL, 2003) e guias internacionalmente aceitos (ICH, 2005; USP 34, 2011).

4.5.1. Especificidade

Para a análise da especificidade do método as amostras de CEFA SQR foram submetidas à degradação alcalina, ácida, oxidativa e por radiação. Utilizou-se NaOH 0,01M, HCl 0,1M, H₂O₂ 5% e câmara de fotoestabilidade UV-C. As amostras foram diluídas até uma concentração de 50 µg/mL e filtradas em membrana de 0,45 µm antes das análises.

4.5.1.1. Degradação alcalina

Uma alíquota de 1,0 mL da solução estoque de CEFA (500 µg/mL) foi diluída em balão volumétrico de 5,0 mL com 2,5 mL de NaOH 0,02M e 1,5 mL de água, resultando em um concentração de 100 µg/mL. Alíquotas de 1,0 mL foram retiradas nos tempo 10, 20, 40 minutos e 1 hora e 40 minutos e neutralizadas com 1,0 mL de HCl 0,01M.

4.5.1.2. Degradação ácida

Uma alíquota de 1,0 mL da solução estoque de CEFA (500 µg/mL) foi diluída em balão volumétrico de 5,0 mL com 2,5 mL de HCl 0,2M e 1,5 mL de água, resultando em uma concentração de 100 µg/mL. Alíquotas de 1,0 mL foram retiradas nos tempos 10, 20 e 40 minutos e neutralizadas com 1,0 mL de NaOH 0,1M.

4.5.1.3. Degradação oxidativa

Uma alíquota de 0,5 mL da solução estoque de CEFA (500 µg/mL) foi diluída em balão volumétrico de 5,0 mL com 1,0 mL de H₂O₂ 30% e 3,5 mL de água, obtendo-se uma concentração de 50 µg/mL. Alíquotas de 1,0 mL foram retiradas nos tempos 10, 20 e 40 minutos.

4.5.1.4. Degradação por radiação

Três alíquotas de 0,5 mL da solução estoque de CEFA (500 µg/mL) foram transferidas para cubetas e expostas a radiação UV-C direta (254nm) a temperatura ambiente, em uma câmara de fotoestabilidade (1,0 x 0,12 x 0,17 m) com espelhos e equipada com lâmpadas UV-C (Ecolume ZW ®, 254 nm, 15 W). Alíquotas de 0,2 mL foram retiradas nos tempos de 10, 20 e 40 minutos e diluídas com 1,8 mL de água.

4.5.2. Linearidade

A linearidade do método foi expressa através de três curvas padrão, com nove concentrações cada. Para a construção da curva padrão foi utilizada a solução estoque de CEFA SQR em água (500 µg/mL). A partir desta solução, foram transferidas, com auxílio de pipeta automática, alíquotas de 20,0 µL para balão volumétrico de 10,0 mL; 50; 100; 250; 500; 750; 1000; 1250 e 1500 µL para balão volumétrico de 5,0 mL. Os volumes foram completados também com água ultra-pura, obtendo-se as concentrações de 1; 5; 10; 25; 50; 75; 100; 125 e 150 µg/mL, respectivamente. Para cada concentração foram realizadas três determinações. O mesmo ensaio foi realizado por três dias consecutivos.

Para a construção de cada curva padrão, foram utilizadas as médias das áreas de CEFA SQR em cada concentração para a obtenção de um gráfico de área

versus concentração. Foram calculados e avaliados a equação da reta e o coeficiente de correlação (r).

4.5.3. Precisão e Exatidão

A precisão do método foi avaliada através da repetibilidade e pela precisão intermediária. A repetibilidade foi determinada pelo desvio padrão relativo (DPR) entre as médias das áreas da determinação de seis amostras de CEFA SQR na concentração de 50 µg/mL, que foram realizadas através da transferência de alíquotas de 1,0 mL, com auxílio de pipeta automática, da solução estoque (500 µg/mL) para balão volumétrico de 10,0 mL e o volume foi completado com água ultra-pura, sendo este ensaio conduzido durante o mesmo dia. A precisão intermediária foi calculada pelo DPR apresentado em três dias diferentes de análise.

As precisões inter-dia e intra-dias foram determinadas pelo desvio padrão relativo (DPR) e os resultados de exatidão foram expressos como porcentagem da concentração nominal para cada amostra.

4.6. Análise dos produtos farmacêuticos

4.6.1. Preparo da solução amostra de CEFA das cápsulas

Oito cápsulas foram pesadas individualmente, para cada um dos produtos. Primeiro pesou-se cada cápsula cheia e, após, cada cápsula foi esvaziada e pesou-se somente o invólucro. O peso do conteúdo de cada cápsula foi determinado pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a cápsula vazia. Com os valores obtidos, foi calculado o peso médio.

Foi pesado o equivalente a 50 mg de CEFA monoidratada do homogeneizado do conteúdo das cápsulas e transferido para balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se aproximadamente 60 mL de água ultra-pura, agitou-se mecanicamente por 15 minutos e, após, o volume foi completado com o diluente. Retirou-se uma alíquota de 1,0 mL dessa solução, para um balão volumétrico de 10 mL, obtendo-se uma concentração nominal de 50 µg/mL. A solução foi filtrada em membrana de 0,45 µm antes das análises.

A solução padrão foi realizada com CEFA SQR e de acordo com os itens 3.3.1 e 3.3.2.

Para a realização deste ensaio, foi realizada uma amostragem igual a seis pesagens e três corridas para cada solução analisada, além de dois padrões para cada dia.

4.6.2. Preparo do placebo

Para avaliar a interferência dos excipientes contidos nos produtos farmacêuticos no sistema cromatográfico desenvolvido para CEFA, foram preparadas soluções de CEFA SQR e de placebo, com a mistura dos excipientes contidos na formulação, de acordo com as concentrações usuais (ROWE e SHESKE, 2009) (Tabela 3) e nas mesmas condições empregadas na preparação da solução amostra (item 3.6.1).

Para o preparo da solução placebo, as quantidades de cada excipiente foram pesadas individualmente, homogeneizadas, transferidas para balão volumétrico de 100,0 mL, diluídas com água ultra-pura e levadas ao banho de ultrassom por 15 minutos. A suspensão foi filtrada em papel filtro, transferiu-se uma alíquota de 1,0 mL dessa solução para balão volumétrico de 10,0 mL, completou-se o volume com água ultra-pura e a solução final foi filtrada em membrana de nylon de 0,45 µm de diâmetro de poro.

Tabela 3. Concentrações usuais e funções dos excipientes contidos nos produtos farmacêuticos utilizados.

Componentes	Funções	Faixa usual (%)	Concentração Utilizada (%)
Croscarmelose sódica	Desintegrante	2,0 – 3,0	2,5
Estearato de magnésio	Lubrificante	0,25 – 5,0	3,0
Talco	Deslizante	5,0 – 30,0	17,5

FONTE: ROWE e SHESKE, 2009.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. Otimização do método cromatográfico

Diversos testes foram realizados objetivando o desenvolvimento de um método cromatográfico simples e reprodutível para a determinação quantitativa da CEFA em matéria-prima e produtos farmacêuticos.

Buscando-se uma análise rápida e devido às condições observadas no método disponível na Farmacopeia Brasileira, optou-se por realizar os ensaios utilizando uma coluna de 10 cm, BDS Hypersil[®] C18 (100 x 4,6 mm, 5,0 µm), mantida a 30°C, sob uma vazão de 1,0 mL/min, com isso se tem um menor tempo de análise e menor consumo de fase móvel, levando-se também em consideração o tempo de lavagem e preparo da coluna.

Além das condições acima descritas, no método compendial verificou-se uma alta concentração de sal na fase móvel (tampão fosfato 50 mM e na proporção de 96%), podendo acarretar a cristalização do mesmo, gerar altas pressões e até danos ao equipamento. Assim sendo, foram avaliadas várias composições de fase móvel, variando-se o sal, pH (3,0-5,0) proporções de fase aquosa e orgânica, tais como:

- Solução trietilamina 0,3% - Acetonitrila (ACN)
- Solução trietilamina 0,3% - Metanol (MEOH)
- Tampão acetato - ACN
- Tampão acetato - Metanol
- Tampão acetato - ACN - MEOH
- Tampão fosfato - ACN
- Tampão fosfato - MEOH
- Tampão fosfato - ACN – MEOH

A Figura 2 ilustra alguns cromatogramas obtidos durante os testes de adequação da fase móvel, resultados estes considerados não adequados.

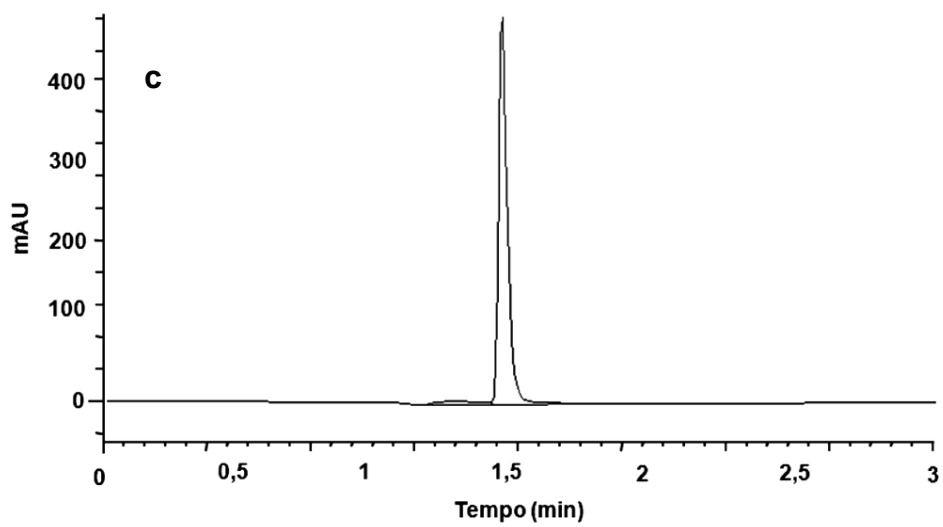
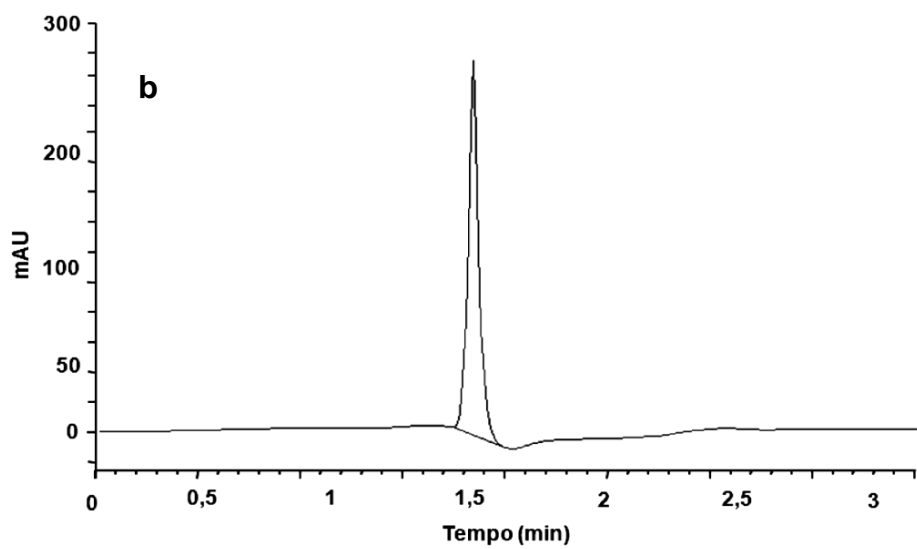
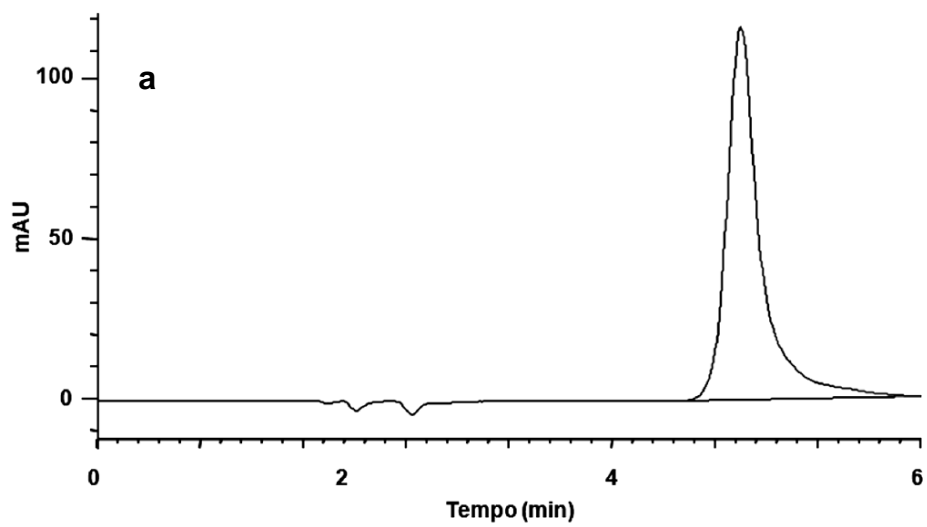


Figura 2. Cromatogramas do estudo de adequação da fase móvel. (a) fase móvel composta por tampão acetato (20 mM, pH 3,5):metanol (94:06 v/v); (b) fase móvel formada por solução trietilamina (0,3%, pH 4,0):metanol (94:06 v/v); (c) fase móvel: tampão fosfato (20 mM, pH 3,5):acetonitrila (94:06 v/v).

Como se pode observar, a fase móvel contendo uma solução de trietilamina não permitiu uma eficiente interação entre o fármaco e a coluna, resultando em uma eluição rápida, com tempos de retenção abaixo de 2,0 minutos (junto ao volume morto). Por outro lado, a utilização do tampão acetato resultou em parâmetros cromatográficos inadequados.

A utilização da ACN como fase orgânica não mostrou ser a melhor opção perante o metanol porque a CEFA apresentou um pequeno tempo de retenção e os parâmetros cromatográficos não foram os melhores.

A fase móvel composta por tampão fosfato 20 mM (redução de 60% na concentração do sal), pH 3,5 e metanol, na proporção 94:06 (v/v) demonstrou ser adequada, resultando em um tempo de retenção de, aproximadamente, 5,0 minutos.

A Figura 3 apresenta o cromatograma obtido a partir da análise da CEFA SQR na concentração de 50 µg/mL.

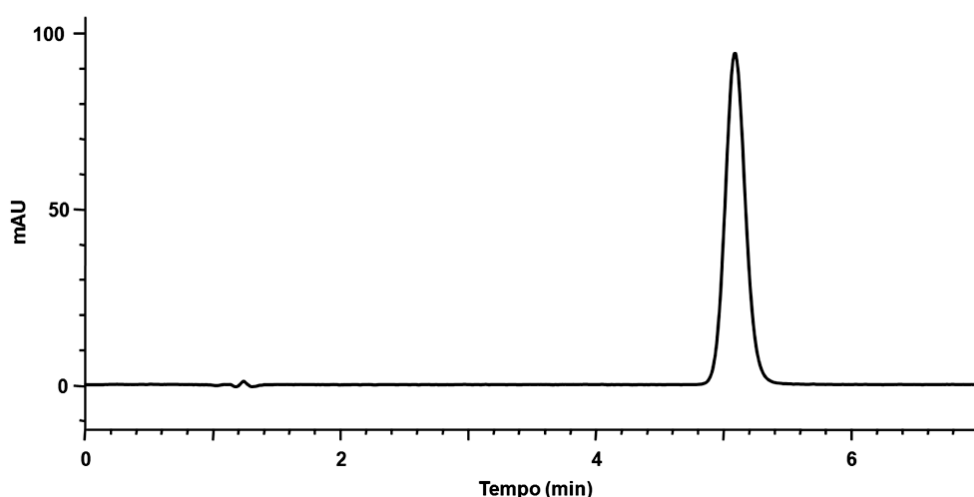


Figura 3. Cromatograma da solução de CEFA SQR (50 µg/mL).

Juntamente com a análise do cromatograma referente à altura, área e tempo de retenção, os parâmetros de adequabilidade do sistema também foram avaliados, obtendo-se os valores: pratos teóricos (4723), fator capacidade (K') (3,63) e simetria (1,12). Estes resultados foram considerados adequados uma vez que se encontram dentro da faixa preconizada na literatura.

O comprimento de onda também foi avaliado buscando-se o maior sinal cromatográfico e, conseqüentemente, maior sensibilidade. O espectro de absorção no UV da CEFA SQR na faixa de 190 a 370 nm está apresentado na Figura 4. Através do espectro no UV pode-se observar que o fármaco apresenta um máximo de absorção próxima a 200 nm, no entanto, esta região é desaconselhada, principalmente, devido à probabilidade de interferência de constituintes da fase móvel. Assim, foi escolhido 230 nm como o comprimento de onda de detecção ótimo, a fim de favorecer a quantificação de CEFA e minimizando a interferência de ruído de fase móvel.

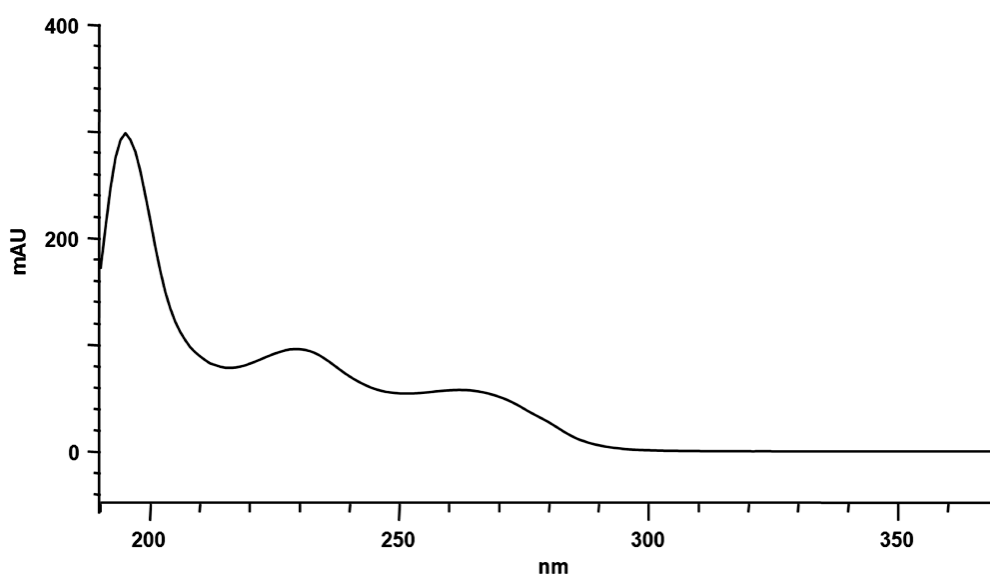


Figura 4. Espectro de absorção UV da CEFA SQR (50 $\mu\text{g/mL}$).

Outro parâmetro fundamental para a adequada avaliação de fármacos é a faixa de concentração a ser usada. Dessa forma, o preparo das soluções amostra e padrão também foram considerados para fins de melhoramento da metodologia,

visto que no método farmacopeico as soluções são preparadas a uma concentração de 1,0 mg/mL. Concentrações muito altas de trabalho podem, por vezes, favorecer a obtenção de respostas errôneas pelo detector, além de necessitarem grande quantidade de SQR para suas confecções. Para tanto, optou-se por preparar soluções com concentrações de 0,05 mg/mL (20 vezes mais diluído), o que não acarretou prejuízos na quantificação do fármaco.

A otimização das condições cromatográficas empregadas na análise farmacopeica de CEFA foi realizada, principalmente, através da escolha de um sistema eluente, com menor concentração do sal tampão, uma coluna menor, utilização de temperatura levemente superior à ambiente, diminuição da vazão de fase móvel, avaliação do melhor comprimento de onda para detecção do fármaco e diminuição da quantidade de amostra e padrão empregado, obtendo-se um método mais simples e rápido e que proporciona menores danos ao equipamento, visto que no método empregado a pressão resultante variou entre 74-78 Kgf enquanto no método compendial a pressão chegou a atingir 250 Kgf.

5.2. Validação do método

5.2.1. Especificidade

Como mencionado no item 4.5.1, a especificidade do método foi testada a partir da possível interferência dos produtos de degradação forçada na quantificação do fármaco. Soluções de CEFA SQR em água foram expostas aos meios básico (NaOH 0,01), ácido (HCl 0,1), oxidativo (H₂O₂ 5%) e à luz UV-C por até 1 hora e 40 minutos.

Na condição alcalina, houve um decréscimo de 32,3% na área da CEFA em 1 hora e 40 minutos e cinco picos adicionais foram observados. Sob condição ácida, não houve redução significativa na área e nenhum pico adicional foi detectado. Para a degradação fotolítica foi observado diminuição da área do pico (27,3%) após 20 minutos e alguns sinais foram produzidos pelo detector. Em meio oxidativo, houve redução de 44,5% da área em 10 minutos e um sinal intenso referente ao

conservante do peróxido foi detectado junto ao volume morto, acredita-se que um produto de degradação da CEFA possa ter co-eluído neste tempo.

A Figura 5 apresenta os cromatogramas de degradação forçada de CEFA SQR, onde a presença de sinais adicionais nos cromatogramas foi avaliada.

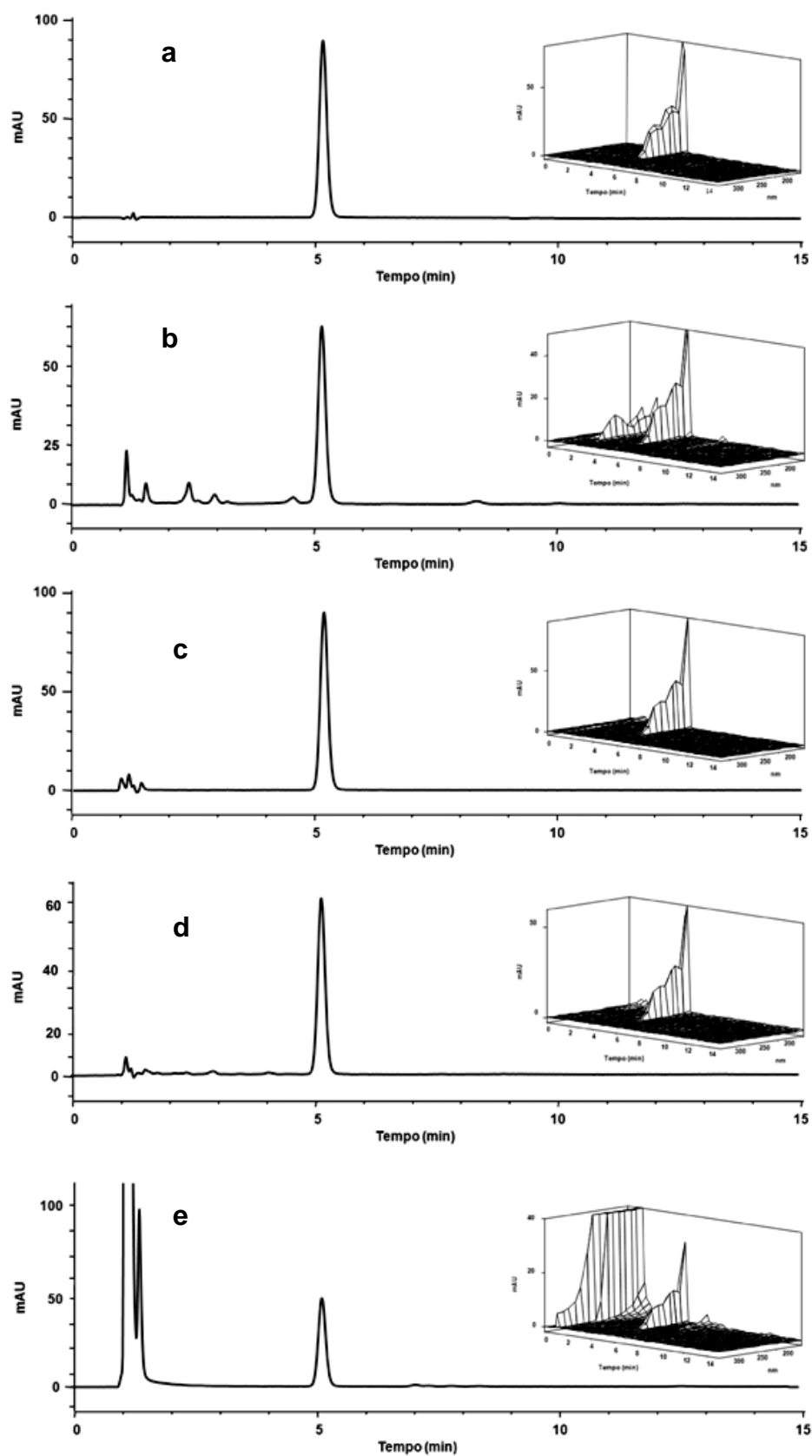


Figura 5. Cromatogramas do estudo de especificidade da CEFA SQR (50 µg/mL). (a) CEFA SQR antes da degradação; (b) depois de hidrólise básica (NaOH 0,01M por 1h40min); (c) depois de hidrólise ácida (HCl 0,1M por 20min); (d) depois da

exposição a UV (luz UV-C por 20 min); (e) depois da oxidação (H₂O₂ 5% por 10 min). Condições cromatográficas: coluna BDS Hypersil[®] C18 (100 x 4,6 mm, 5,0 μm), temperatura de análise 30 °C; fase móvel: tampão fosfato de potássio (20 mM; pH 3,5) / metanol (94:06; v/v), vazão: 1,0 mL/min; detecção UV a 230 nm; volume de injeção: 10 μl.

5.2.2. Linearidade

Para avaliar a linearidade, foram construídas três curvas padrão. O gráfico de área *versus* concentração (Figura 6) demonstrou linearidade na faixa de concentração de 1,0 - 150 μg/mL, coeficiente de correlação (r) igual a 1,0000 ($y = 21046x + 1692$), indicando a linearidade do método e observando intersepto não diferente estatisticamente da origem ($P = 0,69$).

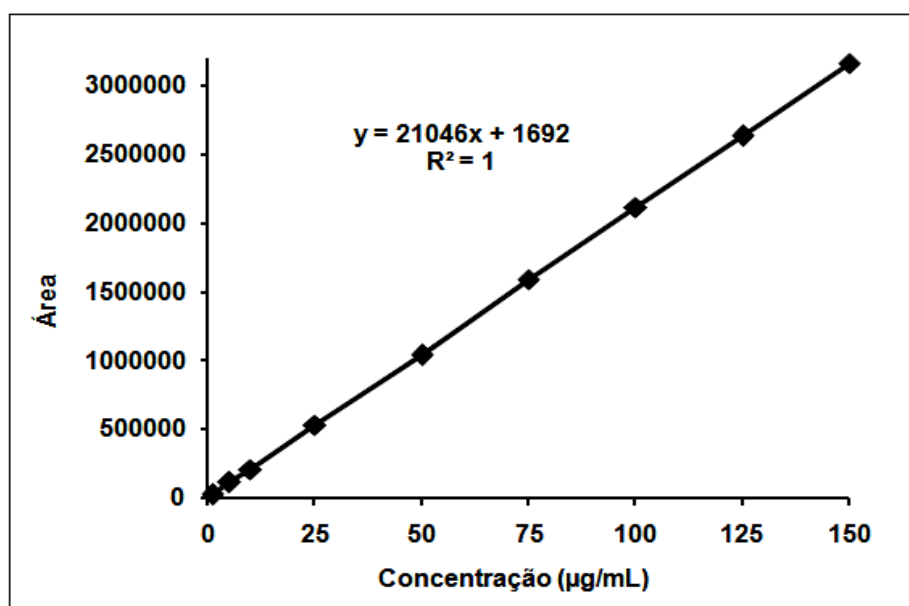


Figura 6. Representação gráfica da curva de linearidade de CEFA SQR obtida por CLAE.

5.2.3. Precisão e exatidão

A precisão foi avaliada como a repetibilidade do método através do cálculo do desvio padrão relativo (DPR) de seis solução de CEFA SQR independentes contendo 50 μg/mL, realizada no mesmo dia e por três dias, sob mesmas condições experimentais. Os valores do DPR obtidos foram de 0,11%, 0,53% e 1,04%. A

precisão interdias foi avaliada pelo cálculo do DPR entre as dezoito amostras (seis para cada dia, em um total de três dias), foi obtido o valor de 0,92%. Os resultados de exatidão foram expressos como porcentagem da concentração nominal para cada amostra. Estes resultados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados da precisão e exatidão do método de CLAE para CEFA SQR.

Dia	Concentração^a ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Média	DPR^c (%)	Exatidão (%)
1	49,64	49,83	0,11	99,66
	49,95			
	49,87			
	49,90			
	49,78			
	49,83			
2	49,98	50,61	1,04	101,22
	50,54			
	50,66			
	50,85			
	50,14			
3	51,44	50,12	0,53	100,25
	49,74			
	50,47			
	50,19			
	49,90			
	50,16			
Média^b	50,19			100,37
	DPR^c (%)	0,92		0,78

^a Cada valor é a média de três injeções no equipamento

^b O valor é a média de três dias (n=18)

^c DPR = Desvio Padrão Relativo

Com base na avaliação dos resultados obtidos, é possível afirmar que o método por CLAE foi validado de maneira satisfatória para determinação de CEFA.

5.3. Análise do produto farmacêutico

O método de CLAE validado foi aplicado para a determinação do teor de CEFA em cápsulas para duas marcas disponíveis no mercado.

Conforme o item 3.6.1, as soluções foram preparadas a uma concentração final teórica de 50 µg/mL em água e foram realizadas seis análises independentes de cada produto. Para cada solução-amostra foram realizadas três injeções, além de duas soluções-padrão, onde a segunda foi utilizada apenas para confirmar o resultado da primeira preparação, com três injeções cada, a média das áreas dessas injeções foram empregadas na equação:

$$C_{Aexp} = A_A / A_P \cdot C_P$$

Onde:

C_{Aexp} = concentração experimental da solução-amostra de CEFA preparada a partir das cápsulas (mg/mL);

A_A = média das áreas obtidas para solução-amostra de CEFA;

A_P = média das áreas obtidas para solução-padrão de CEFA SQR;

C_P = concentração da solução-padrão de CEFA SQR (mg/mL).

As percentagens de CEFA nas amostras das cápsulas em relação ao declarado (Teor%) foram calculadas segundo a equação:

$$\text{Teor\%} = C_{Aexp} / C_{Anom} \times 100$$

Onde:

C_{Aexp} = igual acima;

C_{Anom} = concentração nominal da solução-amostra de CEFA preparada a partir das cápsulas (mg/mL), considerando cada pesagem efetuada.

Na Tabela 5 encontram-se os resultados obtidos para o doseamento dos dois produtos farmacêuticos, sendo expressos os teores do primeiro produto de dois modos, de acordo com interpretação diferenciada da bula. Na primeira coluna os cálculos foram realizados baseando-se tal qual a informação contida na bula quanto ao conteúdo declarado como contendo 500 mg de CEFA anidra, a qual deveria

conter 560 mg da forma monoidratada. Porém, o peso médio do conteúdo das cápsulas para esse produto foi de 556,64 mg, o que já permite aferir que o mesmo não poderia conter 500 mg de CEFA anidra, estando o texto da bula a induzir interpretação equivocada da dose. Por isso, também foi realizado o cálculo partindo-se da interpretação que cada cápsula contém 500 mg de CEFA monoidratada. Para o segundo produto o peso médio foi de 557,89 mg e, segundo a bula, cada cápsula contém 500 mg da CEFA monoidratada.

Tabela 5. Teores (%) encontrados para os dois produtos farmacêuticos analisados por CLAE, em relação ao declarado pelo fabricante.

Amostra	Teor (%)		
	Produto 1 ^a		Produto 2 ^b
1	91,68	103,36	103,82
2	91,69	103,37	102,95
3	93,09	104,95	102,90
4	91,77	103,46	103,26
5	92,44	104,22	103,11
6	91,40	103,05	100,23
Média	92,01	103,74	102,71
DPR%		0,69	1,23

^a Coluna à esquerda refere-se à interpretação do declarado como 500 mg de CEFA anidra; coluna à direita refere-se a interpretação do declarado como 500 mg de CEFA monoidratada;

^b Refere-se ao declarado de 500 mg de CEFA monoidratada

Na Figura 7 abaixo, estão representados os cromatogramas dos produtos farmacêuticos 1 e 2, além da solução placebo. Pode-se afirmar que não houve interferência dos excipientes contidos nos produtos farmacêuticos no sistema cromatográfico desenvolvido para CEFA.

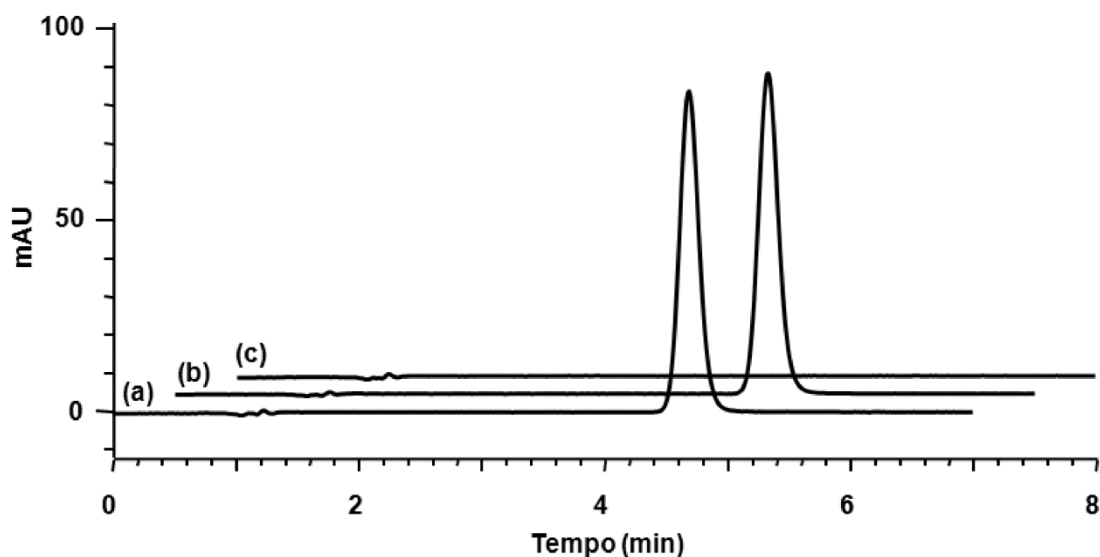


Figura 7. Cromatogramas sobrepostos das soluções amostras de CEFA na concentração de 50 µg/mL (a) amostra do produto 1 (b) amostra do produto 2 (c) solução placebo.

6. CONCLUSÃO

É cada vez mais inerente a preocupação de se produzir medicamentos com segurança e eficácia comprovadas, neste sentido se faz necessário o desenvolvimento de metodologias analíticas adequadas para controle de qualidade destes fármacos.

O método desenvolvido e validado por CLAE apresenta especificidade, linearidade, precisão e exatidão, ou seja, é adequado para o controle de qualidade de rotina em produtos comerciais de CEFA. Podendo ainda, ser um substituto do método preconizado na Farmacopeia Brasileira, devido às vantagens que apresenta em relação a este.

7. REFERÊNCIAS

AHFS Drug Information 2011. Bethesda: American Society of Health – System Pharmacists, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/saiba_mais.htm

Acesso em: 28 de maio de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, Poder Executivo, de 02 de junho de 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005. Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, de 01 de agosto de 2005.

BRITISH PHARMACOPOEIA. The Stationary Office: Pharmacopoeia Commission British, 2011, p. 402 - 403.

BOSCHA, M. E.; SÁNCHEZB, A. J. R.; ROJASC, F. S.; OJEDAC, C. B. Recent developments in the analytical determination of cefadroxil. Analytical determination of cefadroxil / **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.5, p.217-232, 2008.

DEVALIYA, R. and JAIN, U.K. Novel estimation of cefadroxil in tablet dosage forms by RP-HPLC. **Oriental Journal of Chemistry**, v.25(4), p.1053-1058, 2009.

DRUG INFORMATION HANDBOOK INTERNATION: a comprehensive resource for all clinicians and health care professionals. 14 ed. Hudson: Lexi –Comp, 2006.

EI-GINDY, A.; EL WALITY, A. F. M.; BEDAIR, M. F. First-derivative spectrophotometric and LC determination of cefuroxime and cefadroxil in urine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 23, p. 341-352, 2000.

ERMER, J. Validation in pharmaceutical analysis. Part I: An integrate approach. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 24, p. 755-767, 2001.

ESHRA, A. G.; HASSAN, E. M.; EL-WALITY, A. F. M. HPLC method of analysis of cefadroxil and its application in bioavailability studies. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 18, p.331-335, 1993.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010. p.755 - 757.

HENDRIX,C.; ZHU, Y.; WIJEN, C. *et al.* Comparative study of liquid chromatographic methods for the determination of cefadroxil. **Journal of Chromatography A**, v. 634, p.257-261, 1993.

HSU, M. C.; CHANG, Y. W.; LEE, Y. T. Column liquid chromatography and microbiological assay compared for determination of cefadroxil preparations. **Journal of Chromatography A**, v.609, p.181-186, 1992.

ICH – International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: **Guideline on validation of analytical procedure: Text and Methodology**, 2005.

JAPANESE PHARMACOPOEIA. 15 ed. Japan. :The Society of Japanese Pharmacopeia, 2006. p.421 – 422.

KIM, J-E.; KIM, S-R.; LEE, S-H.; LEE, C-H.; KIM, D-D. The effect of pore formers on the controlled release of cefadroxil from a polyurethane matrix. **International Journal of Pharmaceutics**, v.201, p.29–36, 2000.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara 2005/2006**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

LINDGREN, K. Determination of cefadroxil in serum by high-performance liquid chromatography with cephradine as internal standard. **Journal of Chromatography**, v.413, p.347-350, 1987.

NAHATA, M. C.; JACKSON, D. S. Liquid Chromatographic Method for the Determination of Cefadroxil in its Suspension and in Serum. **Journal of Liquid Chromatography**, v.13, Issue 8, p.1651-1656, 1990.

PEI, Q.; Yanga, G-P.; LI, Z-J.; PENG, X-D.; FAN, J-H.; LUI, Z-Q. Simultaneous analysis of amoxicillin and sulbactam in human plasma by HPLC-DAD for assessment of bioequivalence. **Journal of Chromatography B**, v.879, p.2000-2004, 2011.

ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical excipients**, Pharmaceutical Press, 6 ed., 2009.

SAMANIDOU, V.F.; HAPESHI, E.A.; PAPADOYANNIS, I.N. Rapid and sensitive high-performance liquid chromatographic determination of four cephalosporin antibiotics in pharmaceuticals and body fluids. **Journal of Chromatography B**, v.788 p.147–158, 2003.

SHARIF, S. I.; KHAN, U.; ASHFAQ, M.; IQBAL, M. S.; AHMAD, S. Development and validation of a high performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of potassium clavulanate and cefadroxil in synthetically prepared tablets. **Journal of Analytical Chemistry**, v.65, p.1053-1058, 2010.

SNIPPE, N.; VANDEMERBEL, N. C.; RUITER, F. P. M.; STEIJGER, O. M.; LINGEMAN, H.; BRINKMAN, U. A. T. Automated column liquid-chromatographic determination of amoxicillin and cefadroxil in bovine serum and muscle-tissue using online dialysis for sample preparation. **Journal of Chromatography B-Biometrical**, v.662, Issue 1, p.61-70, 1994.

THE INDEX MERCK. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13 ed. Whitehouse Station, New Jersey, Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc., 2001.

USP 34. The United States Pharmacopeia. 34 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2011, p. 2202 - 2203.

WATSON, G. D. High pressure liquid chromatography. In: _____. **Pharmaceutical Analysis: A textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists**. London: Churchill Livingstone, 2005c. Cap. 12, p. 237-276.

ANEXOS

ANEXO 1

cefadroxila



FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 500 mg. Embalagem contendo 8, 14, 48 cápsulas.
Cápsulas de 500 mg. Embalagem fracionável contendo 30, 60 e 90 cápsulas.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:
cefadroxila (na forma monodratada) 500 mg
excipiente* q.s.p. 1 cap.
*croscarmelose sódica, estearato de magnésio, talco

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

A cefadroxila monodratada é um antibiótico. A eficácia de cefadroxila é refletida pela melhora do estado geral do paciente com a regressão dos sinais e sintomas da infecção.

O produto deve ser conservado à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

O prazo de validade do medicamento está impresso na embalagem externa do produto. Este medicamento não deverá ser utilizado caso o prazo de validade do produto esteja vencido.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis tais como eventuais reações alérgicas, náuseas, vômitos e diarreia.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Este medicamento poderá ser administrado antes ou após as refeições. Assim como com os demais antibióticos, é desaconselhável a administração concomitante com bebida alcoólica.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com história de reações alérgicas às cefalosporinas. Aconselha-se cautela quando da administração de cefalosporinas em pacientes alérgicos à penicilina.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

NÃO TOMAR MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características:

A cefadroxila monodratada é um antibiótico cefalosporínico semi-sintético de ação bactericida. Quimicamente a cefadroxila monodratada é o ácido [6R-[6-, 7, (R*)]-7-[[amino-(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo-[4,2,0]octo-2-eno-2-carboxílico monodratado, com fórmula molecular C₁₆H₁₇N₃O₅S.H₂O, e peso molecular de 381,40. A cefadroxila monodratada é um pó cristalino branco pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool, clorofórmio e éter. A cefadroxila monodratada é ácido estável.

A cefadroxila é uma cefalosporina de primeira geração. Desenvolve sua ação preferencialmente sobre germes Gram-positivos e, com muito menos frequência, sobre Gram-negativos. A *Neisseria gonorrhoeae* é especialmente sensível a esta cefalosporina.

Absorção: A cefadroxila é rapidamente absorvida após administração oral, atinge o pico da concentração sérica, de 16 mcg/mL, após dose de 500 mg e 28 mcg/mL após dose de 1 g, em 1,5 a 2 horas. O pico de concentração urinária é de aproximadamente 1800 mcg/ml após uma dose oral única de 500 mg. Aumentos de dosagem geralmente produzem aumento proporcional na concentração urinária de

cefadroxila. A concentração do antibiótico na urina, após a dose de 1 grama foi mantida bem acima da CIM (concentração inibitória máxima) dos patógenos urinários sensíveis, por 20 a 22 horas.

Distribuição: a ligação às proteínas plasmáticas é de 20%. O seu volume de distribuição é 0,31 L/Kg. Distribui-se à maioria dos tecidos e fluidos orgânicos, mas não atinge níveis terapêuticos no líquido cefalorraquidiano mesmo na presença de inflamação. A cefadroxila atravessa a barreira placentária.

Metabolismo: a cefadroxila não sofre biotransformação.

Eliminação: a meia-vida da cefadroxila em indivíduos com função renal normal, é de 1,2 a 1,5 hora. Em indivíduos com função renal prejudicada é de 20 a 25 horas. Mais de 90% da droga é excretada inalterada na urina dentro de 24 horas, por filtração glomerular e secreção tubular. A cefadroxila é removível por hemodiálise.

MICROBIOLOGIA

A cefadroxila é ativa "in vitro" contra os seguintes micro-organismos:

- *Streptococcus* beta-hemolíticos
- *Estafilococos*, incluindo cepas produtoras de penicilase, coagulase positiva, e coagulase negativa.
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Escherichia coli*
- *Proteus mirabilis*
- *Klebsiella* sp
- *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*
- *Bacterioides species* (excluindo *Bacterioides fragilis*)

Outras cepas de organismos sensíveis Gram-negativos incluem algumas cepas de *H. influenzae*, *Salmonella* sp. e *Shigella* sp.

NOTA: A maioria das cepas de *Enterococcus (Enterococcus faecalis* e *E. faecium*) são resistentes a cefadroxila. A cefadroxila é inativa contra a maioria das cepas de *Enterobacter* sp., *Morganella morganii* (anteriormente *Proteus morganii*) e *Proteus vulgaris*. Não tem atividade contra *Pseudomonas* sp. e *Acinetobacter calcoaceticus* (anteriormente, *Mima* e *Herellea* sp.).

Testes de Sensibilidade em disco:

Um procedimento laboratorial recomendado utiliza disco com cefalosporina para o teste de sensibilidade; as interpretações correlacionam os diâmetros das zonas de inibição deste disco com os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) da cefadroxila. De acordo com este procedimento, um relato de "sensível" indica que o organismo da infecção provavelmente responderá a terapia. Um relato de "resistente" indica que o organismo da infecção provavelmente não responderá à terapia. Um relato de "sensibilidade temporária" sugere que o organismo deverá ser sensível se a infecção estiver confinada em área onde concentrações adequadas da droga possam ser atingidas como, por exemplo, o trato urinário.

Indicações:

A cefadroxila está indicada no tratamento de infecções causadas por micro-organismos sensíveis.

NOTA: Testes de sensibilidade e cultura deverão ser realizados antes do início e durante a terapia. Estudos de função renal devem ser executados quando indicados. Procedimentos cirúrgicos devem ser conduzidos quando indicados.

NOTA: Somente penicilina por via intramuscular mostrou ser eficaz na profilaxia da febre reumática. A cefadroxila é geralmente eficaz na erradicação de estreptococos da orofaringe. No entanto, dados estabelecendo a eficácia da cefadroxila na profilaxia da febre reumática subsequente não estão disponíveis.

Contraindicações:

Este medicamento está contraindicado para pacientes com hipersensibilidade às cefalosporinas. Usar com cautela quando da administração de cefadroxila na gestação, lactação e em prematuros e recém-nascidos com idade inferior a 6/12 semanas.

Precauções:

Deverá ser usado com cautela na presença de função renal diminuída (ver POSOLOGIA).

Em pacientes com disfunção renal confirmada ou suspeita deverá ser realizada

análise clínica cuidadosa e testes laboratoriais adequados antes e durante a terapia.

O uso prolongado de cefadroxila poderá resultar no super crescimento de microorganismos não sensíveis. Observação cuidadosa do paciente é essencial. Na ocorrência de superinfecção durante a terapia, medidas adequadas deverão ser tomadas.

Reação de Coombs falso-positiva tem sido relatada durante o tratamento com cefalosporinas. Em testes hematológicos ou em provas cruzadas de transfusão quando são realizados testes de antiglobulina, ou em reação de Coombs em recém-nascidos cujas mães tenham recebido cefalosporinas antes do parto, devemos admitir que a reação de Coombs-positiva pode ser devido à droga.

A cefadroxila deverá ser prescrita com cautela para indivíduos com história de doença gastrointestinal, particularmente colite.

GRAVIDEZ, LACTAÇÃO e PEDIATRIA:
Risco B na gravidez: não há estudos adequados em mulheres. Em animais não houve riscos.

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Porém essa droga só deverá ser utilizada na gestação se for claramente necessário. Usar com cautela a cefadroxila em lactantes, prematuros e recém-nascidos com idade inferior a seis semanas e meia.

Advertências:

Antes da terapia com cefadroxila ser instituída, deve ser realizada pesquisa cuidadosa para determinar se o paciente teve reações de hipersensibilidade prévia a cefadroxila, outras cefalosporinas, penicilinas, ou outras drogas. Caso o produto seja administrado a pacientes sensíveis a penicilina, deve-se usar de cautela visto que a sensibilidade cruzada entre antibióticos beta-lactâmicos têm sido claramente documentada e pode ocorrer em até 10% dos pacientes com história de alergia a penicilina. Caso ocorra reação alérgica a cefadroxila, descontinuar a droga.

Reações de hipersensibilidade aguda, grave podem necessitar de medidas de tratamento emergencial.

Colite pseudomembranosa tem sido descrita com quase todos os agentes antibacterianos e pode variar de leve a grave, com risco de vida. Portanto é importante considerar seu diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia após a administração de agentes antibacterianos. Após o diagnóstico de colite ter sido estabelecido, as medidas terapêuticas devem ser iniciadas.

Interações medicamentosas:

A probenecida potencializa a sua ação, ao diminuir a sua secreção tubular. Sua ação pode ser inibida pela administração simultânea de agentes bacteriostáticos (tetraciclina, cloranfenicol, sulfamidas). Os antibióticos aminoglicosídeos, a furosemida e o ácido etacrínico aumentam sua nefrotoxicidade.

Interações alimentares:

A presença de alimento parece não afetar a absorção.

Reações adversas:

Distúrbios gastrointestinais, náuseas, vômitos, dispepsia e diarreia. Reações dermatológicas por hipersensibilidade. Infecções oportunistas por microorganismos não suscetíveis (cândida, pseudomonas). Ocasionalmente: nefrotoxicidade (cilindrúria, proteinúria e hematuria). Ao administrar com alimentos diminui a náusea e não prejudica a absorção. Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, doença do soro e anafilaxia têm sido raramente relatados. Outras reações têm incluído prurido genital, monilíase genital, vaginite, artralgia, neutropenia transitória moderada e elevações discretas nas transaminases séricas. Trombocitopenia e agranulocitose têm sido raramente relatadas.

Alteração em exames clínicos laboratoriais.

Reação de Coombs falso-positiva tem sido relatada durante o tratamento com cefalosporinas. Em testes hematológicos, em provas cruzadas de transfusão quando são realizados testes de antiglobulina, ou em reação de Coombs em recém-nascidos cujas mães tenham recebido cefalosporinas antes do parto, devemos admitir que se a reação de Coombs for positiva pode ser devido à droga.

Posologia:

A cefadroxila é ácido estável e pode ser administrado oralmente sem levar em consideração as refeições.

Adultos:

1 a 2 g por dia, fracionados em duas tomadas de 12 em 12 horas.

Em algumas patologias, a critério médico, a cefadroxila monodratada poderá ser administrada de 1 a 2 g em dose única diária.

Crianças:

A dose diária recomendada para crianças é de 25-50 mg/Kg/dia (a cada 12 horas).

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

No tratamento de infecções estreptocócicas beta-hemolíticas, a dose terapêutica de cefadroxila monodratada deverá ser administrada por pelo menos dez dias.

Para o tratamento de faringite ou amigdalite estreptocócicas beta-hemolíticas tanto em adultos quanto em crianças, cefadroxila monodratada pode ser administrada na dosagem usual, em doses divididas em duas tomadas a cada 12 horas ou em dose única diária.

Em pacientes com disfunção renal, a dose de cefadroxila monodratada deverá ser ajustada de acordo com as taxas de clearance de creatinina para evitar acúmulo da droga. Em adultos, a dose inicial é de 1000 mg de cefadroxila monodratada e a dose de manutenção (conforme a taxa do clearance de creatinina) é de 500 mg, nos intervalos de tempo abaixo relacionados:

CLEARANCE DE CREATININA mL/min/1,73m ²	INTERVALO DE DOSES
0 - 10	36 horas
10 - 25	24 horas
25 - 50	12 horas

Pacientes com taxas de clearance de creatinina acima de 50 mL/min/1,73m² podem ser tratados como pacientes com função renal normal.

Em cinco pacientes anúricos, foi demonstrado que uma média de 63% de uma dose oral de 1g eliminada do organismo durante uma sessão de 6 a 8 horas de hemodiálise.

Superdosagem:

Dados de um estudo em crianças abaixo de 6 anos de idade que tinham ingerido um máximo de 250mg/Kg de penicilina ou de um derivado de cefalosporínico sugeriu que a ingestão de menos de 250 mg/Kg de cefalosporinas não está associado com resultados significantes. Não é necessário nenhum outro tratamento além do suporte geral e observação. Para quantidades maiores que 250 mg/Kg, induzir o esvaziamento gástrico (indução à emese ou lavagem gástrica). Para informações sobre a remoção da droga por hemodiálise ver "Posologia".

Pacientes idosos:

Não há restrições para o uso deste produto em idosos, desde que tenham funções renal e hepática normais.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Registro M.S. nº 1.0235.0511
Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio
CRF-SP nº 19.710

Registrado por: EMS S/A.
Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08
Bairro Chácara Assay
CEP 13186-901 - Hortolândia/SP
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A.
S. B. do Campo/SP

"Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho"

BROGOTA
111.408.7011
19
2012

SAC 0800-191914
www.ems.com.br

cefadroxila



FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cápsulas de 500 mg: embalagem com 8 cápsulas.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

cefadroxila (equivalente a 560,0 mg de cefadroxila monoidratada 89,3%) 500 mg
excipientes q.s.p. 1 cápsula
(croscarmelose sódica, estearato de magnésio, talco).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Este medicamento contém cefadroxila, um antibiótico cefalosporínico semi-sintético para uso oral.

A eficácia deste medicamento manifesta-se pela melhora do estado geral do paciente com a regressão dos sinais e sintomas da infecção.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Este medicamento é indicado no tratamento de infecções causadas por micro-organismos sensíveis à este medicamento.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CONTRAINDICAÇÕES

Você não deve utilizar este medicamento caso seja alérgico a qualquer componente da formulação ou a outros antibióticos da mesma classe, ou seja, cefalosporinas.

ADVERTÊNCIAS

Antes de se iniciar a terapia com este medicamento, seu médico irá pesquisar cuidadosamente se você já teve reações alérgicas anteriores a cefadroxila, ou a outras cefalosporinas, penicilinas, e outros medicamentos.

Você não deve usar este medicamento se apresentar reação alérgica a qualquer componente da formulação. Reações graves de hipersensibilidade aguda podem necessitar de medidas de tratamento emergencial.

Foi descrito colite pseudomembranosa com quase todos os agentes antibacterianos podendo variar de leve a grave, com risco de vida.

Este produto deverá ser usado com cuidado caso você tenha diminuição na função renal.

Se você apresenta disfunção renal confirmada ou suspeita, seu médico poderá recomendar testes laboratoriais adequados, em acompanhamento ao seu tratamento.

O uso prolongado deste medicamento poderá resultar no supercrescimento de micro-organismos não-sensíveis.

Este medicamento deverá ser usado com cautela caso você tenha histórico de doença gastrointestinal, particularmente colite.

PRECAUÇÕES

- Gravidez

Se você estiver grávida, você poderá utilizar este medicamento apenas se claramente necessário e sob orientação médica.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião médico.

- Lactação

A cefadroxila é distribuída pelo leite materno. Se você estiver amamentando deve usar este medicamento com cautela.

- Uso em idosos

Não há recomendações especiais para pacientes idosos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Você poderá tomar este medicamento antes ou após as refeições. Assim como com os demais antibióticos, não é aconselhável a administração junto com bebida alcoólica.

"Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis."

"Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento."

"Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde."

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ASPECTO FÍSICO/CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Este medicamento é apresentado na forma de cápsula de gelatina dura, de cor laranja/laranja, contendo pó

levemente amarelado.

DOSAGEM

Este medicamento pode ser tomado junto às refeições. Você pode tomar cefadroxila junto com alimentos, diminuindo as reações gastrointestinais indesejáveis.

A posologia recomendada é de 1 a 2 g por dia, divididos em duas tomadas de 12 em 12 horas.

Em algumas doenças, a critério médico, este medicamento poderá ser administrado de 1 a 2 g em dose única diária.

Se você tiver disfunção renal, seu médico irá ajustar a dose conforme necessário. Em adultos, a dose inicial é de 1.000 mg de cefadroxila e a dose de manutenção (conforme a taxa de clearance de creatinina) é 500 mg, nos intervalos de tempo abaixo relacionados:

Clearance de creatinina: 0-10 mL/min/1,73 m²- intervalo de dose: 36 horas.

Clearance de creatinina: 10-25 mL/min/1,73 m²- intervalo de dose: 24 horas.

Clearance de creatinina: 25-50 mL/min/1,73 m²- intervalo de dose: 12 horas.

"Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento."

"Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico."

"Este medicamento não deve ser partido ou mastigado."

"Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento."

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

- Gastrintestinal

Você poderá apresentar sintomas de colite pseudomembranosa (inflamação do cólon), durante ou após o tratamento. Raramente foi relatado náuseas, vômitos e dispepsia. A administração com alimentos diminui a ocorrência de náuseas. Pode ocorrer diarreia.

- Hipersensibilidade

Em comum com outras cefalosporinas, foi observado reações alérgicas entre as quais coceira, erupção cutânea, urticária e angioedema. Essas reações geralmente desaparecem com a suspensão do uso do medicamento.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Se você tomar uma quantidade maior do que foi recomendada pelo médico deverá procurar orientações médicas.

Não é necessário nenhum outro tratamento além do suporte geral e observação. Para quantidades maiores que 250 mg/kg, induzir o esvaziamento gástrico (indução ao vômito ou lavagem gástrica).

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve conservar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Protegido da umidade.

Quando conservado em local seco e com temperatura entre 15 e 30 °C, este medicamento permanecerá estável até a data de validade declarada no cartucho.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa do produto. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial a sua saúde.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Farm. Resp.: Dra. Miriam Onoda Fujisawa

CRF-SP nº 10.640

MS - 1.0181.0469

Medley.

Registrado por: **Medley Indústria Farmacêutica Ltda.**

Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP

CNPJ 50.929.710/0001-79 - Indústria Brasileira

Fabricado por: **Medley Indústria Farmacêutica Ltda.**

Rua São Policarpo, 100 - Sumaré - SP

S.I.M.

Serviço de
Informações Medley
0800 7298000
www.medley.com.br

52522
Faber
Print

ANEXO 3: Proposta de alteração na metodologia para determinação de CEFA da Farmacopeia Brasileira.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 30°C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão pH 3,5: fosfato de potássio monobásico 0,02 M, pH 3,5, ajustado com ácido fosfórico.

Fase móvel: mistura de *Tampão pH 3,5* e metanol (94:6).

Solução amostra: transferir 10 mg da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 20 mL e diluir com água ultra-pura. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar, transferir uma alíquota de 1 mL para um balão volumétrico de 10 mL, diluir em água ultra-pura e filtrar.

Solução padrão: transferir o equivalente a 10 mg de cefadroxila SQR para balão volumétrico de 20 mL e diluir com água ultra-pura. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir uma alíquota de 1 mL para um balão volumétrico de 10 mL, diluir em água ultra-pura e filtrar. Utilizar a solução no mesmo dia.

A eficiência da coluna não deve ser menor do que 1800 pratos teóricos. O fator de cauda não é superior a 2,2. O fator de capacidade deve ser de 2 a 3,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

Procedimento: injetar separadamente, 10 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a potência, em mg/mg, de cefadroxila (C₁₆H₁₇N₃O₅S) na amostra a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para as *Soluções padrão e amostra*.