

## Índice de Tabelas

Tabela 1: Principais mecanismos de degradação química adaptado de Espinosa <i>et alli.</i> 2005	22
Tabela 2: Regras gerais para a atribuição dos prazos de utilização dos medicamentos manipulados (FGP 2001-2005)	35
Tabela 3: Ensaio não destrutivo de controlo de qualidade consoante para as diferentes formas farmacêuticas (Portaria n.º 594/2004)	36
Tabela 4: Ensaio a realizar tendo em conta a forma farmacêutica (FP8 2005)	37
Tabela 5: Testes de Controlo de Qualidade para preparações estéreis (Allen 2002)	39

## **I. Introdução**

Os farmacêuticos são os únicos profissionais com preparação no ramo das ciências naturais, física e química e dotados de conhecimento sobre medicamentos; são pessoas conscientes de que um único erro na prática diária da sua profissão pode resultar numa potencial tragédia.

O papel do farmacêutico passa por dispensar e preparar medicamentos à população, aconselhar os utentes, minimizando os erros de medicação e maximizando a adesão do utente à terapêutica, fazer a monitorização da terapia com os fármacos e, conseqüentemente, evitar gastos supérfluos dos mesmos. O principal objectivo da profissão farmacêutica é a recuperação e/ou manutenção de um certo padrão de saúde e qualidade de vida dos utentes (Allen 2002).

O presente trabalho incide sobre uma das inúmeras actividades farmacêuticas – a manipulação de medicamentos. A manipulação de medicamentos deve obedecer a vários parâmetros que são determinados pela legislação e por várias farmacopeias. Tais parâmetros visam garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos sendo a sua estabilidade e respectivo controlo de qualidade factores chave e, portanto, alvo de estudo deste trabalho.

Os medicamentos manipulados são preparados nas Farmácias Comunitárias ou nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares e estão regulamentados por um decreto próprio, sendo definidos como:

«Medicamento manipulado» qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico;

«Fórmula magistral» o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina;

«Preparado oficial» qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado directamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço (D.L. nº 95/2004).

A manipulação é uma arte ancestral e rotineira da prática farmacêutica e, nos dias de hoje, é uma das áreas onde se tem vindo a verificar um crescimento mais rápido. Nos últimos anos assiste-se a um aumento dos medicamentos manipulados, devido não só às inúmeras vantagens que estes têm demonstrado possuir, mas também por se revelarem como alternativas terapêuticas válidas. A personalização da terapêutica em situações especiais constitui a principal razão para a preparação de medicamentos manipulados. Áreas como a Oncologia, Pediatria, Geriatria, Veterinária e doentes com necessidades específicas como insuficientes renais, hepáticos ou com dificuldades de deglutição, são alvos preferenciais para uma terapia ajustada em termos de dosagens e formas galénicas adequadas às vias de administração disponíveis (FGP 2001-2005; Allen 2002). Por exemplo, os doentes pediátricos são um desafio uma vez que as crianças não querem ou simplesmente não conseguem ingerir comprimidos ou cápsulas e a indústria farmacêutica não fornece formas farmacêuticas líquidas para certos medicamentos. Além disso, é muitas vezes necessário ajustar a dose de um fármaco destinado a um adulto à dose adequada do mesmo fármaco para que este possa ser administrado numa criança (Allen 2002; Barbosa e Pinto 2008). No caso da geriatria, a manipulação de medicamentos para doentes pertencentes a esta área pode revelar-se um desafio muito maior que o dos restantes grupos de doentes, isto porque, muitas vezes, existem dificuldades físicas, emocionais e sociais que afectam e dificultam a adesão do doente à terapêutica, para além dos problemas de saúde destes doentes que, na maioria das vezes, são crónicos. Os farmacêuticos envolvem-se cada vez mais intimamente no trabalho em parceria com veterinários para o tratamento de animais, desde os animais de companhia até aos exóticos. Os doentes com dificuldades de deglutição também são beneficiados pela manipulação uma vez que já é possível preparar soluções de nutrição parenteral (Allen 2002).

Numa época dominada por uma industrialização generalizada poderá parecer paradoxal o interesse pelos medicamentos cuja preparação é realizada em pequena escala, quer nas farmácias comunitárias, quer nas farmácias hospitalares. A realidade, contudo, aponta para que estas preparações – globalmente designadas medicamentos manipulados – continuem a ocupar um lugar próprio no arsenal terapêutico moderno (Barbosa e Pinto 2000, 2001, 2008). O facto da indústria farmacêutica estar limitada a certas dosagens e formas farmacêuticas, leva a que muitas das especialidades não sejam introduzidas no mercado ou sejam descontinuadas. As razões que justificam tal

ocorrência são muitas vezes do foro farmacoeconómico, no entanto, existem outras justificações como é o caso da dificuldade que ocorre nos processos de formulação e fabrico e, também, a dificuldade em obter determinadas matérias-primas usadas em certos produtos comerciais. É igualmente importante referir o aumento da escassez de medicamentos que se tem verificado nos últimos anos, o que se explica com a produção desajustada desses mesmos medicamentos, erros de cálculo das taxas de utilização efectiva de fármacos e a dificuldade em adquirir algumas matérias-primas importadas (Allen2002).

Os medicamentos manipulados permitem obter associações de fármacos não comercializadas, em casos em que a estratégia terapêutica assim o exige, tornando-se numa vantagem não só económica mas também de eficácia terapêutica.

A massificação da produção de determinadas especialidades farmacêuticas, a falta de apoio e de incentivo por parte das entidades governamentais, assim como a inadequação dos medicamentos manipulados às exigências terapêuticas actuais, com formulações desenvolvidas e testadas que possam assegurar as necessidades clínicas da actualidade, são algumas das razões pelas quais o mercado dos medicamentos manipulados em Portugal tem vindo a sofrer um decréscimo.

A publicação do Formulário Galénico Português (FGP) em 2001 e a sua ampliação em 2005 permitiram disponibilizar um instrumento tecnologicamente avançado e adaptado às necessidades da terapêutica contemporânea, de apoio à preparação de medicamentos nas farmácias comunitárias e nos serviços farmacêuticos hospitalares, promovendo, em simultâneo, a qualidade dos produtos preparados e a sua uniformização à escala nacional.

Os actuais padrões de qualidade na utilização de medicamentos manipulados estão enquadrados num sistema de boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados de acordo com normas e requisitos aprovadas pelo Instituto Nacional do Medicamento (INFARMED).

No caso particular do nosso país, faz parte da legislação farmacêutica, a portaria nº. 594/2004 de 2 de Junho, onde estão descritas as “Boas Práticas de Medicamentos Manipulados” e, a par da Farmacopeia Portuguesa, também estas devem servir de

orientação para os farmacêuticos que se dedicam à arte da manipulação de medicamentos.

## **II. Estabilidade dos Medicamentos Manipulados**

Segundo a Farmacopeia Americana, entende-se por estabilidade a “capacidade da forma galénica manter, dentro dos limites especificados, e ao longo de todo o seu período de armazenamento e utilização, as mesmas propriedades e características de que dispunha no momento do seu fabrico” (USP 32/NF 27).

A mesma Farmacopeia estabelece definições para cinco tipos gerais de estabilidade:

- Química: cada ingrediente activo mantém a sua integridade química e potência rotulada, dentro dos limites especificados. A estabilidade química dos excipientes deve ser igualmente assegurada;

- Física: as propriedades físicas originais, incluindo a aparência, sabor, uniformidade, dissolução e suspensão mantêm-se;

- Terapêutica: o efeito terapêutico permanece inalterado;

- Toxicológica: não se verifica um aumento significativo na toxicidade que ocorre;

- Microbiológica: esterilidade ou resistência ao crescimento bacteriano é mantida de acordo com os requisitos especificados. Os agentes antimicrobianos que estão presentes mantêm a sua eficácia dentro dos limites especificados.

O farmacêutico manipulador tem a responsabilidade de cumprir com os requisitos impostos pelas agências reguladoras assegurando que as características iniciais se mantêm até ao momento de administração, de modo a assegurar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento

## **II.1. Factores que afectam a estabilidade**

É sabido que factores intrínsecos dos fármacos, como é o caso da sua estrutura molecular, determinam a sua maior ou menor reactividade. Contudo, existem outros factores que podem afectar a estabilidade de um fármaco e da respectiva dosagem, entre eles inclui-se o pH, a temperatura, o solvente, a luz, o oxigénio, o dióxido de carbono, a humidade, o tamanho da partícula, entre outros (Allen 2002, 2010).

### **II.1.i. pH**

O pH é um dos agentes mais importantes no que respeita à estabilidade de um medicamento. Muitos perfis de estabilidade de pH podem ser obtidos e posteriormente usados para determinar o pH de máxima estabilidade de um medicamento. Estabelecido o intervalo de pH podem ser preparadas amostras para manter o pH esperado para o período de vida útil ou duração da terapia com o medicamento (Allen 2002, 2010).

No entanto, o estudo da influência do pH na velocidade de degradação não é tão simples como se imagina. Se a velocidade de hidrólise de um fármaco é medida em condições de pH diferentes, usando para isso uma série de soluções tampão adequadas, consegue determinar-se o perfil da relação pH/velocidade através da construção de um gráfico empregando as constantes de velocidade de hidrólise em função do pH. É provável que os diferentes tampões usados na preparação das soluções influenciem os perfis de pH/velocidade obtidos. Para perceber o porquê dessa influência devem considerar-se não só o efeito catalítico dos iões hidrogénio e hidroxilo, designada catálise ácido-base específica, mas também o possível efeito acelerador dos componentes do sistema tampão, como catálise ácido-base geral (Florence e Attwood 2006).

Um exemplo já estudado e que demonstra a influência do pH na degradação de um fármaco é o estudo sobre a estabilidade química do hidrocloreto de fenilefrina em injectável para perfusão em 0,9% de cloreto de sódio. Neste estudo demonstrou-se que a fenilefrina é estável a pH inferior a 7.3 e que a pH superior a 7 ocorre degradação da cadeia lateral com perda da função amina secundária, enquanto o grupo fenólico permanece estável (Gupta 2004).

A codeína é um exemplo já conhecido de um fármaco cuja degradação aumenta na presença de um pH básico (Florence e Attwood 2006).

Um estudo sobre a estabilidade físico-química de cremes que contêm de AHAs (alfa-hidroxiácidos) demonstrou que a adição destes compostos aos cremes provoca uma diminuição significativa nos níveis de conservantes dos mesmos. Os conservantes usados neste estudo foram o metilparabeno e o propilparabeno, que não foram hidrolisados nos cremes hidrofílicos onde a mistura de AHAs foi parcialmente neutralizada a um pH acima de 3,5 (Villiers 2000).

### **II.1.ii. Temperatura**

A temperatura, a par do pH, é também dos factores mais importantes quando se fala em estabilidade. A temperatura afecta a estabilidade de um fármaco aumentando a taxa de velocidade das reacções cerca de duas a três vezes por cada aumento de 10 °C, para a maioria das moléculas. Este efeito da temperatura foi sugerido pela primeira vez por Arrhenius, através da fórmula (1):

$$k = Ae^{-E_a/RT} \quad (1)$$

sendo: k é a constante de velocidade da reacção, A é o factor de frequência,  $E_a$  é a energia de activação, R é a constante dos gases perfeitos (1.987 cal/deg mol) e T é a temperatura absoluta. Como é evidente através das relações descritas na fórmula, um aumento da temperatura resulta num aumento da velocidade de reacção ou da velocidade de degradação do fármaco. A energia de activação, que oscila entre 10 e 30 kcal/mol para a maioria das moléculas, é uma medida da sensibilidade à velocidade de degradação face a alterações de temperatura. A representação de Arrhenius (ln k vs. 1/T) permite prever a estabilidade de numerosos fármacos, já que permite extrapolar a velocidade de reacção a uma dada temperatura. Este princípio constitui a base dos ensaios acelerados de estabilidade dos fármacos (Waterman e Adami 2005, Yoshiota e Stella 2002).

A título de exemplo, um composto que sofre alterações quando exposto a elevadas temperaturas é a dacarbazina que passa da cor marfim, que a caracteriza, para um tom de rosa o que é indicativo de alguma decomposição (Allen 2000a, 2000b).

A ampicilina sódica exhibe maior decomposição a temperaturas mais elevadas. Um estudo que prova isto refere que este composto demonstra cerca de 10% de degradação após 24 horas armazenado a 23 °C e apenas 6% de degradação quando armazenado a 4 °C e após três dias (Yanping e Lawrence 2002).

O cloreto de succinilcolina é outro exemplo de compostos que sofrem alterações com a temperatura. Realizou-se um estudo para testar a estabilidade de injeções de cloreto de succinilcolina à temperatura ambiente e a 4 °C. No final, concluiu-se que o cloreto de succinilcolina perdeu cerca de 10% da sua potência após 45 dias armazenado a 25 °C e apenas perdeu cerca de 1% de potência quando armazenado a 4 °C no dobro do tempo (Storms 2003).

### II.1.iii. Solvente

Quando se fala em estabilidade numa preparação líquida, tem obrigatoriamente de se referir o efeito do solvente.

Muitos fármacos, que são susceptíveis de sofrer hidrólise, podem ser estabilizados pela sua formulação, quando possível, em soluções não-aquosas. A razão pela qual a mudança para solvente não-aquoso é frequentemente bem sucedida em reduzir a hidrólise é explicada pela constante dielétrica (Florence e Attwood 2006).

O efeito da constante dielétrica do solvente sobre a estabilidade, onde a decomposição envolve a reacção de um ião e um fármaco carregado (por exemplo, catálise específica ácida ou básica de um fármaco carregado), é dado pela seguinte equação (2):

$$\log k = \log k_{\epsilon = \infty} - Kz_A z_B / \epsilon \quad (2)$$

onde  $z_A$  e  $z_B$  representam a carga do ião e do fármaco e  $K$  é uma constante para um dado sistema a uma temperatura fixada.  $k_{\epsilon = \infty}$  é a constante de velocidade num solvente de constante dielétrica infinita, obtida pela extrapolação de um gráfico de  $\log k$  em função de  $1/\epsilon$ , onde  $\epsilon$  é a constante dielétrica. Se a diminuição na constante dielétrica estabilizará ou não tal reacção dependerá da carga dos dois iões. Se ambos, o fármaco e o ião atacante, estiverem carregados de maneira semelhante, como acontece na hidrólise

catalisada pelo ião hidroxilo de um fármaco aniónico ou a hidrólise catalisada pelo ião hidrogénio de um fármaco catiónico, a inclinação do gráfico de  $\log k$  em função de  $1/\epsilon$  será negativa, o que faz com que a formulação em solventes de constante dieléctrica baixa diminua a velocidade de decomposição. Por outro lado, se as cargas do ião atacante e da molécula de fármaco forem de cargas opostas, como em hidrólise por catálise básica específica ou geral de um fármaco protonado, a inclinação do gráfico será positiva, deste modo a estabilização não será obtida pela formulação num solvente de baixa constante dieléctrica (Florence e Attwood 2006).

O solvente pode afectar as propriedades físico-químicas dos fármacos como o  $pK_a$ , a solubilidade, viscosidade, tensão superficial e a velocidade de degradação. Como tal, é essencial saber que, por exemplo, o cloridrato de doxorubicina é um composto solúvel em água e em soluções isotónicas de cloreto de sódio (Allen 2000a; Allen 2000b), o cloridrato de ondansetrona é parcialmente solúvel tanto em água como em álcool (Allen 2000a; Allen 2000b), a heparina sódica é solúvel em água e o cloridrato de vancomicina é muito solúvel neste solvente (Allen 2004).

#### **II.1.iv. Luz**

A luz pode fornecer a energia de activação necessária para que ocorra uma reacção de degradação. O número e o comprimento de onda dos fótons incidentes afectam a taxa de fotodegradação dos fármacos. Muitas reacções de fotodegradação são de ordem zero, ou constantes. Não é fácil estudar quantitativamente o efeito da luz porque a dependência do comprimento de onda da degradação varia consoante os fármacos e além disso as fontes de luz possuem diferentes distribuições espectrais. Isto explica o facto de, em muitos casos, apenas terem sido relatados casos qualitativos no que respeita a fotodegradação de fármacos (Yoshiota e Stella 2002).

Como exemplo de fármacos fotossensíveis podem referir-se a dacarbazina (Allen 2000<sup>a</sup>, 2000b), a nifedipina, a furosemida (Yoshiota e Stella 2002) entre muitos outros, que devem ser armazenados em recipientes resistentes à luz e que, conseqüentemente, os protejam da mesma sob pena de sofrerem degradação caso estes cuidados não sejam prestados.

### **II.1.v. Oxigénio**

O oxigénio pode induzir a degradação do fármaco por oxidação, que depende não só do contacto com o oxigénio, mas também da sua concentração e da espécie radical em que este se encontra. É sabido que a concentração de oxigénio na atmosfera e em diversas soluções intervém significativamente na degradação de fármacos, o que se pode comprovar em alguns estudos disponíveis relativos à cinética de degradação de fármacos e à concentração de oxigénio. Podem referir-se dois estudos em que o oxigénio tem uma participação activa na degradação de compostos, é o caso do cianidanol, um flavonóide cuja fotodegradação aumenta com o aumento da concentração de oxigénio (Yoshiota e Stella 2002). Outro estudo sobre soluções usadas em diálise peritoneal refere que após reconstituída, a solução de cloridrato de vancomicina é sensível ao oxigénio e, como tal, não deve ficar exposta ao ar mas sim guardada em recipiente cheio e bem rolhado (Allen 1999).

### **II.1.vi. Dióxido de Carbono**

O dióxido de carbono pode provocar a formação de carbonatos insolúveis na forma sólida e estes contribuem para a diminuição das propriedades de dissolução do fármaco (Allen 2002).

### **II.1.vii. Humidade**

A humidade pode provocar reacções de hidrólise e, conseqüentemente, a degradação do medicamento no estado sólido. A influência da água na estabilidade de um sólido depende do tipo de ligação da molécula de água ao fármaco: as formas hidratadas, em que a molécula de água se encontra ligada à estrutura cristalina do fármaco e que não entram no processo de degradação, a não ser que sejam libertadas por processos de manipulação como por exemplo a pulverização; as moléculas de água que não fazem parte da estrutura cristalina e que ficam adsorvidas à superfície do sólido, podendo originar degradação do mesmo (Waterman e Adami 2005, Yoshiota e Stella 2002).

Quando se trata de formulações sólidas cuja degradação pode ocorrer por influência da humidade é conveniente ter também em conta os excipientes da

formulação. Isto porque existem excipientes, tais como o amido e a povidona, que possuem um elevado teor de água. O efeito desta humidade na estabilidade do fármaco depende do seu grau de interacção com a mesma. A interacção química entre os componentes nas formulações sólidas pode levar a um aumento da decomposição. Na literatura farmacêutica são relatados vários exemplos sobre o efeito de excipientes de comprimidos na decomposição de fármacos como é o caso do trissilicato de magnésio que causa um aumento na hidrólise de comprimidos de aspirina, devido ao seu alto teor em água (Florence e Attwood 2006).

### **II.1.viii. Tamanho da partícula**

O tamanho da partícula pode ter um efeito importante quando se fala da estabilidade de um produto. Quanto menor o tamanho da partícula, maior a sua superfície específica e portanto, maior a reactividade do fármaco. Quando se trabalha com fármacos que são pouco estáveis no estado sólido, como é o caso dos pós e das cápsulas, é aconselhável utilizar um tamanho de partícula maior (Allen 2002).

A taxa de absorção de muitos fármacos pouco solúveis a nível do tracto gastrointestinal e de outros locais é limitada pela taxa de dissolução desses fármacos. Por conseguinte, o tamanho das partículas de um fármaco torna-se um factor de extrema importância caso o fármaco em questão apresente uma solubilidade baixa. O controlo exercido sobre o tamanho das partículas do acetato de cortisona e da griseofulvina deve-se à baixa solubilidade destes fármacos (Florence e Attwood 2006).

A importância do tamanho da partícula foi reconhecida pela primeira vez em 1939 quando se tentou perceber qual a toxicidade da fenotiazina sobre as larvas de traça. Mais tarde, em 1940, estudou-se o efeito anti-helmíntico deste mesmo composto usando o mesmo tipo de cobaias, onde ficou demonstrado que a redução no tamanho de partícula da fenotiazina aumentou a actividade desta (Florence e Attwood 2006).

### **III. Mecanismos de degradação**

A instabilidade descreve as reacções químicas que são irreversíveis e originam produtos químicos distintos (produtos de degradação), que tanto podem ser terapêuticamente inactivos, como podem apresentar grande toxicidade.

Também é comum falar-se em incompatibilidade, contudo é necessário diferenciar esta da instabilidade, embora ambas devam ser consideradas na avaliação global da estabilidade de uma preparação. Geralmente, a incompatibilidade refere-se a evidências visuais e a fenómenos físico-químicos, como é o caso da precipitação dependente da concentração e reacções ácido – base, cujos produtos da reacção se manifestam como uma mudança de estado físico, incluindo o equilíbrio de cargas (Grissel 1998).

Os mecanismos de degradação que ocorrem nos fármacos e que geram a sua instabilidade são de natureza variada. Em alguns casos esta instabilidade pode ser detectada por alguma mudança na aparência física: cor, sabor, odor ou textura da formulação. Por outro lado, as alterações químicas que possam surgir não são tão evidentes e, muitas vezes, só se conseguem determinar através da análise química dos compostos. Existem muitos fármacos susceptíveis a algum tipo de decomposição química quando formulados no estado líquido ou mesmo em formas farmacêuticas sólidas (Allen 2002, Florence e Attwood 2006). Tanto a degradação química como a degradação física dos fármacos podem alterar os seus efeitos farmacológicos resultando numa alteração dos efeitos terapêuticos, bem como em consequências toxicológicas (Yoshiota e Stella 2002).

### **III.1. Degradação química**

A degradação química é a forma de degradação de fármacos mais conhecida e melhor estudada. A instabilidade química está sempre associada a uma perda de potência e conseqüente diminuição de qualidade do fármaco. A identificação e doseamento dos produtos de degradação permitem um melhor conhecimento da cinética de degradação assim como conhecer as condições que favorecem a sua estabilidade.

Os fármacos apresentam estruturas químicas muito diversificadas, passíveis de sofrer degradação química através de diferentes mecanismos, como é o caso da hidrólise, oxidação, racemização, isomerização, fotodegradação e polimerização. De todos estes mecanismos os mais frequentes são a hidrólise, oxidação e fotodegradação. Na tabela 1 apresentam-se os principais mecanismos de degradação química (Espinosa *et al.* 2005).

**Tabela 1.** Principais mecanismos de degradação química adaptado de Espinosa *et alli*. 2005.

Reacção	Grupo funcional	Fármaco
Hidrólise	Éster	Ácido acetilsalicílico Atropina Benzocaína Fisostigmina Metildopa Procaína Succinato de hidrocortisona
	Lactonas	Pilocarpina Varfarina
	Amidas	Acetaminofeno Amoxicilina Ampicilina Cefadroxil Cinchocaína Ergometricina Indometacina
	Imidas	Alantoína Fenobarbital
	Oximas	Furosemida Nitrazepam Triazolam
	Outros	Benzilpenicilina sódica Cloranfenicol Clordiazepóxido Digoxina Nitrofurantoína Rifampicina
Isomerização		Anfotericina B Ciclosporina A Tirilazade

Reacção	Grupo funcional	Fármaco
Racemização		Cefotaxima Epinefrina Oxazepan Pilocarpina Tetraciclina
Oxidação		Ácido ascórbico Epinefrina Hidro cortisona Metildopa Morfina Prednisolona Procaterol Vitamina A
Desidratação		Eritromicina Glucose Lactose
Fotodegradação		Ácido ascórbico Cloroquina Hidro cortisona Nifedipina Prednisolona Reserpina Riboflavina

### III.1.i. Hidrólise

A hidrólise é uma das reacções mais comuns observadas em compostos farmacêuticos. Este processo caracteriza-se pela reacção entre os fármacos e a água de onde resultam produtos de degradação devido à sua diferente composição química. É, provavelmente, a causa mais importante de decomposição de fármacos quando formulados no estado líquido e, portanto, em contacto directo com a água. Muitos destes fármacos são ésteres ou contêm outros grupos que são susceptíveis à hidrólise, como é o caso das amidas e lactonas. (Cairns 2008, Waterman e Adami 2005). A título

de exemplo, os fármacos de administração parenteral são formulações em que o fármaco entra em contacto directo com a água, no entanto, nas formas farmacêuticas sólidas a humidade está frequentemente presente, embora em pequenas quantidades (Yoshiota e Stella 2002).

### **III.1.ii.Oxidação**

A oxidação, a par da hidrólise, é também um processo destrutivo que afecta vários tipos de fármacos como os aldeídos, álcoois, fenóis, açúcares, alcalóides, óleos e gorduras insaturadas. O oxigénio, que participa na maioria das reacções de oxidação, é abundante no ambiente a que estão expostos os fármacos, quer durante o processamento de medicamentos, quer durante o armazenamento a longo prazo (Yoshiota e Stella 2002). Quimicamente, a oxidação envolve a perda de electrões de um átomo ou molécula. Cada electrão que se perde liga-se a outro átomo ou molécula provocando a redução da molécula do receptor. O processo de oxidação envolve frequentemente a presença de radicais livres; trata-se de moléculas ou átomos que possuem um ou mais electrões desemparelhados, como é o caso do oxigénio molecular ( $O_2^{\cdot}$ ) e do radical hidroxilo ( $OH^{\cdot}$ ). Estes radicais têm tendência a ligar-se a outros electrões de outras moléculas provocando a oxidação das mesmas. Muitas das modificações oxidativas em preparações farmacêuticas são “auto-oxidações” que ocorrem espontaneamente sob a influência do oxigénio atmosférico. Inicialmente estas reacções são lentas, mas ao longo do tempo vão sendo cada vez mais rápidas. Este é um tipo de reacção em cadeia que se inicia com a ligação do oxigénio à molécula do fármaco e prossegue com a participação do radical livre desta molécula oxidada, na destruição de outras moléculas de fármacos (Cairns 2008, Florence e Attwood 2006, Waterman e Adami 2005).

### **III.1.iii. Isomerização**

A isomerização é o processo de conversão de um fármaco nos seus isómeros ópticos ou geométricos. Desde que os vários isómeros de um fármaco tenham actividades diferentes, tal conversão pode ser considerada uma forma de degradação, da qual resulta, muitas vezes, uma grave perda da actividade terapêutica (Florence e Attwood 2006).

#### **III.1.iv. Racemização**

A racemização é o processo no qual quantidades equimolares de dois enantiómeros de uma molécula quiral são misturados ou formados através de uma reacção, a mistura resultante designa-se por mistura racémica (North 1998).

Esta mistura racémica pode adquirir propriedades físicas diferentes das que possuíam os seus enantiómeros no seu estado puro e as propriedades químicas da mistura reflectem o facto de que ambos os enantiómeros do composto inicial estão presentes. Assim, ao reagir com compostos quirais, os dois enantiómeros presentes na mistura racémica podem reagir de modo desigual, enquanto que em reacções com espécies aquirais os mesmos enantiómeros reagem de forma idêntica (North 1998).

#### **III.1.v. Fotodegradação**

A fotodegradação é um mecanismo de degradação que afecta variadíssimos fármacos e que se caracteriza pela degradação dos mesmos quando estes são expostos à luz. Os mecanismos para estas reacções são geralmente muito complexos. O resultado desta degradação é a perda de potência do fármaco muitas vezes acompanhada por alterações na sua aparência, tal como descoloração ou formação de precipitado. A fotodegradação pode ocorrer não só durante o armazenamento, mas também durante o uso do fármaco. A reacção química primária ocorre quando o comprimento de onda da luz incidente se encontra dentro da faixa do comprimento de onda de absorção do fármaco (geralmente dentro do espectro ultra-violeta, excepto se o fármaco tiver cor) de modo que a molécula de fármaco absorve a radiação por ela própria e degrada-se. A fotodegradação também se manifesta em fármacos que não absorvem directamente a radiação incidente. Neste caso a degradação ocorre pela absorção da radiação por parte dos excipientes da formulação (fotossensibilizadores) que transferem a energia absorvida para o fármaco, fazendo com que este se degrade. Na avaliação da fotoestabilidade de um produto, é necessário considerar a formulação final ao invés de somente o fármaco em si. A taxa de fotodegradação é dependente da taxa na qual a luz é absorvida pelo sistema, assim como da eficiência do processo fotoquímico. Em formulações que possuem uma baixa concentração de fármaco, a reacção fotoquímica primária é de primeira ordem cinética; a cinética é mais complicada em formulações com concentrações mais elevadas de fármaco e no estado sólido porque a maioria da luz

é absorvida perto da superfície do produto (Florence e Attwood 2006, Yoshiota e Stella 2002).

### **III.1.vi. Polimerização**

Polimerização é o processo pelo qual duas moléculas idênticas de um fármaco se combinam para formar uma molécula mais complexa. Tem sido demonstrado que o processo de polimerização ocorre durante o armazenamento de soluções aquosas concentradas de aminopenicilinas, como por exemplo a ampicilina sódica, ou seja, as soluções afectadas por este tipo de degradação são, sobretudo, as de antibióticos de ampicilina (Allen 2002, Florence e Attwood 2006).

No que diz respeito à manipulação de preparações magistrais, devem sempre ser tomadas medidas que visam reduzir ou prevenir a ocorrência de deterioração das substâncias activas, no que diz respeito à hidrólise, oxidação e outros processos que ocorrem com menor frequência, mas que também contribuem para a degradação dos fármacos, como é o caso da hidratação (encontrada em alguns alcalóides da cravagem do centeio) e reacções de dimerização (que se podem observar como resultado do ataque do radical livre à molécula da morfina), para além das restantes já mencionadas (Allen 2010).

### **III.2. Degradação física**

Os componentes dos medicamentos (substâncias activas e excipientes) existem em vários estados físicos microscópicos com diferentes graus de ordem. A tendência tanto das substâncias activas como dos excipientes é, ao longo do tempo, transitarem de um estado, normalmente instável ou metaestável, para um estado mais estável termodinamicamente. A taxa de conversão depende do potencial químico correspondente à diferença de energia livre entre os estados e a energia barreira (como a que existe nas reacções químicas) que deve ser superada para que a conversão possa ocorrer.

A instabilidade física pode ocorrer por cristalização, formação de polimorfos, vaporização e adsorção (Florence e Attwood 2006, Yoshiota e Stella 2002).

### **III.2.i Cristalização**

Ao longo do tempo têm sido feitas várias tentativas para formular fármacos pouco solúveis em água no estado amorfo. Isto, porque a solubilidade das substâncias amorfas é geralmente maior que a solubilidade das mesmas substâncias quando se encontram no seu estado cristalino. No entanto, devido à menor energia livre do estado cristalino, a substância amorfa tende a mudar para o seu estado cristalino termodinamicamente mais estável, à medida que o tempo avança (Yoshiota e Stella 2002).

A cristalização de partículas em suspensão pode alterar a sua distribuição de tamanho. Como já foi referido, isto deve-se muitas vezes a flutuações de temperatura: o aumento da temperatura resulta numa maior solubilidade (o que significa que as partículas mais pequenas dissolvem-se mais rapidamente), por outro lado, a diminuição da temperatura resulta na cristalização de fármaco sobre as partículas já existentes. Estes ciclos de flutuações de temperaturas fazem com que haja uma diminuição na proporção de partículas mais pequenas e um aumento da proporção das partículas maiores (Allen 2010, Florence e Attwood 2006).

### **III.2.i Polimorfismo**

Polimorfos são cristais de formas diferentes que pertencem ao mesmo composto químico mas que diferem na sua energia. Os polimorfos apresentam diferentes propriedades físicas e químicas, como é o caso da solubilidade, compressibilidade e ponto de fusão (Allen 2010).

Sob determinadas condições, a forma polimorfa com menor energia livre tende a ser a mais estável e, como tal, as outras formas de polimorfos existentes tendem a transformar-se nela. A transformação entre as formas polimorfas pode levar a problemas de formulação. As transições de fase podem provocar mudanças no tamanho dos cristais em suspensão e a sua eventual aglutinação. Por exemplo, em cremes, o crescimento de cristais como consequência da transição de fases, pode fazer com estes ganhem grumos. Da mesma forma, as mudanças nas formas polimorfas de veículos, tal como o óleo usado na formulação de supositórios, podem originar produtos com características de fusão diferentes e inaceitáveis (Florence e Attwood 2006).

### **III.2.iii. Vaporização**

A vaporização aumenta a temperaturas mais elevadas provocando a perda do solvente. Quando o solvente ou líquido se perde por completo, a concentração de produto aumenta, o que pode resultar numa sobredosagem de fármaco aquando a administração do mesmo. A perda de solvente pode também originar a precipitação de fármaco se a sua solubilidade no veículo restante for ultrapassada (Florence e Attwood 2006).

### **III.2.iv. Adsorção**

A adsorção dos fármacos ou excipientes é uma ocorrência comum e pode levar à perda de fármaco disponível para exercer o seu efeito. Os fármacos podem ficar adsorvidos aos filtros, recipientes, seringas ou outros materiais com que contactem. Isto é particularmente problemático no caso de baixas dosagens de fármacos (Allen 2010).

## **IV. Instabilidade das Formas Farmacêuticas**

A evidência da instabilidade em certas formas farmacêuticas pode, em muitos casos, ser observada pelo farmacêutico. Eis alguns exemplos de alterações físicas de diferentes formas farmacêuticas (Allen 2010; Waterman e Adami 2005; Yoshiota e Stella 2002):

**Cápsulas:** Alteração na aparência física ou na consistência da cápsula ou do seu conteúdo, incluindo o endurecimento, fragilidade ou amolecimento do invólucro.

**Pós:** Os pós e granulados são preparações constituídas por partículas sólidas secas livres e mais ou menos finas. A instabilidade física pode ser indicada pela aglutinação ou descoloração. Ao abrir o recipiente que contém o pó ou granulado, se houver libertação de pressão, isto pode ser um indicativo de degradação bacteriana ou outro tipo de degradação, resultando na libertação de dióxido de carbono. O pó deve ter uma cor uniforme e, se for caso disso, um odor característico.

**Formas líquidas (soluções, elixires, xaropes):** As soluções devem ser desprovidas de precipitados, descoloração, turvação, formação de gases e/ou desenvolvimento microbiano. Devem ser límpidas e de cor e odor apropriados. A

temperatura de armazenamento ou a alteração do pH com o tempo são factores que afectam a solubilidade dos fármacos que podem provocar a sua insolubilização.

**Emulsões:** São sistemas termodinamicamente instáveis. A tendência natural com o tempo é a de formação de agregados (floculação), agregação de glóbulos de fase interna à superfície (formação de creme) ou união de glóbulos de maior tamanho (coagulação) e consequente separação de fases. Alterações de temperatura durante o armazenamento podem alterar a estrutura química dos tensoactivos perdendo a sua eficácia (Fisher *et alli.* 2007). Também uma alteração electrolítica pode influenciar o potencial zeta e consequentemente modificar as características dos tensoactivos iónicos. O crescimento microbiano pode originar fenómenos de hidrólise das gorduras, alteração de cor, odor, pH e formação de gases, podendo causar a separação de fases.

**Suspensões:** São igualmente sistemas termodinamicamente instáveis pelo que as suas partículas têm tendência a sedimentar. As suspensões defloculadas apresentam uma velocidade de sedimentação lenta com sedimentos compactos e difíceis de ressuspender (*caking*) levando a erros de dosagem. Alterações da temperatura de armazenamento e o crescimento de cristais são factores que levam à instabilidade das suspensões. As suspensões devem apresentar uma distribuição de tamanho de partícula razoavelmente uniforme, assim como a viscosidade e as suas partículas devem originar um sedimento alto e facilmente redispersível.

**Formas semi-sólidas (pomadas, geles e cremes):** Devem ter uma aparência uniforme e, quando apropriado, um odor característico. Não devem alterar a sua consistência, demonstrar a separação de líquidos ou evaporação de solvente, caso estes existam, nem formar grânulos ou aspecto árido. Devem ser isentas de contaminação microbiana, descoloração e/ou odor desapropriado.

**Supositórios:** Com a alteração da temperatura de armazenamento e com o envelhecimento da formulação, poderão aparecer instabilidades tais como amolecimento excessivo, *secura*, endurecimento ou separação dos óleos.

Há ainda que referir as preparações estéreis, como é o caso das preparações oftálmicas e parenterais. Este tipo de preparações tem alguns requisitos essenciais,

como a esterilidade, a apirogenicidade e a ausência de partículas. (Silveira e Maciel 2006).

As preparações oftálmicas devem exibir uma aparência uniforme, assim como a cor, consistência, limpidez, tamanho de partícula e ressuspensão (no caso das suspensões, cremes e pomadas).

As preparações parenterais devem exibir um aspecto e cor uniformes, apresentar isenção de partículas em suspensão, ser facilmente dispersas (suspensões) e não mostrar sinais de alteração da integridade de fecho (Allen 2002, 2010).

## **V. Medidas preventivas da instabilidade**

### **V.1. pH**

Provavelmente, o pH é o parâmetro que mais influência tem na taxa de hidrólise de fármacos em preparações líquidas.

Deve também observar-se que a degradação oxidativa de alguns fármacos em solução pode ser dependente do pH, exemplo disso é a prednisolona cuja oxidação é catalisada por uma base, assim como a morfina que se oxida mais facilmente em meio neutro ou alcalino.

A fotodegradação de vários fármacos pode também ser originada pelo pH. Por exemplo, a decomposição fotoquímica de algumas benzodiazepinas aumenta com o pH e a ciprofloxacina é mais sensível à fotodegradação em pH ligeiramente básico, aumentando a estabilidade quando o pH é reduzido para a faixa entre os 3 e os 4 (Florence e Attwood 2006)

De modo a prevenir a degradação do fármaco, deve escolher-se o pH que garanta a máxima estabilidade do mesmo. Também é importante controlar o pH durante o manuseamento do fármaco de modo a evitar a sua degradação.

### **V.2. Temperatura**

O aumento da temperatura geralmente provoca um aumento muito acentuado na taxa de hidrólise dos fármacos em solução.

O efeito da temperatura pode ser minimizado seleccionando a temperatura adequada de armazenamento, refrigeração ou congelamento (Waterman e Adami 2005, Yoshiota e Stella 2002).

Assim, os fármacos que não sejam estáveis à temperatura ambiente devem ser armazenados a baixas temperaturas (injecções de penicilina, insulina, oxitocina e vasopressina), excepção feita para aqueles fármacos cuja temperatura baixa tenha o efeito adverso (Florence e Attwood 2006, Yoshiota e Stella 2002).

### **V.3. Fotodegradação**

Os efeitos da luz podem ser minimizados armazenando os fármacos em recipientes próprios que sejam resistentes à luz. Durante a administração de fármacos sensíveis à luz, estes podem e devem ser cobertos com folhas de alumínio ou invólucros de plástico âmbar (Allen 2002, Yoshiota e Stella 2002). Como precaução adicional é sempre aconselhável armazenar os fármacos fotossensíveis no escuro (Florence e Attwood 2006).

### **V.4. Oxidação**

A degradação motivada pela exposição e/ou presença de oxigénio pode ser minimizada preenchendo o recipiente onde se encontra a preparação o mais possível, diminuindo assim o espaço livre que possui, ou então preenchendo esse espaço com a adição de azoto. Outra opção é adicionar um agente antioxidante à formulação (Allen 2002, Florence e Attwood 2006).

### **V.5. Dióxido de Carbono**

Acondicionar as preparações em recipientes bem rolhados e tão cheios quanto possível pode minimizar o efeito do dióxido de carbono (Allen 2002).

### **V.6. Hidrólise**

Trabalhar num ambiente seco e adicionar um absorvente de humidade à embalagem do medicamento pode diminuir os efeitos da humidade (Allen 2002).

### **V.7. Modificação da estrutura molecular dos fármacos**

A taxa de degradação dos fármacos depende da sua estrutura química. Na maioria das vezes, fazem-se modificações estruturais para aumentar a actividade ou conseguir um impacto positivo nas propriedades do fármaco *in vivo*. No entanto, para os fármacos que são quimicamente muito instáveis, devem desenvolver-se análogos mais estáveis através de modificações adequadas na estrutura da molécula de fármaco (Yoshiota e Stella 2002).

Um exemplo de desenvolvimento de análogos para efeito de estabilização é mascarar os grupos hidroxilo reactivos, como já se fez com a eritromicina e a claritromicina, onde se verificou que, a pH ácido, a estabilidade da claritromicina é 340 vezes superior à da eritromicina (Yoshiota e Stella 2002).

### **V.8. Formação de complexos**

A formação de complexos entre fármacos e excipientes conduz, muitas vezes, à estabilização dos fármacos. Na formação destes complexos estão envolvidas forças de Van der Waals, interacções dipolo-dipolo, pontes de hidrogénio, forças de Coulomb e interacções hidrofóbicas.

A estabilização de ésteres, como a benzocaína, procaína e tetracaína por formação de complexos com a cafeína, já foi relatada nos anos 50 (Yoshiota e Stella 2002). Mais recentemente, foi publicado um estudo sobre a utilização de dióxido de carbono supercrítico na formação de complexos de ibuprofeno e metil- $\beta$ -ciclodextrina onde se comprovou que o complexo formado apresenta perfis de dissolução instantânea em solução aquosa, característica que antes da formação do complexo não possuía (Charoenchaitrakool *et alii* 2002).

### **V.9. Incorporação em lipossomas, micelas ou emulsões**

A incorporação de fármacos em lipossomas e micelas pode levar a alterações na sua estabilidade. No entanto, quando esta técnica reduz a taxa de degradação dos fármacos, pode ser usada como método para a estabilização de fármacos. A aspirina e a procaína são exemplos de fármacos cuja estabilidade pode ser significativamente melhorada quando se incorporam em lipossomas. O salicilato de fisostigmina numa

emulsão de fosfolípidos é estabilizado através da interacção dos fosfolípidos na interface água-óleo devido à sua incorporação na fase interna da emulsão (Yoshiota e Stella 2002).

Num estudo já publicado, incorporou-se a camptotecina num sistema micelar e fizeram-se alguns testes para comparar a estabilidade deste fármaco quando é incorporado em micelas e quando está “livre”. No final, concluiu-se que o sistema micelar evitou a hidrólise da camptotecina, o mesmo não se verificou no fármaco “livre” (Opanasopit *et alli* 2006).

## **VI. Embalagem**

O farmacêutico deve inspeccionar e aprovar todos os componentes, recipientes, fechos, rótulos e outros materiais utilizados no processo de manipulação. Esses materiais devem ser manipulados e armazenados de modo a evitar contaminações. (Allen 2002).

O papel que a embalagem desempenha na percepção global e actual das formas farmacêuticas encontra-se bem estabelecido. A embalagem exerce um papel importante na manutenção da qualidade e resistência dos medicamentos manipulados, protegendo-os da humidade e da luz que podem afectar significativamente as suas características. É crucial que se realizem testes de estabilidade às formas farmacêuticas nas suas embalagens finais (Yoshiota e Stella 2002).

Os medicamentos manipulados devem ser embalados de acordo com as especificações descritas na Farmacopeia Portuguesa 8. A escolha da embalagem depende das características físicas e químicas do medicamento em questão, assim como do uso para o qual se destina. Segundo a Farmacopeia Portuguesa 8, <<o recipiente é concebido de forma a permitir que se retire o conteúdo de maneira apropriada ao fim a que se destina. O recipiente protege o seu conteúdo do meio ambiente em graus variáveis conforme a perda dos seus componentes. O recipiente não exerce sobre o conteúdo nenhuma acção física ou química que possa alterar a sua qualidade para além dos limites tolerados pelas prescrições oficiais>>.

Para ajudar a manter a potência dos medicamentos armazenados, os materiais das embalagens não devem interagir física e quimicamente com o produto. Os materiais reactivos, aditivos ou absorptivos podem alterar a segurança, identidade, qualidade, eficácia ou pureza do manipulado, impedindo-o de ser um produto aceitável. Na escolha

da embalagem é necessário ter em conta algumas características da mesma, tais como: inércia, visibilidade, robustez, protecção contra a humidade, facilidade em voltar a fechar após abertura e economia da embalagem.

O plástico é um material que tem vindo a ser cada vez mais usado no fabrico das embalagens para armazenar medicamentos manipulados, isto porque é mais barato e mais leve que o vidro (Allen 2002). No entanto, apenas os plásticos especificados na Farmacopeia Portuguesa 8 podem ser utilizados.

A protecção contra a luz pode ser conseguida usando embalagens primárias (embalagem que está em contacto directo com a forma farmacêutica) e embalagens secundárias, feitas de materiais resistentes à luz.

Incorporando adsorventes de oxigénio nas embalagens, como por exemplo o ferro em pó, consegue-se reduzir a oxidação do medicamento (Yoshiota e Stella 2002).

## **VII. Prazo de utilização dos medicamentos manipulados**

Existe uma diferença na terminologia de “prazo de validade” e “prazo de utilização”. Entende-se por prazo de validade o tempo que é esperado que um produto mantenha a sua pureza e potência, sendo este valor calculado através de estudos de estabilidade acelerada. O prazo de validade utiliza-se em produtos comerciais.

Quando se fala em medicamentos manipulados diz-se que estes têm um determinado prazo de utilização que, na prática, corresponde ao termo mais comumente utilizado designado “prazo de validade”. Assim, o prazo de utilização é o intervalo de tempo em que se espera que o medicamento manipulado mantenha as suas características. O referido intervalo de tempo estima-se com base em directrizes gerais, referências bibliográficas ou estudos de estabilidade em tempo real que se fixam determinadas condições (Allen 2002).

De modo a esclarecer melhor esta diferença, a Farmacopeia Portuguesa 8 diz que <<as preparações farmacêuticas mantêm as suas características originais durante todo o período de validade. Os outros produtos que são objecto de uma monografia satisfazem às exigências aí consignadas durante todo o período de utilização. O prazo de validade que se determina para uma dada preparação e a data a partir da qual este período é calculado serão objecto de uma decisão da Autoridade competente em função dos resultados experimentais de estudos de estabilidade>>.

Assim, o prazo de utilização é o período durante o qual o medicamento manipulado mantém as características e os padrões de qualidade pré-definidos e pressupõe a utilização do medicamento. Para a sua atribuição deve ter-se em conta que se trata de preparações extemporâneas cuja aplicação deverá ser efectuada num curto espaço de tempo, assim como considerar o tipo de forma farmacêutica (soluções aquosas são mais susceptíveis à degradação), fármaco (tipo de mecanismos de degradação) e excipientes (presença de conservantes, antioxidantes) e tipo de embalagem (FGP 2001-2005).

Quando a literatura científica não disponibiliza dados relativos à estabilidade de um medicamento manipulado, tornam-se imprescindíveis algumas regras para a atribuição de prazos de utilização dos produtos, que se encontram resumidas na tabela 2 (FGP 2001-2005).

**Tabela 2.** Regras gerais para a atribuição dos prazos de utilização dos medicamentos manipulados (FGP 2001-2005)

<b>Preparações sólidas ou soluções não aquosas</b>	Substância activa é obtida através de um produto industrializado	25% do tempo que resta para expirar o prazo de validade sem exceder os 6 meses.
	Substância activa é obtida através de matéria-prima individualizada	6 meses
<b>Preparações líquidas aquosas</b>	Substâncias activas no estado sólido	14 dias (conservação entre 2-8°C)
<b>Restantes preparações</b>		deve corresponder à duração do tratamento sem exceder os 30 dias

### VIII. Controlo de Qualidade

O controlo de qualidade é uma característica essencial de qualquer actividade de manipulação. Um programa de controlo de qualidade eficaz deve garantir que um medicamento é bem preparado e é estável durante o período previsto da sua utilização (Allen 2002).

Deve proceder-se a todas as verificações necessárias para garantir a boa qualidade final do medicamento manipulado, incluindo, no mínimo, a verificação dos caracteres organolépticos. No entanto, é também conveniente efectuar alguns ensaios não destrutivos, tendo em conta a forma farmacêutica em questão. Estes ensaios estão aqui descritos na tabela 3 (Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho).

**Tabela 3.** Ensaios não destrutivos de controlo de qualidade consoante para as diferentes formas farmacêuticas (Portaria n.º 594/2004)

Forma Farmacêutica	Ensaio
Formas farmacêuticas sólidas	Uniformidade de massa.
Formas farmacêuticas semi-sólidas	pH.
Soluções não estéreis	Transparência. pH.
Soluções injectáveis	Partículas em suspensão. pH. Fecho de ampolas. Doseamento. Esterilidade.

O produto semi-acabado deve satisfazer os requisitos estabelecidos na monografia genérica da Farmacopeia Portuguesa para a respectiva forma farmacêutica. Deve ser efectuada uma verificação final da massa ou volume de medicamento a dispensar, o qual deve corresponder à quantidade ou ao volume prescrito. Os resultados destas verificações devem ser registados na respectiva ficha de preparação do medicamento manipulado (Portaria n.º 594/2004).

A Farmacopeia Portuguesa 8 descreve alguns ensaios que se devem realizar de modo a garantir a qualidade das formas farmacêuticas. Na tabela 4 estão resumidos os ensaios a realizar tendo em conta a forma farmacêutica.

**Tabela 4.** Ensaios a realizar tendo em conta a forma farmacêutica (FP8 2005)

Forma Farmacêutica	Ensaios
Bólus de libertação pulsátil	Uniformidade de Massa Uniformidade de Teor
Cápsulas	Desagregação Dissolução Uniformidade de Massa Uniformidade de Teor
Espumas medicamentosas	Densidade da espuma Duração da expansão Esterilidade*
Comprimidos	Desagregação Dissolução Finura da dispersão (Comprimidos dispersíveis) Uniformidade de Massa Uniformidade de Teor
Granulados	Desagregação (Granulados efervescentes) Dissolução Uniformidade de Massa Uniformidade da dose dispensada pelos recipientes Uniformidade de Teor
Lápis	Esterilidade
Pós cutâneos	Esterilidade* Granulometria Uniformidade de Massa Uniformidade de Teor
Pós orais	Uniformidade de Massa Uniformidade da dose dispensada pelos recipientes Uniformidade de Teor
Pré-misturas medicamentosas para uso veterinário	Perda por secagem
Preparações bucais	Uniformidade de Massa Uniformidade de Teor
Preparações intramamárias para uso veterinário	Esterilidade Massa ou Volume extraível
Preparações líquidas cutâneas	Esterilidade* Massa ou Volume libertado
Preparações líquidas orais	Dose e uniformidade da dose das gotas orais Massa ou Volume dispensado Uniformidade de Massa Uniformidade da dose dispensada pelos recipientes Uniformidade de Teor
Preparações nasais	Esterilidade*

Forma Farmacêutica	Ensaio
Preparações Oftálmicas	Esterilidade Massa ou Volume dispensado
Preparações auriculares	Esterilidade* Uniformidade de Massa Uniformidade de Teor
Preparações para inalação	Dose de partículas finas Número de descargas por inalador Uniformidade da dose libertada
Preparações semi-sólidas cutâneas	Esterilidade* Massa ou Volume libertado
Preparações rectais	Dissolução Massa ou Volume dispensado Uniformidade de Massa Uniformidade de Teor
Preparações para irrigação	Endotoxinas bacterianas Esterilidade Massa ou Volume dispensado Pirogénios
Preparações vaginais	Dissolução Massa ou Volume libertado Uniformidade de Massa Uniformidade de Teor
Sistemas transdérmicos	Dissolução Uniformidade de Teor

\*Ensaio de Esterilidade só se realiza no caso do rótulo indicar que a preparação é estéril

### VIII.1. Testes de controlo de qualidade na farmácia

Geralmente, as farmácias não têm laboratórios totalmente equipados para realizar ensaios de controlo de qualidade. Apesar disso, é possível estabelecer um programa de controlo de qualidade adequado. Para iniciar este programa é necessário fazer a instalação adequada dos equipamentos necessários. Devem ser igualmente implementados procedimentos operacionais padrão apropriados para garantir que o equipamento funciona de forma satisfatória e que os medicamentos são correctamente preparados. No mínimo, deve existir nestes laboratórios balanças electrónicas, medidores de pH, pipetas, controladores de temperatura e humidade, para além de pessoal formado em manipulação (Allen 2002).

**VIII.1.i. Testes físicos**

Os farmacêuticos podem realizar testes físicos de controlo de qualidade de modo a garantir a uniformidade e precisão de muitos medicamentos manipulados em pequena escala. Estes testes incluem a pesagem individual de cada constituinte do medicamento (substância(s) activa(s) e excipientes), peso médio de cada constituinte, peso total dos constituintes, medição de pH e observações físicas, como a aparência, sabor e odor.

**VIII.1.ii. Testes para preparações estéreis**

Quando se trata da manipulação de medicamentos estéreis, é aconselhável realizarem-se testes de pirogenicidade e esterilidade. A tabela 5 indica quais os testes de controlo de qualidade adequados para diferentes tipos de preparações estéreis (Allen 2002).

**Tabela 5.** Testes de Controlo de Qualidade para preparações estéreis

Preparação	Esterilidade	Pirogenicidade
Oftálmica	✓	
Inalação	✓	
Parenteral	✓	✓
Nasal	✓	

Existem dois tipos de procedimentos que se podem utilizar para testar a esterilidade dos medicamentos. Um teste físico do processo de esterilização envolve a aplicação fitas de autoclave nos recipientes onde estão contidos os produtos, verificando qual a temperatura requerida para matar os microorganismos existentes. As ampolas de microorganismos viáveis também podem ser incluídas com os produtos que serão esterilizados. Depois do processo de autoclavagem é retirada uma amostra das ampolas que é posteriormente colocada numa placa de cultura. A placa é depois observada após o intervalo de tempo estipulado para se verificar se algum microorganismo sobreviveu ao processo de esterilização. Se não houver qualquer sinal de crescimento microbiano, isso significa que o processo de esterilização foi bem sucedido. Há ainda outro teste, este mais apropriado, para se testar a esterilidade; o que se faz é colocar alguns dos produtos que se sabe já serem esterilizados em placas ou tubos de caldo de cultura e, após o intervalo de tempo adequado verificar se existem sinais de crescimento microbiano (Allen 2002).

## **VIII.2. Laboratórios de análises**

Se for necessário, os farmacêuticos também podem recorrer a laboratórios de análises, fazendo um contrato com estes para que testem os medicamentos manipulados que se preparam na farmácia. Estes laboratórios são particularmente quando se trata de uma grande quantidade de manipulados. Periodicamente, o farmacêutico pode enviar amostras para ensaio e, caso seja apropriado, também pode requerer testes para analisar a uniformidade do manipulado em causa. Os resultados destes testes podem servir como documentação do desempenho da farmácia onde são feitos os manipulados. Caso se estabeleça uma boa relação com o laboratório, a farmácia pode iniciar um programa em conjunto com o laboratório de análises para garantir a estabilidade do medicamento manipulado. Qualquer manipulado preparado conforme a sua monografia deve cumprir com os requisitos estabelecidos na mesma (Allen 2002).

## **IX. Conclusão**

A preparação de medicamentos manipulados é uma prática ancestral na actividade farmacêutica e constitui uma realidade actual das necessidades terapêuticas.

O conhecimento dos processos de fabrico e controlo de qualidade das formas galénicas é fundamental para assegurar a qualidade e segurança de um medicamento. Adicionalmente, é necessário conhecer a estabilidade e condições de armazenamento de modo a estabelecer-se um prazo de utilização que permita a manutenção das características iniciais do produto.

Actualmente encontramos-nos numa era de grande ênfase no que respeita à qualidade e documentação de medicamentos manipulados. Portanto, cabe a todos os farmacêuticos que se dedicam à preparação magistral, estar intimamente familiarizados e respeitar os regulamentos existentes sobre medicamentos manipulados que se encontram descritos nas farmacopeias e formulários oficiais, aplicando-se o mesmo a todo o pessoal envolvido na manipulação de medicamentos.

## Bibliografia

Allen Jr., L.V. Compounding, Stability and Beyond-Use Dates. *Secundum Artem – Current and Practical Compounding Information for the Pharmacist*, 7(3). Em linha. Disponível em <[www.paddocklabs.com](http://www.paddocklabs.com)>. [Consultado em 04/05/2010].

Allen Jr., L.V. (2000a). Dacarbazine 8-mg/ml, Doxorubicin HCl 0,8-mg/ml and Ondansetron HCl 0,64-mg/ml Injection. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 4(4/July, August), p.296.

Allen Jr., L.V. (2000b). Doxorubicin HCl 0,4-mg/ml, Ondansetron HCl 0,48-mg/ml and Vincristine Sulfate Injection 14 µg/ml. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 4(4/July, August), p.298.

Allen Jr., L.V. (2002). *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*. Washington, D. C., American Pharmaceutical Association.

Allen Jr., L.V. (1999). Vancomycin and Ceftazidime in Peritoneal Dialysis Solution. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 3(4/July, August), p.306.

Allen Jr., L.V. (2004). Vancomycin Hydrochloride and Heparin Sodium Injection. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 8(1/January, February), p.60.

Barbosa, C. M., Pinto, S. (2008). Medicamentos Manipulados em Pediatria – Estado Actual e Perspectivas Futuras. *Arquivos de Medicina*, 22(2/3), pp. 75-84.

Barbosa, C. M., Pinto, S. (2001). Medicamentos Manipulados: Ponto da Situação. *Farmácia Portuguesa*, 131, pp. 46-52.

Barbosa, C. M., Pinto, S. (2001). Medicamentos Manipulados: Que Perspectivas? *Farmácia Portuguesa*, 123, pp. 54-60.

Cairns, D. (2008). *Essentials of Pharmaceutical Chemistry*. United Kingdom, Pharmaceutical Press (PhP).

Charoenchaitrakool, M., Dehghani, F. e Foster, N. R. (2002). Utilization of Supercritical Carbon Dioxide for complex formation of ibuprofen and methyl- $\beta$ -cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics*, 239 (June), pp. 103-112.

Decreto-Lei nº. 95/20004 de 22 de Abril

Espinosa, J. B. F., Martin, A. O. e Martínez, M. L. (2005). Estabilidad y estabilización de las formas farmacêuticas. *In: Espinosa, J. B. F., Martin, A. O. e Martínez, M. L. (Ed.). Formulation Magistral*. Madrid: Consejo de Colegios Oficiales de Farmacêuticos, pp. 145-169.

FGP – Formulário Galênico Português. (2001-2005). Lisboa: Centro Tecnológico do Medicamento – Associação Nacional das Farmácias.

Fischer, P., Eugster, A., Windhab, E. J. e Schuleit, M. (2007). Predictive stress tests to study the influence of processing procedures on long term stability of supersaturated pharmaceutical o/w creams, *International Journal of Pharmaceutics*, 339, pp. 189-196.

Florence, A. T., Attwood, D. (2006). *Physicochemical Principles of Pharmacy*. Great Britain, Pharmaceutical Press (PhP).

FP8 – Farmacopeia Portuguesa 8. (2005). Lisboa.

Grissel, L. A. (1998). *Handbook of Injectable Drugs*. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists.

Gupta, V. D. (2004). Chemical Stability of Phenylephrine Hydrochloride After Reconstitution in 0,9% Sodium Chloride Injection for Infusion. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 8(2/3/4), pp. 153-155.

North, M. (1998). *Principles and Applications of Stereochemistry*. United Kingdom, Stanley Thornes (Publishers) Ltd.

Opanasopit, P. *et alli*. (2006). Incorporation of Camptothecin into *N*-phthaloyl chitosan-g-mPEG self-assembly micellar system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64(Novembro), pp. 269-276.

Portaria nº. 594/2004 de 2 de Junho

Silveira, D. S. G., Maciel, B. N. L. (2006). Técnicas Assépticas na Preparação de Soluções Estéreis em Farmácia. [Em linha]. Disponível em <[www.sbcc.com.br/revistas\\_pdfs/ed%2006/06Asseptica6.pdf](http://www.sbcc.com.br/revistas_pdfs/ed%2006/06Asseptica6.pdf)>. [Consultado em 18/05/2010].

Storms, M. L., Stewart, J. T. e Warren, F. W. (2003). Stability of Succinylcholine Chloride Injection at Ambient Temperature and 4 Degree C in Polypropylene Syringes. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 7(1/January, February), p. 68.

USP32-NF27 (2009). *The United States Pharmacopeia 32–National Formulary 27*, USA: USP United States Pharmacopeial Convention.

Villiers, M. M., Narsai, K. e van der Watt, J. G. (2000). Physicochemical Stability of Compounded Creams Containing alpha-hidroxy Acids. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 4(1/January, February), p.72.

Waterman, K. C., Adami, R. C. (2005). Accelerated again: Prediction of Chemical Stability of Pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceuticals*. 293, pp. 101-125.

Yanping, Z., Lawrence, T. (2002). Stability of Ampicillin Sodium, Nafcillin Sodium, and Oxacillin Sodium in AutoDose Infusion System Bags. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 6(3/May, June), p.296.

Yoshiota, S.; Stella, V.J. (2002). Chemical stability of drug substances. In: Yoshiota, S.; Stella, V.J. (Ed.). *Stability of Drugs and Dosage Forms*. New York, Kluwer Academic Publishers.