

## **ESTABILIDADE DOS MEDICAMENTOS MANIPULADOS**

### **Rute Pombal**

Aluna da Licenciatura em Ciências Farmacêuticas  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal  
[13066@ufp.edu.pt](mailto:13066@ufp.edu.pt)

### **Pedro Barata**

Professor Auxiliar  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal  
[pbarata@ufp.edu.pt](mailto:pbarata@ufp.edu.pt)

### **Rita Oliveira**

Professora Auxiliar  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal  
[ritao@ufp.edu.pt](mailto:ritao@ufp.edu.pt)

**RESUMO**

Actualmente assiste-se a uma cada vez maior solicitação dos Medicamentos Manipulados, principalmente com o objectivo de encontrar soluções terapêuticas não oferecidas pela Indústria Farmacêutica. A Manipulação Magistral de Medicamentos deve obedecer a vários parâmetros que são determinados pela legislação e por diferentes Farmacopeias. Esses parâmetros visam o garante da qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos sendo a sua estabilidade um factor chave. Este artigo visa apresentar os principais factores que condicionam a estabilidade dos medicamentos manipulados e condicionam a atribuição de um prazo de validade aos mesmos.

**PALAVRAS-CHAVE**

Medicamentos manipulados; formulações magistrais; estabilidade; prazo de utilização.

**ABSTRACT**

Nowadays there is an increase in the request for compounded medicines or extemporaneous formulations, mainly for situations that are not covered by the Pharmaceutical Industry. Compounded medicines must follow quality parameters that are required by law and are included in different pharmacopoeias. This review aims to present the main factors that condition compounded formulations stability and hence determine expiry dates.

**KEYWORDS**

Compounded Medicines, Stability, Expiry date.

## 1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos manipulados, cuja preparação é da competência das Farmácias Comunitárias ou dos Serviços Farmacêuticos hospitalares, estão regulamentados por decreto próprio sendo definidos como (D.L. nº 95/2004):

**«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.

Nos últimos anos, o aumento dos medicamentos manipulados tem sido estimulado simultaneamente por diversos factores e as suas vantagens são inúmeras, como alternativas terapêuticas válidas. A personalização da terapêutica em situações especiais constitui a principal razão para a preparação de medicamentos manipulados. Áreas como a Geriatria, Pediatria, Oncologia e doentes com necessidades específicas como insuficientes renais, hepáticos ou com dificuldade de deglutição, são alvos preferenciais para uma terapia personalizada e ajustada em termos de dosagens e formas galénicas adequadas às vias de administração disponíveis (FGP).

A indústria farmacêutica está limitada a certas dosagens e formas farmacêuticas, o que leva a que muitas especialidades não sejam introduzidas no mercado ou sejam descontinuadas. Existem diversas razões para tal facto, muitas delas farmacoeconómicas, mas por vezes devido também à dificuldade nos processos de formulação e fabrico e à dificuldade em obter determinadas matérias-primas usadas em certos produtos comerciais (Allen, "The Art").

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. Outras áreas emergentes constituem cada vez mais nichos específicos para a personalização da terapêutica, como a Veterinária, Odontologia e Nutrição Parentérica, onde se torna necessária uma versatilidade e flexibilidade da dosagem, composição e formas galénicas, para atender a necessidades específicas.

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

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 da Farmácia e do Medicamento (INFARMED).

No caso particular de Portugal, faz parte da legislação farmacêutica, a portaria nº. 594/2004, de 2 de Junho, onde estão descritas as “Boas Práticas de Medicamentos Manipulados” e, tal como a Farmacopeia Portuguesa, também estas devem servir de orientação para os farmacêuticos que se dedicam à arte da manipulação de medicamentos (Portaria nº 594/2004).

## 2. ESTABILIDADE DOS MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Estabilidade é a capacidade da forma galénica para manter, dentro dos limites especificados, e ao longo de todo o seu período de armazenamento e utilização, as mesmas propriedades e características que possuía no momento do seu fabrico. A Farmacopeia Americana estabelece definições para cinco tipos gerais de estabilidade (USP32-NF27):

- **Química:** cada ingrediente activo mantém sua integridade química e potência rotulada, dentro dos limites especificados. A estabilidade química dos excipientes também deve ser assegurada;
- **Física:** as propriedades físicas originais, incluindo a aparência, sabor, uniformidade, dissolução e suspensão são mantidas;
- **Terapêutica:** o efeito terapêutico permanece inalterado.
- **Toxicológica:** não ocorre 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.

É da responsabilidade do farmacêutico manipulador o cumprimento dos requisitos impostos pelas agências reguladoras assegurando as que características iniciais se mantenham até ao momento de administração, de modo a manter a segurança e eficácia do medicamento.

### 2.1. FACTORES QUE AFECTAM A ESTABILIDADE

Para além de factores intrínsecos como a estrutura molecular do fármaco que determina a sua maior ou menor reactividade, numerosos factores podem afectar a estabilidade de um fármaco e da respectiva dosagem, incluindo o pH, temperatura, solvente, luz, oxigénio, dióxido de carbono, humidade, tamanho da partícula, entre outros (Florence e Attwood).

O pH é um dos factores 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. Após determinar 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. 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 ficou demonstrado que a fenilefrina é estável a pH inferior a 7,3 e que a pH superior a 7 ocorre a degradação da cadeia lateral com perda da função amina secundária, enquanto o grupo fenólico permanece estável (Gupta).

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<sub>a</sub>** é a energia de activação, **R** é a constante dos gases perfeitos (1.987 cal/mol K) 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. O efeito da temperatura pode ser minimizado seleccionando a temperatura adequada de armazenamento, refrigeração ou congelamento (Yoshiota e Stella; Waterman e Adami). 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, "Dacarbazine"; Allen, "Doxorubicin").

Numa preparação líquida, o efeito do solvente é importante quando se trata de estabilidade. O solvente pode afectar as propriedades físico-químicas dos fármacos como a constante de acidez (pK<sub>a</sub>), a solubilidade, viscosidade, tensão superficial e no mecanismo e velocidade de degradação. Assim, é importante saber que, por exemplo, o cloridrato de doxorubicina é um composto solúvel em água e em soluções isotónicas de cloreto de sódio (Allen, "Dacarbazine"; Allen, "Doxorubicin"), o cloridrato de ondansetrona é parcialmente solúvel tanto em água como em álcool (Allen, "Dacarbazine"; Allen, "Doxorubicin"), a heparina sódica é solúvel em água e o cloridrato de vancomicina é muito solúvel neste solvente (Allen, "Vancomycin Hydrochloride").

A luz pode fornecer a energia de activação necessária para que ocorra uma reacção de degradação. Muitas reacções de fotodegradação são de ordem zero, ou constantes. 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. Como exemplo de fármacos fotossensíveis podem referir-se a dacarbazina (Allen, "Dacarbazine"; Allen, "Doxorubicin"), a nifedipina, a furosemida (Yoshiota e Stella) entre muitos outros, que devem ser armazenados em recipientes resistentes à luz e que, consequentemente, os protejam da mesma sob pena de sofrerem degradação caso estes cuidados não sejam prestados.

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 (Yoshiota e Stella). Esta degradação 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. Um 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, "Vancomycin and Ceftazidime").

O dióxido de carbono pode causar a formação de carbonatos insolúveis na forma sólida, os quais provocam a diminuição das propriedades de dissolução do fármaco. Acondicionar as preparações em recipientes bem rolhados e tão cheios quanto possível pode minimizar o efeito do dióxido de carbono (Allen, "The Art").

A humidade pode provocar reacções de hidrólise e 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 (Yoshiota e Stella; Waterman e Adami). Trabalhar num ambiente seco e adicionar um absorvente de humidade à embalagem do medicamento pode diminuir os efeitos da humidade.

O tamanho da partícula pode ter um efeito importante no efeito 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, "The Art").

Outros factores que também afectam a estabilidade dos fármacos são a força iónica e a constante dieléctrica (Yoshiota e Stella).

## 2.2. 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. A incompatibilidade é diferente de instabilidade, mas deve ser considerada na avaliação global da estabilidade de uma preparação. A incompatibilidade refere-se, geralmente, a evidências visuais e a fenómenos físico-químicos, tais como 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 (Trissel).

Quando ocorre algum tipo de instabilidade nos fármacos, em alguns casos, esta 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. Muitos fármacos são susceptíveis a algum tipo de decomposição química quando formulados no estado líquido ou mesmo em formas farmacêuticas sólidas. Tal degradação não só leva a uma perda de potência do fármaco, mas pode, em alguns casos, causar alterações na aparência física das formas farmacêuticas, como por exemplo, a descoloração após decomposição fotoquímica do fármaco (Florence e Attwood; Allen, "The Art").

### 2.2.1. DEGRADAÇÃO QUÍMICA

A instabilidade química está sempre associada a uma perda de potência e 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 para melhorar a sua estabilidade.

Os fármacos apresentam estruturas químicas muito diversas, capazes de sofrer degradação química através de diferentes mecanismos, tais como hidrólise, oxidação, racemização, isomerização, desidratação e fotodegradação. Os mecanismos de degradação química de fármacos mais frequentes são a hidrólise, a oxidação e a fotólise. Na tabela 1 apresentam-se os principais mecanismos de degradação química (Espinosa et al.).

Reacção	Grupo funcional	Exemplos de fármacos
Hidrólise	Éster	Procaina
		Ácido acetilsalicílico
		Succinato de hidrocortisona
	Lactonas	Pilocarpina
		Varfarina
	Amidas	Indometacina
		Ampicilina
	Imidas	Acetaminofeno
		Fenobarbital
	Oximas	Triazolam
		Furosemida
	Outros	Rifampicina
		Cloranfenicol
Digoxina		
Isomerização	---	Nitrofurantoína
Racemização	---	Anfotericina B
	---	Pilocarpina
	---	Tetraciclina
Oxidação	---	Oxazepan
		Ácido ascórbico
		Morfina
		Hidrocortisona
		Vitamina A
Desidratação	---	Prednisolona
		Lactose
Fotodegradação	---	Eritromicina
		Cloroquina
		Nifedipina
		Reserpina

**TABELA 1** - Principais mecanismos de degradação química (adaptado de Espinosa et al.).

A hidrólise é um processo que se caracteriza pela reacção entre os fármacos e a água resultando daqui produtos de degradação devido à sua diferente composição química. O processo de hidrólise é provavelmente a causa mais importante de decomposição de fármacos quando formulados no estado líquido, e portanto em contacto directo com a água. Muitos deles são ésteres ou contêm outros grupos que são susceptíveis à hidrólise, como é o caso das amidas, e lactonas (Waterman e Adami; Cairns).

Outro processo destrutivo é a oxidação, que afecta vários tipos de fármacos como os aldeídos, álcoois, fenóis, açúcares, alcalóides, óleos e gorduras insaturadas. O processo oxidativo envolve, frequentemente, a presença de radicais livres, que são moléculas ou átomos que possuem um ou mais electrões desemparelhados, como é o caso do ião superóxido ( $O_2^-$ ) e do radical hidroxilo ( $OH^\cdot$ ). Estes radicais tendem a ligar-se a electrões de outras moléculas, ficando estas oxidadas. Muitas das modificações oxidativas em preparações farmacêuticas são "auto-oxidações" que ocorrem espontaneamente sob a influência do oxigénio atmosférico, sendo estas reacções lentas, inicialmente, mas vão sendo cada vez mais rápidas ao longo do tempo. Este é um tipo de reacção em cadeia que se inicia com a ligação do oxigénio à molécula do fármaco e prossegue com o radical livre desta molécula oxidada, que participa na destruição de outras moléculas de fármacos (Cairns; Waterman e Adami).

No que diz respeito à manipulação de preparações magistrais, devem sempre ser tomadas medidas para 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), polimerização (que pode afectar soluções de antibióticos de ampicilina) e reacções de dimerização (que se podem observar como resultado do ataque do radical livre à molécula da morfina) (Allen, "Compounding").

### 2.2.2. DEGRADAÇÃO FÍSICA

Em relação à instabilidade física, algumas vias através das quais esta pode ocorrer incluem a formação de polimorfos, cristalização, vaporização e adsorção (Carns).

A cristalização de partículas em suspensão pode alterar a distribuição de tamanho das partículas. Isto ocorre muitas vezes devido a flutuações de temperatura: regra geral, 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 (Florence e Attwood).

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).

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. A adsorção pode ser minimizada através do pré-tratamento do equipamento e recipientes que irão ser utilizados, com silicone. Em alguns casos, a adição de albumina (ou outro material similar ao veículo) antes de ser adicionado o fármaco, pode ter o mesmo efeito (Allen, "Compounding").

### 2.2.3. DEGRADAÇÃO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS

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

**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 al.). 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).

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, "The Art"; Allen, "Compounding").

### 3. PRAZOS DE UTILIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS MANIPULADOS

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).

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):

Preparações sólidas ou soluções não aquosas	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
Preparações líquidas aquosas	Substâncias activas no estado sólido	14 dias (conservação entre 2-8°C)
Restantes preparações	---	deve corresponder à duração do tratamento sem exceder os 30 dias

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

### 4. 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 a 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 estamos numa era de grande ênfase no que diz respeito 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 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.

## 5. BIBLIOGRAFIA

Allen Jr, L. V. *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*. 2ª ed. Washington, D.C: American Pharmaceutical Association, 2002.

Allen Jr, L. V. "Compounding, Stability and Beyond-use Dates." *Secundum Artem - Current and Practical Compounding Information for the Pharmacist* 7.3 (s.d.): s.p. Internet. 4 Maio 2010. <<http://www.paddocklabs.com/html/resource/pdf/Sec%20Artem%207.3.pdf>>.

Allen Jr, L. V. "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 (2000): 296.

Allen Jr, L. V. "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 (2000): 298.

Allen Jr, L. V. "Vancomycin and Ceftazidime in Peritoneal Dialysis Solution." *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 3.4 (1999): 306.

Allen Jr, L. V. "Vancomycin Hydrochloride and Heparin Sodium Injection." *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 8.1 (2004): 60.

Cairns, Donald. *Essentials of Pharmaceutical Chemistry*. 3ª ed. London: Pharmaceutical Press (PhP), 2008. 205-28.

"Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril" *Diário da República* n.º 95, 1.ª Série-A, 2004.

Espinosa, J. B., A. O. Martín, e M. L. Martínez. "Estabilidad y estabilización de las formas farmacéuticas." *Formulación Magistral*. Vol. 2. Madrid: Consejo de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2005. 145-69.

FGP - *Formulário Galénico Português*. Lisboa: Centro Tecnológico do Medicamento, Associação Nacional de Farmácias, 2001.

Fischer, P., et al. "Predictive Stress Tests to Study the Influence of Processing Procedures on Long Term Stability of Supersaturated Pharmaceutical O/W Creams." *International Journal of Pharmaceutics* 339.1-2 (2007): 189-96.

Florence, Alexander T., e David Attwood. *Physicochemical Principles of Pharmacy*. 4ª ed. London: Pharmaceutical Press (PhP), 2006: 94-138.

Gupta, Vishnu D. "Chemical Stability of Phenylephrine Hydrochloride After Reconstitution in 0.9% Sodium Chloride Injection for Infusion." *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 8.2 (2004): 153-55.

"Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho - Preparação e dispensa de medicamentos manipulados." *Diário da República* n.º 129, 1.ª Série-B, 2004.

Silveira, Denise G., e Bárbara N. Maciel. "Técnicas assépticas na preparação de soluções estéreis em farmácia." 2006. Internet. 18 Maio 2010. <[http://www.sbcc.com.br/revistas\\_pdfs/ed%2006/06Asseptica6.pdf](http://www.sbcc.com.br/revistas_pdfs/ed%2006/06Asseptica6.pdf)>).

Trissel, L. A. "Drug Stability and Compatibility Issues in Drug Delivery." *Handbook on Injectable Drugs*. 10ª ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 1998.

United States. The United States Pharmacopeia. *USP32-NF27 The United States Pharmacopeia 32-National Formulary 27*. Maryland: USP United States Pharmacopeial Convention, 2009.

Yoshiota, S., e V. J. Stella. "Chemical Stability of Drug Substances." *Stability of Drug and Dosage Forms*. New York: Kluwer Academic Publishers, 2002. s.p.

Waterman, K. C., e R. C. Adami. "Accelerated aging: Prediction of chemical stability of Pharmaceuticals." *International Journal of Pharmaceutics* 293.1-2 (2005): 101-25.