

Rodrigo Lopes Marques

Estabilidade dos Medicamentos Manipulados

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Dra. Olga Calado e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Rodrigo Lopes Marques, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008010534, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos, legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 12 de Setembro de 2014.

(Rodrigo Lopes Marques)

Assinatura da Tutora

(Dra. Olga Calado)

Assinatura do Autor

(Rodrigo Lopes Marques)

Agradecimentos

É com uma enorme gratidão que aproveito este espaço, para agradecer a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização desta monografia e pelo tempo que despenderam para que esta fosse concluída com sucesso.

Primeiro que tudo, quero agradecer à Dra. Olga Calado pela orientação que me deu ao longo de toda realização da monografia, bem como pela sua disponibilidade e cooperação, que em tanto contribuiu para que esta fosse concluída com sucesso.

Aos professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela qualidade de ensino e pela transmissão dos seus conhecimentos, contribuindo desta forma para a minha formação académica.

A todos os meus colegas e amigos que me acompanharam ao longo do meu percurso na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela amizade e companheirismo que demonstraram, e que tornaram única a minha estadia na cidade de Coimbra.

Por último, quero deixar um especial agradecimento aos meus pais, pela oportunidade que me deram e por todo o apoio ao longo destes anos, sem os quais nada disto seria possível.

A todos, um Muito Obrigado!

Resumo

Os medicamentos manipulados surgem como uma alternativa aos medicamentos produzidos pela indústria, devido aos benefícios que estes apresentam. Tendo em mente a qualidade, eficácia e segurança dos manipulados, é importante que o farmacêutico que os prepara, garanta a estabilidade dos mesmos. É nesse sentido que a presente monografia foi desenvolvida, reunindo e analisando informação disponível sobre a estabilidade dos manipulados, discutindo-se os fatores de influência na estabilidade, os mecanismos de degradação dos fármacos e das formas farmacêuticas, a determinação do prazo de utilização e os testes de controlo de qualidade a serem realizados pelo farmacêutico manipulador.

Palavras-chave: Medicamento Manipulado, Substância Ativa, Estabilidade.

Abstract

Compounded medicines arise as an alternative to the medicines produced by the pharmaceutical industry. Having in mind the quality, effectiveness and safety of compounded medicines, it is important that the pharmacist responsible for preparing these medicines, ensures their stability. The present monograph has been developed, gathering and analyzing the available information about the stability of compounded medicines, discussing the factors that affect stability, the degradation mechanisms of drugs and pharmaceutical forms, the determination of beyond-use dates and the quality control tests to be made by the compounding pharmacist.

Keywords: Compounded Medicines, Active Substance, Stability.

Índice

Agradecimentos.....	iv
Resumo.....	v
Palavras-chave: Medicamento Manipulado, Substância Ativa, Estabilidade.....	v
Abstract	v
Keywords: Compounded Medicines, Active Substance, Stability.....	v
Nota Introdutória.....	1
1. Estabilidade do Medicamento Manipulado	3
2. Mecanismos de degradação	4
2.1 Mecanismos de Degradação Química	4
2.1.1 Hidrólise	5
2.1.2 Oxidação	5
2.1.3 Isomerização, Racemização e Epimerização	6
2.1.4 Fotodegradação.....	7
2.1.5 Polimerização	8
2.1.6 Complexação.....	8
2.2 Mecanismos de Degradação Física.....	8
2.2.1 Polimorfismo	9
2.2.2 Cristalização	9
2.2.3 Vaporização.....	10
2.2.4 Adsorção	10
3. Fatores que Afetam a Estabilidade e Formas de Prevenir a Instabilidade.....	11
3.1 pH	11
3.2 Temperatura	12
3.3 Luz	12
3.4 Oxigênio.....	13
3.5 Dióxido de carbono	13
3.6 Humidade	13
3.7 Tamanho da Partícula.....	13
4. Observação da Instabilidade nas Formas Farmacêuticas.....	14
4.1 Comprimidos.....	14
4.2 Cápsulas.....	14
4.3 Pós	15
4.4 Soluções/Elixires/Xaropes	15
4.5 Suspensões	15

4.6 Emulsões	16
4.7 Pomadas	16
4.8 Cremes.....	16
4.9 Supositórios	16
5. Embalamento dos Medicamentos Manipulados	16
5.1 Vidro	17
5.2 Plástico.....	18
5.3 Metal	19
6. Período de Utilização dos Medicamentos Manipulados.....	19
7. Controlo de Qualidade de Medicamentos Manipulados na Farmácia Comunitária.....	21
Conclusão	22
Bibliografia	23

Nota Introdutória

O farmacêutico é um profissional de saúde especialista em medicamentos, com um vasto conhecimento científico, em diversas valências como a química, biologia, botânica, fisiologia, microbiologia, farmacologia, farmacotecnia, entre muitas outras áreas, que lhe conferem capacidade de agir como um promotor da saúde pública, através da descoberta e desenvolvimento de fármacos.

A arte de seleccionar, extrair, preparar e manipular medicamentos a partir de substâncias vegetais, animais e minerais, é tão antiga quanto a existência do Homem na Terra. Desde a Antiguidade que o ser humano sente a necessidade de usar tudo o que a natureza lhe dá para se proteger da dor, da doença e da morte, surgindo assim também a necessidade do desenvolvimento da Farmácia.¹

Uma das personalidades mais importantes da Antiguidade foi Claudius Galeno. Galeno foi um médico-farmacêutico Grego que ambicionava criar um sistema perfeito de fisiologia, patologia e tratamento. Foi um dos autores mais influentes de todas as eras, tendo sido o autor de inúmeras dissertações médicas. Muitas das suas dissertações incluíam descrições de vários fármacos de origem natural, quantidades enormes de formulações farmacêuticas e métodos de manipulação. Galeno criou tantas preparações de fármacos vegetais, ao misturar ou fundir diferentes ingredientes que a área das preparações farmacêuticas passou a chamar-se, ao longo do tempo, Farmácia Galénica.¹

A arte de manipular medicamentos é algo exclusivo da profissão farmacêutica, pois apenas os farmacêuticos têm o conhecimento científico ideal, para preparar formulações farmacêuticas com qualidade, eficácia e segurança.

Um medicamento manipulado pode ser definido como "qualquer forma magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico", sendo que uma fórmula magistral é "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", e um preparado oficial é "qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços hospitalares, destinado a ser dispensado directamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço".²

Em Portugal, a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados está contemplada no Decreto-Lei n.º95/2004, de 22 de Abril² e as Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos Manipulados estão contempladas na Portaria n.º594/2004, de 2 de Junho.³ Esta legislação foi criada no âmbito de se regular a prescrição e a boa preparação de

medicamentos manipulados, de forma a que estes sejam preparados com a máxima qualidade, eficácia e segurança. No sentido de garantir que estes critérios são cumpridos, é de extrema importância que os medicamentos manipulados sejam estáveis.

A estabilidade dos medicamentos sempre foi uma preocupação daqueles que mais diretamente recaía a responsabilidade do seu manuseamento. Em 1352, estabelece-se oficialmente em França a obrigatoriedade da inspeção às boticas. Durante a inspeção, as autoridades nomeadas para o efeito deveriam examinar a qualidade das drogas destruindo, se necessário, as que se revelassem velhas ou mal conservadas. Em Portugal, em 1461, à semelhança do que se determinou em França, os "Físicos do Reino" ficaram com a responsabilidade de inspecionar as boticas.⁴

Ainda na atualidade, os farmacêuticos preparam medicamentos manipulados na farmácia comunitária, sendo uma atividade de grande benefício para a sociedade, uma vez que fornece uma alternativa aos medicamentos existentes, produzidos pela indústria farmacêutica, respondendo às suas lacunas. O interesse na prática da manipulação dos medicamentos pode ser explicado pelos seguintes fatores: permite o ajuste da dose dos medicamentos (interessa principalmente em pediatria, geriatria e doentes com o metabolismo comprometido) sendo uma alternativa às doses apresentadas no mercado pela indústria; permite a produção de formas farmacêuticas diferentes das apresentadas pela indústria (interessa principalmente em pediatria, geriatria e doentes com o sistema gastrointestinal comprometido); permite a formulação de medicamentos de fármacos descontinuados pela indústria por razões económicas; permite a formulação de medicamentos órfãos, não comercializados pela indústria; permite a formulação de preparações farmacêuticas para uso veterinário.⁵

Tendo em conta a utilidade que os medicamentos manipulados têm para a sociedade e a importância de fornecer aos doentes um medicamento de qualidade, o conhecimento dos fenómenos que possam comprometer a estabilidade deste tipo de medicamentos, bem como dos meios de evitar a instabilidade dos mesmos, é de extrema importância. O objetivo desta monografia é então reunir a informação disponível sobre a estabilidade de medicamentos manipulados, mencionando os processos de degradação dos fármacos, os fatores que influenciam essa degradação e as formas de os contornar, os meios de detetar sinais de instabilidade dos manipulados, o embalamento dos medicamentos, a determinação do período de utilização e por fim o controlo de qualidade feito aos manipulados na farmácia.

I. Estabilidade do Medicamento Manipulado

Quando se prepara um medicamento manipulado depreende-se que este irá ser utilizado logo após a dispensa do mesmo e apenas durante o período de tratamento a que o doente está sujeito. No entanto, o medicamento manipulado deverá manter-se estável e eficaz durante todo o tempo do tratamento.^{6,7}

Pode-se definir estabilidade como sendo a capacidade de um produto manter dentro de limites especificados, e durante o período de armazenamento e uso, as mesmas propriedades e características que possuía no momento do seu fabrico.⁸

De acordo com a Farmacopeia Americana (USP32/NF27) podemos distinguir 5 tipos gerais de estabilidade:

- **Química** - Cada ingrediente ativo mantém a sua integridade química e potência rotulada, dentro de limites especificados.
- **Física** - As propriedades físicas originais, incluindo a aparência, sabor, uniformidade, dissolução e suspensão são mantidas.
- **Microbiológica** - Esterilidade ou resistência ao crescimento microbiano é mantida de acordo com os requisitos especificados. Os agentes antimicrobianos que estão presentes mantêm a sua eficácia dentro de limites especificados.
- **Terapêutica** - O efeito terapêutico permanece inalterado.
- **Toxicológica** - Não ocorre nenhum aumento significativo na toxicidade.

A instabilidade descreve reações químicas que são irreversíveis e que resultam em distintas entidades químicas, ou seja, em produtos de degradação que podem ser terapêuticamente inativas e/ou que apresentem um nível de toxicidade mais elevado que as substâncias que lhe deram origem.⁷

As incompatibilidades têm também importância no que diz respeito à estabilidade dos medicamentos manipulados. As incompatibilidades geralmente referem-se a fenómenos físico-químicos visualmente evidentes que ocorrem quando dois ou mais componentes de uma preparação farmacêutica são misturados, produzindo-se um produto inadequado para administração. As incompatibilidades podem ser desejáveis ou indesejáveis. Um exemplo de uma incompatibilidade desejável é a adição de sais efervescentes na água. Já um exemplo de incompatibilidade indesejável é uma alteração no pH que resulte em hidrólise e degradação do medicamento manipulado.^{7,9}

Podem distinguir-se 3 tipos de incompatibilidades: as farmacológicas, as físicas e as químicas. As primeiras dizem respeito a uma interação entre duas ou mais substâncias ativas que podem conduzir a: um aumento da potência dos efeitos terapêuticos; à diminuição da eficácia de um ou mais componentes; à ocorrência de uma manifestação tóxica no doente. As incompatibilidades físicas resultam duma interação física ou química entre dois ou mais componentes, que leva a uma mudança visual facilmente reconhecível, como por exemplo a formação de precipitados, separação de líquidos imiscíveis, aparecimento de um aspeto turvo nas soluções ou mudanças de cor. As incompatibilidades químicas caracterizam-se pela reação entre dois ou mais componentes da formulação, formando-se novos compostos com propriedades químicas diferentes e conseqüentemente, novas propriedades farmacodinâmicas. Estas novas substâncias formadas podem ser tóxicas ou alterar a atividade farmacológica da preparação. Este tipo de incompatibilidade é mais difícil de detetar, uma vez que nem sempre se verificam modificações visíveis no aspeto da preparação e portanto apenas podem ser detetadas através de análises químicas.

As incompatibilidades que mais interessam ao farmacêutico manipulador são as físicas e as químicas.^{6, 10}

2. Mecanismos de degradação

O conhecimento dos mecanismos de degradação dos fármacos, que conduzem à instabilidade das preparações é fundamental para a escolha dos componentes a utilizar na preparação de um medicamento manipulado, de forma a minimizar possíveis interações que possam comprometer a eficácia, qualidade e segurança deste mesmo medicamento. Podem destacar-se duas principais vias de degradação: as químicas e as físicas.

2.1 Mecanismos de Degradação Química

Os compostos utilizados na preparação de medicamentos têm diversas estruturas químicas, e como tal, estes estão sujeitos a várias vias de degradação química. As possíveis vias de degradação química incluem a hidrólise, oxidação, racemização e epimerização, desidratação e fotodegradação. As vias de degradação mais frequentemente encontradas são a hidrólise e a oxidação.^{4, 11, 12}

2.1.1 Hidrólise

A hidrólise é possivelmente a causa mais importante de degradação de fármacos, uma vez que inúmeros fármacos contêm grupos funcionais na sua estrutura suscetíveis a esta via de degradação, tais como ésteres e amidas.^{6, 11}

A hidrólise é um processo de solvólise no qual a molécula de uma substância interage com moléculas de água, ocorrendo a sua degradação. A hidrólise geralmente envolve o ataque pela água das ligações lábeis de moléculas do fármaco dissolvido, resultando em mudanças moleculares.⁶

As reações de hidrólise geralmente são dependentes do pH e são catalisadas por iões hidrogénio (catálise ácida específica) ou iões hidroxilo (catálise básica específica) e também por outras espécies ácidas ou básicas, que frequentemente encontramos nas soluções tampão.^{9, 10}

Esta via de degradação merece especial atenção por parte dos farmacêuticos, pois muitas formas farmacêuticas contêm água nas suas formulações enquanto solvente (ex: soluções, suspensões) ou na estrutura cristalina de algum fármaco ou excipiente, e mesmo as formas farmacêuticas sólidas podem entrar em contacto com humidade, tornando-as suscetíveis à hidrólise. O ácido acetilsalicílico é um exemplo de substância ativa que é facilmente degradada desta forma, mesmo estando na forma de comprimido. A humidade do ar é suficiente para desencadear a hidrólise, decompondo-se em ácido salicílico e ácido acético.^{13, 14}

Algumas formas de evitar a degradação do fármaco pela hidrólise passam por: determinar o pH de maior estabilidade do fármaco (ou consultar estudos já disponíveis sobre o fármaco em questão) e de seguida ajustar o pH da formulação de forma a se obter a maior estabilidade do mesmo; a alteração da constante dielétrica pela adição de um solvente não aquoso (álcool, glicerina ou propilenoglicol) pode em vários casos reduzir a hidrólise; adicionar um composto para que este forme um complexo com o fármaco, também pode aumentar a estabilidade deste último.⁹

2.1.2 Oxidação

A oxidação é a via mais comum de degradação de fármacos, a seguir à hidrólise. A oxidação corresponde à perda de eletrões por parte de um átomo ou molécula, sendo que esses eletrões são aceites por outro átomo ou molécula, de forma a promover a redução destes últimos.⁶ Também se pode considerar a oxidação como sendo o processo pelo qual

um átomo aumenta o número de ligações que tem com o oxigênio, diminui o número de ligações com o hidrogênio, ou perde elétrons.¹³

Os mecanismos de oxidação dos fármacos dependem da sua estrutura química e da presença de oxigênio ou outras espécies oxidantes.¹¹ As reações de oxidação envolvem frequentemente radicais livres, que são moléculas ou átomos que contêm um ou mais elétrons desemparelhados como o oxigênio molecular, ou radicais livres formados a partir de compostos orgânicos pela ação da luz, calor ou metais de transição como o cobre ou o ferro.^{9, 12}

Muitas das alterações oxidativas nas preparações farmacêuticas são auto-oxidações que ocorrem espontaneamente na presença de oxigênio atmosférico, sendo que estas reações são inicialmente lentas mas tornam-se mais rápidas com o decorrer do tempo. As auto-oxidações são reações em cadeia que seguem 3 passos: iniciação, propagação e terminação. A iniciação envolve a quebra de uma ligação covalente no fármaco de forma a produzir radicais livres, sendo que a fonte de energia para iniciar este processo geralmente provém da luz. A propagação é a parte principal da cadeia de reação, em que radicais livres reagem entre si (como por exemplo os radicais livres originados durante a iniciação com o oxigênio molecular), produzindo ainda mais espécies reativas. Este passo envolve a formação de peróxidos e hidroperóxidos. A terminação corresponde ao último passo do processo oxidativo, no qual os radicais livres se juntam formando ligações covalentes, terminando a cadeia de reação e formando-se novos compostos estáveis.^{12, 13}

Algumas das formas de prevenir as reações de oxidação consistem: na remoção do oxigênio das embalagens que contêm as preparações farmacêuticas, substituindo-o por azoto; na redução da temperatura durante o período de armazenamento das formas farmacêuticas; no uso de antioxidantes. Os antioxidantes são compostos que atuam como inibidores da propagação das cadeias de reação. A sua ação é exercida ao interagirem com os radicais livres, interrompendo desta forma as reações em cadeia.⁹

Os compostos moleculares mais suscetíveis a sofrer reações de oxidação são os aldeídos, álcoois, fenóis, açúcares, alcalóides e gorduras insaturadas. Os produtos de degradação de fármacos por oxidação geralmente não têm atividade terapêutica.^{10, 12}

2.1.3 Isomerização, Racemização e Epimerização

A isomerização é o processo de conversão de uma molécula (no nosso caso de uma molécula farmacologicamente ativa) nos seus isómeros óticos e geométricos. Uma vez que os vários isómeros de um fármaco têm frequentemente diferentes atividades farmacológicas,

tal pode ser visto como uma forma de degradação, muitas vezes resultando numa séria perda da atividade terapêutica.⁹

A racemização, enquanto forma de degradação, é um fenómeno de isomeria ótica que corresponde a um processo de transformação química, na qual um enantiómero ativo oticamente é convertido noutra enantiómero com menor atividade terapêutica, ou mesmo oticamente inativo. No que diz respeito à degradação de fármacos, geralmente a racemização está relacionada com compostos que apenas têm um único centro quiral. Quando as moléculas apenas têm um centro quiral, o processo de racemização leva à formação de uma mistura racémica de 50:50 dos dois isómeros. Temos como exemplo a adrenalina cuja forma *levo* é 15 a 20 vezes mais potente que a forma *dextro* e que quando colocada em solução, a forma *levo* é convertida na *dextro* até se obter uma mistura racémica constituída por 50% de cada uma das formas, reduzindo-se a atividade da preparação para metade da que existia de início.^{4, 6, 10, 14}

A epimerização é também um fenómeno de isomeria ótica que está relacionada com compostos com múltiplos centro quirais. Epímeros são diastómeros que diferem nas suas configurações em apenas um centro quiral, ou seja, são compostos que têm a mesma configuração em todos os carbonos, exceto num deles. Um exemplo de fármaco que é degradado desta forma é a tetraciclina que em solução epimeriza em epitetraciclina, possuindo esta última pouca ou nenhuma atividade antibacteriana.^{6, 14}

2.1.4 Fotodegradação

A degradação fotoquímica ou fotodegradação pode ser um fator limitante na estabilidade de produtos farmacêuticos. A fotodegradação corresponde à catálise pela luz de reações de degradação, tais como a hidrólise e a oxidação. A captação da luz por uma molécula pode resultar na sua ativação, sendo que esta molécula ativada pode emitir energia de frequência diferente da recebida (fenómeno de fluorescência ou fosforescência), ou então pode provocar a sua decomposição ou a decomposição de outras moléculas.^{6, 10} Ou seja, um fármaco pode degradar-se por absorção direta da luz ou então pode sofrer degradação fotoquímica indireta, resultante da absorção de luz por um excipiente que posteriormente transfere a energia absorvida (fotossensibilizador) para o fármaco, causando a sua degradação. Como resultado da degradação do fármaco, este irá perder atividade terapêutica, sendo por vezes acompanhado de mudanças na aparência da forma farmacêutica.⁹

A intensidade e comprimento de onda da luz têm um papel muito importante na fotodegradação, uma vez que uma reação de degradação fotoquímica pode ocorrer, se o comprimento de onda de luz incidente estiver no intervalo de absorção de comprimento de onda do fármaco. A luz ultravioleta, que tem um nível de energia elevado, é a causa de muitas reações de degradação deste tipo. A exposição a luz ultravioleta pode causar uma reação de oxidação (foto-oxidação) e a quebra de ligações covalente (fotólise).^{6, 9, 10} É de referir que existe um grande número de fármacos sensíveis à luz, tais como a furosemida, vitamina A, nifedipina, hidrocortisona, prednisolona, ácido fólico, entre outros.

2.1.5 Polimerização

A polimerização é o processo pelo qual duas ou mais moléculas de um fármaco se unem, formando um complexo.⁶

Por exemplo, já foi demonstrado que ocorrem processos de polimerização durante o armazenamento de soluções aquosas concentradas de aminopenicilinas, como é o caso da ampicilina sódica. A ligação reativa β -lactâmica da molécula de ampicilina é aberta por reação com a cadeia lateral de uma segunda molécula de ampicilina, formando-se um dímero. O processo pode continuar formando-se polímeros ainda maiores.^{6,9}

2.1.6 Complexação

As moléculas de um fármaco podem interagir reversivelmente com excipientes, dando origem à formação de complexos, com propriedades físico-químicas diferentes do composto inicial. A tetraciclina, por exemplo, é inativada por complexação. A reação ocorre com iões polivalentes, tais como o cálcio, magnésio, ferro e alumínio.⁶

É de referir que a formação de complexos também pode surgir da interação excipiente-excipiente. Por exemplo, os parabenos podem ser inativados pela formação de complexos com derivados de polietilenoglicol.⁶

2.2 Mecanismos de Degradação Física

Embora a maior parte dos estudos de estabilidade de medicamentos estejam focados na degradação química dos fármacos, a estabilidade física dos medicamentos também deve ser tida em conta. O estado físico de um fármaco determina as suas propriedades físicas, e como estas propriedades físicas afetam a eficácia e, potencialmente, a segurança de um

medicamento, as mudanças no estado físico de um fármaco precisam de ser estudadas. Para além disso, modificações no estado físico dos excipientes também podem afetar a estabilidade da forma farmacêutica.¹¹

Os componentes de uma forma farmacêutica existem em diversos estados físicos microscópicos, como por exemplo podem encontrar-se nas suas formas amorfas ou cristalinas, hidratadas ou solvatadas. Com o passar do tempo, os fármacos ou excipientes podem passar de um estado físico, geralmente instável ou metastável, para um termodinamicamente mais estável.¹¹

A instabilidade física pode acontecer de diversas formas, incluindo a formação de polimorfos, cristalização, vaporização e adsorção.¹²

2.2.1 Polimorfismo

Os polimorfos são substâncias que podem cristalizar em diferentes formas do mesmo composto.⁷

As diferentes formas cristalinas diferem nas suas energias livres ou potenciais químicos, podendo sobre determinadas condições, ocorrer transições polimórficas.¹¹ Quando ocorrem transições polimórficas, as moléculas rearranjam-se em duas ou mais formas diferentes na estrutura cristalina. Podem rearranjar-se numa ordem diferente na estrutura cristalina ou então, pode haver diferenças na orientação ou conformação das moléculas em diferentes pontos da estrutura cristalina.⁹

As diferentes formas cristalinas podem apresentar diferenças em algumas propriedades, tais como a solubilidade, compressibilidade e ponto de fusão, portanto a ocorrência de transições polimórficas durante o armazenamento dos medicamentos pode alterar propriedades críticas dos mesmos. Fatores como a flutuação de temperaturas e a presença de humidade durante o armazenamento, podem contribuir para a formação de polimorfos.^{7, 11}

2.2.2 Cristalização

A cristalização de partículas em suspensão pode alterar a sua distribuição de tamanhos. A flutuação da temperatura pode causar estes fenómenos de cristalização, uma vez que o aumento da temperatura resulta numa maior solubilidade, significando que as partículas mais pequenas podem dissolver-se mais depressa, e a diminuição da temperatura levará a uma cristalização do fármaco nas partículas já existentes.⁷

Os ciclos de aumento e diminuição da temperatura irão causar uma diminuição na proporção de partículas mais pequenas e a um aumento na proporção de partículas cristalizadas de maior dimensão.⁷

Estas alterações nos tamanhos das partículas dos fármacos, devido à cristalização, podem constituir um problema, uma vez que poderá levar a um errado doseamento do fármaco aquando a sua administração, fazendo com que o doente tome uma dose de fármaco acima do desejado, o que lhe pode trazer complicações, ou então tomar uma dose inferior à desejada, diminuindo ou anulando o efeito terapêutico esperado.

2.2.3 Vaporização

A vaporização é um processo no qual uma substância passa do estado líquido para o estado gasoso. Este processo aumenta a temperatura mais elevadas, resultando na perda de solvente, o que por sua vez irá levar a um aumento da concentração do fármaco. Este aumento da concentração do fármaco poderá resultar numa sobredosagem, quando este for administrado.¹²

A perda de solvente também poderá causar a precipitação do fármaco, caso a solubilidade deste no solvente restante for ultrapassada.⁷

2.2.4 Adsorção

A adsorção de fármacos ou excipientes é relativamente comum, e pode levar à perda de fármaco disponível e necessário para exercer o seu efeito terapêutico. O fármaco pode ser adsorvido por filtros, embalagens, seringas e outros materiais que o contenham.¹²

A adsorção tem especial importância no caso de fármacos utilizados em baixas dosagens, pois a mínima alteração da sua concentração nas formas farmacêuticas irá alterar de forma significativa a sua atividade terapêutica.^{6,7}

Uma das formas de se minimizar a adsorção de fármacos é fazer um pré-tratamento, aos equipamentos e embalagens, com silicone. Outra forma de minimizar a adsorção de fármacos aos materiais é a adição de albumina ou outro material similar ao veículo, antes de se adicionarem os fármacos.¹²

3. Fatores que Afetam a Estabilidade e Formas de Prevenir a Instabilidade

Existem inúmeros fatores que podem afetar a estabilidade de um fármaco e da sua forma farmacêutica. Sabe-se também que as formas farmacêuticas sólidas são, geralmente, menos propensas a sofrerem de problemas de instabilidade, do que as preparações farmacêuticas líquidas, sendo por isso que as formas farmacêuticas sólidas, como os comprimidos ou as cápsulas, tendem a chegar primeiro ao mercado.^{7, 12}

Conhecendo melhor os fatores que afetam a estabilidade dos fármacos, podemos também tomar medidas de forma a prevenir que as formas farmacêuticas e os fármacos sofram processos de degradação.

Os principais fatores que influenciam a estabilidade de um fármaco são os seguintes: pH, temperatura, luz, oxigênio, dióxido de carbono, humidade e o tamanho das partículas.⁷

3.1 pH

O pH é um dos fatores mais importantes que afeta a estabilidade de um produto farmacêutico.⁷

O processo de degradação de vários fármacos, principalmente por hidrólise, está diretamente relacionada às concentrações de iões hidroxilo e iões hidrogénio. Geralmente, as reações de hidrólise são favorecidas em pH neutro ou alcalino. Portanto, ajustar-se o pH duma formulação para um pH ácido, pode aumentar a estabilidade da preparação. O conhecimento do pH de máxima estabilidade é de extrema importância, quando se prepara um medicamento manipulado. O farmacêutico manipulador pode usar estudos publicados de perfis de pH/estabilidade para obter essa informação e assim ajustar o pH da formulação para aquele que lhe confere maior estabilidade. Para se obter o pH desejado, podem-se usar soluções-tampão para o efeito.^{6, 7}

Portanto, podemos concluir que uma forma de controlar a estabilidade de um fármaco, passa por ajustar o pH da preparação para o da sua máxima estabilidade. No entanto, essa situação nem sempre é possível uma vez que pode comprometer a solubilidade do fármaco, a atividade terapêutica, ou ainda porque o pH de máxima estabilidade do fármaco, nem sempre é compatível com a via de administração.⁶

3.2 Temperatura

A temperatura pode afetar a estabilidade de um fármaco através do aumento da velocidade específica da reação e da velocidade de degradação do fármaco. Uma das vias de degradação que geralmente aumenta com a temperatura é a hidrólise.^{6,9}

O efeito da temperatura foi inicialmente sugerido por Arrhenius e pode ser demonstrado pela seguinte equação:

$$\log k = \log A - \frac{Ea}{2.303RT}$$

Nesta equação, k é a constante de velocidade, A é o fator pré-exponencial, Ea corresponde à energia de ativação, R a constante dos gases e T a temperatura em kelvins.^{7,9} Como se pode observar pela equação, um aumento na temperatura irá resultar num aumento da constante de velocidade e conseqüentemente na velocidade de degradação dos fármacos.⁷

A velocidade da reação de degradação de um fármaco aumenta cerca do dobro ou do triplo, para cada 10°C de aumento da temperatura.⁶

Os efeitos da temperatura na estabilidade de um fármaco podem ser minimizados ao selecionar-se uma temperatura apropriada de armazenamento.⁷

3.3 Luz

A luz pode influenciar a estabilidade de um produto farmacêutico, uma vez que esta pode fornecer a energia de ativação necessária para que uma reação de degradação ocorra. Como já foi referido, a intensidade e comprimento de onda da luz têm um papel importante no desenrolar dos processos de fotodegradação, sendo que para que estes processos ocorram, o comprimento de onda da luz incidente tem de estar dentro do intervalo de absorção espectral do fármaco.^{10,12}

Os efeitos da luz podem ser minimizados ao se acondicionar as formas farmacêuticas em embalagens fotoresistentes. As embalagens de vidro colorido são frequentemente usadas para proteger formulações fotossensíveis.^{6,7,10}

3.4 Oxigénio

Como já foi referido anteriormente, o oxigénio atmosférico tem a capacidade de desencadear reações de oxidação capazes de provocar a degradação de fármacos.

Ora, uma das formas de evitar a degradação dos fármacos pela ação do oxigénio é encher a embalagem o máximo possível com a preparação farmacêutica, minimizando desta forma o espaço livre da embalagem e consequentemente a quantidade de oxigénio que fica no seu interior. Outra forma possível de diminuir o espaço livre na embalagem seria encher esse espaço com azoto.⁷

3.5 Dióxido de carbono

O dióxido de carbono pode dar origem à formação de carbonatos insolúveis nas formas farmacêuticas sólidas, o que resulta numa diminuição da desintegração e dissolução do produto.¹²

Tal situação pode ser minimizada ao se encher bem a embalagem com a forma farmacêutica sólida, diminuindo assim o espaço livre desta.¹²

3.6 Humidade

Os fármacos solúveis em água, presentes nas formas farmacêuticas sólidas, ao contatarem com a humidade podem dissolver-se e assim causar a sua degradação através de reações hidrolíticas. Para além da humidade presente no ar, os excipientes também podem conter um elevado teor de água. A maneira como essa água pode afetar a estabilidade das formas farmacêuticas depende da força da ligação desta com os excipientes e se esta consegue entrar em contacto com o fármaco.^{9, 12}

A presença de humidade nas formas farmacêuticas pode ser minimizada, trabalhando-se num ambiente seco durante a produção dos medicamentos manipulados ou embalando-se os medicamentos com um agente exsicante.¹²

3.7 Tamanho da Partícula

O tamanho das partículas do fármaco podem ter um efeito importante na estabilidade da forma farmacêutica. Quanto menor for o tamanho da partícula, maior será a sua reatividade, e consequentemente maior será a taxa de degradação do fármaco. Portanto, quando se trabalha com fármacos pouco estáveis em formas farmacêuticas sólidas, como pós

e cápsulas, pode ser conveniente usar um tamanho de partícula maior, diminuindo assim a sua reatividade.¹²

4. Observação da Instabilidade nas Formas Farmacêuticas

Consoante as formas farmacêuticas, estas podem apresentar diferentes problemas de estabilidade.¹⁰ A instabilidade dos fármacos nas formas farmacêuticas pode ser detetada nalguns casos, pela observação de algumas alterações na sua aparência física, como a cor e a textura, mas também pelo seu cheiro e sabor característico. Estas alterações podem ser observadas pelo farmacêutico manipulador em muitas situações, no entanto algumas alterações não são tão facilmente visíveis e apenas podem ser detetadas através de análises químicas.

Esta parte vai incidir sobre alguns exemplos de alterações visíveis, consoante a forma farmacêutica.

4.1 Comprimidos

Os comprimidos devem reter o seu tamanho original, a sua forma, peso e cor, em condições de manuseamento e armazenamento normais, durante todo o seu período de utilização.¹⁰

A presença de pó excessivo ou partículas sólidas no fundo da embalagem, fendas ou lascas na superfície do comprimido, ou o aparecimento de cristais na superfície do comprimido ou da embalagem, são indicações de instabilidade física do comprimido não revestido.¹⁰

No caso dos comprimidos revestidos, a presença de fendas, manchas ou o facto do revestimento estar pegajoso, são também indicações da instabilidade desta forma farmacêutica.¹⁰

4.2 Cápsulas

Os farmacêuticos manipuladores, por vezes, podem receber prescrições que peçam a preparação de cápsulas.

Estas formas farmacêuticas, geralmente, mantêm-se estáveis num ambiente relativamente seco, no entanto podem sofrer decomposição microbiana quando em contacto com a humidade do ar, sendo então necessário que estas sejam embaladas

convenientemente. Quando estas se encontram num ambiente húmido, as cápsulas podem amolecer, aderirem umas às outras ou então ficarem distorcidas e perderem a sua forma. Por outro lado, quando expostas a um ambiente muito seco, as cápsulas podem endurecer e estalar quando submetidas a ligeiras pressões.¹⁰

Resumindo, são sinais de instabilidade as alterações na sua aparência física ou consistência, como o endurecimento, fragilidade ou amolecimento, descoloração, e ainda a expansão/distorção da sua forma.^{7, 12}

4.3 Pós

Os pós e granulados, quando estáveis, devem conseguir fluir livremente. A presença de instabilidade pode ser observada pela aglutinação ou sedimentação dos pós ou grânulos, pela alteração do seu cheiro característico (caso o tenha), e pela observação do fenómeno de descoloração, uma vez estes devem manter a sua cor uniforme.¹²

Quando fechados numa embalagem e aquando a sua abertura se verificar uma libertação de pressão, tal pode indicar degradação bacteriana ou outro tipo de reação de degradação, da qual resulta a produção de dióxido de carbono.¹²

4.4 Soluções/Elixires/Xaropes

A presença de instabilidade nestas formas farmacêuticas pode ser detetada pela presença de precipitados, descoloração, névoa e formação de gás. Ou seja, estas formas farmacêuticas devem ser límpidas e manter a cor, sabor e cheiro (se apropriado) característicos.¹²

4.5 Suspensões

Uma suspensão considerada estável deve ser homogeneamente redispersa com agitação moderada e deve-se conseguir vertê-la facilmente durante o seu período de utilização, sem que esta apresente alterações apreciáveis ao longo do tempo em relação à distribuição do tamanho das partículas da substância ativa, à forma dos seus cristais, nem a nível da sua disponibilidade fisiológica.¹⁰ Ou seja, são sinais de instabilidade o crescimento de cristais, a descoloração, a dificuldade em ressuspender o fármaco, a alteração da sua viscosidade, a alteração na distribuição das partículas e ainda a presença de aglutinações e sedimentações.¹²

4.6 Emulsões

Quando estáveis, as emulsões devem ter uma distribuição uniforme dos glóbulos e viscosidade. Quando instáveis, estas podem apresentar a formação de gás, a formação de creme, separação de fases e ainda descoloração.¹²

4.7 Pomadas

As pomadas devem ter uma aparência uniforme e, se apropriado, um cheiro característico. São sinais de instabilidade das pomadas a alteração da sua consistência, a ocorrência de separação de líquidos, a formação de grânulos ou aglomerados, e ainda a observação dum aspeto seco da pomada.¹²

4.8 Cremes

Os cremes também devem apresentar uma aparência uniforme e, se apropriado, um cheiro característico. A instabilidade dos cremes pode ser observada pela separação de fases, crescimento de cristais, diminuição do volume devido à evaporação de água, descoloração, cheiro impróprio e ainda a evidência clara de contaminação bacteriana.¹²

4.9 Supositórios

Os supositórios devem manter uma aparência uniforme. Pode-se detetar a instabilidade dos supositórios quando estes demonstram alguma das seguintes alterações: amolecimento, secura, endurecimento ou ainda a presença de manchas na embalagem que os contêm.¹²

5. Embalamento dos Medicamentos Manipulados

A escolha do recipiente ou embalagem para uma preparação farmacêutica, pode ter um efeito importante na estabilidade dessas preparações.¹⁰ "Um recipiente para uso farmacêutico destina-se a conter um produto que está ou pode estar em contacto directo com ele."¹⁵

A seleção do recipiente ou embalagem depende das propriedades físicas e químicas do medicamento manipulado e do uso que se pretende dar ao manipulado. O recipiente não deve interagir física ou quimicamente com o manipulado, de forma a que possa alterar a

potência, qualidade, ou pureza dos seus constituintes, para além dos limites permitidos. Os recipientes devem assegurar a perfeita estabilidade do produto que contêm.^{7, 10, 16}

Algumas das características que interessam ao farmacêutico manipulador, na escolha do recipiente incluem: a capacidade de se manter inerte ao longo do tempo, a visibilidade, a rigidez, a proteção contra a humidade, a facilidade de fecho e o preço.⁷

Os materiais geralmente mais usados no fabrico dos recipientes são o vidro, o plástico e o metal.

5.1 Vidro

O grande uso de recipientes de vidro para o embalamento de medicamentos manipulados deve-se às muitas vantagens que estes oferecem, tais como: São impermeáveis a líquidos e gases; são constituídos por um material que dificilmente é atacado por agentes físicos, químicos e biológicos; raramente apresentam fenómenos de adsorção e/ou absorção de produtos; podem ser perfeitamente transparentes ou então coloridos, protegendo os produtos da ação da luz; são resistentes à humidade, temperatura e são um material duradouro ao longo do tempo.¹⁶

Alguns inconvenientes deste tipo de recipientes são: a sua fragilidade; o seu elevado peso, o que torna difícil o seu transporte e manuseio; o seu preço mais elevado.¹⁶

A Farmacopeia Portuguesa VII classifica o vidro usado nos recipientes, segundo a sua constituição e qualidade da seguinte forma:

1. *Vidro incolor*: Vidro muito transparente no espectro visível.
2. *Vidro corado*: O vidro pode ser corado por adição de pequenas quantidades de óxidos metálicos escolhidos em função da absorção espectral desejada.
3. *Vidro neutro ou borossilícico*: O vidro neutro é um vidro borossilícico que contém quantidades apreciáveis de óxido de boro, de óxidos de alumínio e/ou óxidos de metais alcalino-terrosos. Devido à sua composição, este vidro tem uma alta resistência hidrolítica e uma alta resistência aos choques térmicos.
4. *Vidro sódico-cálcico*: Vidro silicatado que contém óxidos dos metais alcalinos, principalmente óxido de sódio, e óxidos dos metais alcalino-terrosos, principalmente óxido de cálcio. Devido à sua composição, este vidro tem resistência hidrolítica.¹⁵

Para além desta classificação, a Farmacopeia Portuguesa VII ainda classifica este tipo de recipientes de acordo com a sua resistência química, que é expressa pela sua resistência hidrolítica. "Entende-se por resistência hidrolítica a que é oferecida pelo vidro à cedência de substâncias minerais solúveis na água, em determinadas condições de contacto entre a superfície interna do recipiente ou o pó de vidro e a água".¹⁷ Tendo em conta a resistência hidrolítica, os recipientes de vidro podem ser classificados da seguinte forma:

1. *Vidro tipo I*: vidro neutro, cuja resistência hidrolítica elevada é devida à composição química do próprio vidro.
2. *Vidro tipo II*: vidro habitualmente sódico-cálcico, cuja resistência hidrolítica elevada resulta de um tratamento apropriado da superfície.
3. *Vidro tipo III*: vidro habitualmente sódico-cálcico, de resistência hidrolítica média.
4. *Vidro tipo IV*: vidro habitualmente sódico-cálcico, de fraca resistência hidrolítica.¹⁵

A escolha do tipo de vidro a usar depende das formas farmacêuticas que os recipientes irão conter, sendo que de forma geral, os de tipo I são utilizados em preparações injetáveis ou não injetáveis, para o sangue humano e para os seus componentes; os de tipo II são utilizados para preparações aquosas injetáveis ácidas e neutras; os de tipo III são utilizados para preparações injetáveis em veículo não aquoso, para os pós para uso parentérico e para as preparações não injetáveis; os de tipo IV são utilizados para preparações sólidas e certas preparações líquidas ou semi-sólidas para uso não parentérico.¹⁷

5.2 Plástico

Os recipientes de plástico são também muito utilizados devido às seguintes vantagens: Pouco frágeis; são geralmente leves; são mais baratos; os plásticos opacos ou coloridos protegem os produtos da ação da luz; existem numa grande variedade de formas e graus de flexibilidade.¹⁶

No entanto este tipo de recipiente também tem mais desvantagens que o vidro: a sua permeabilidade, em maior e menor grau, a gases e vapores aumenta com a temperatura; É um material atacado por agentes químicos, físicos e biológicos; pode apresentar fenómenos de adsorção e absorção; pode ceder substâncias às preparações; a sua estabilidade pode-se alterar ao longo do tempo; não é tão transparente quanto o vidro.¹⁶

Os polímeros mais utilizados são os seguintes: polietileno (com e sem aditivos), o polipropileno, o cloreto de polivinilo, o politereftalato de etileno e os copolímeros de etileno e de acetato de vinilo.¹⁵

Os aditivos usados dependem do tipo de polímero usado, do processo de transformação deste em recipiente e do uso ao qual o recipiente é destinado. Alguns dos aditivos usados são antioxidantes, estabilizantes, plastificantes, lubrificantes, corantes e reforçadores mecânicos.¹⁵

Para a escolha do recipiente de plástico a usar é necessário conhecer-se a fórmula completa do material que o compõe, incluindo os produtos adicionados no decurso da fabricação do recipiente, de forma a se poder determinar potenciais riscos.¹⁵

5.3 Metal

Os recipientes de metal têm como vantagens o facto de serem fortes, opacos, impermeáveis a líquidos, humidade, gases, odores e bactérias, bem como são resistentes a altas e baixas temperaturas.⁶

A sua principal desvantagem é a reatividade com os fármacos, devido a reações de oxidação. Para minimizar estas reações, é comum adicionar aos recipientes de metal algum tipo de revestimento.^{6, 16}

6. Período de Utilização dos Medicamentos Manipulados

Quando um farmacêutico prepara um medicamento manipulado, este tem que lhe atribuir um prazo de utilização. Falamos em prazo de utilização e não prazo de validade, pois existem diferenças entre os dois termos. O prazo de validade é uma projeção do período de tempo, no qual se pode esperar que um produto farmacêutico retenha a sua pureza e potência, com base em estudos de estabilidade acelerada. Ou seja, o termo prazo de validade é usado para produtos farmacêuticos comercializados pela indústria farmacêutica. O período de utilização é uma estimativa do intervalo de tempo, em que é expectável que o medicamento manipulado retenha a sua pureza e potência, com base num conjunto de normas gerais, referências literárias ou estudos de estabilidade em tempo real, usando-se o medicamento manipulado em questão. Os medicamentos manipulados não devem ser usados após este período, uma vez que não se pode garantir a qualidade, eficácia e segurança do medicamento, podendo colocar em risco a saúde do doente.⁷

A atribuição dum prazo de utilização a um medicamento manipulado é responsabilidade do farmacêutico. No entanto, a atribuição dum período de utilização não é fácil e depende de vários aspetos específicos inerentes à produção do manipulado em si, como por exemplo a diversidade de formulações, as associações de substâncias ativas, a diversidade de excipientes e veículos e os equipamentos utilizados. Portanto, para a atribuição dum prazo de utilização, o farmacêutico deve ter em conta: as características físico-químicas das substâncias ativas a utilizar e as suas cinéticas de degradação; a compatibilidade entre as substâncias ativas e destes com os excipientes e veículo; a compatibilidade do manipulado com o material de embalagem; o uso de conservantes; as condições de armazenamento; o tempo de duração da terapêutica a que o doente está sujeito; a data de validade de produtos comerciais similares; literatura publicada sobre a formulação a preparar.^{6,7}

O Formulário Galénico Português também aborda o tema da atribuição de prazos de utilização, preconizando algumas normas gerais para o efeito. Quando não existem dados sobre a estabilidade de um determinado medicamento, o Formulário Galénico Português recomenda os seguintes prazos de utilização para os medicamentos manipulados não estéreis, conservados em embalagens bem fechadas, ao abrigo da luz e à temperatura ambiente, exceto se houver indicação em contrário:

- **Preparações líquidas não aquosas e Preparações sólidas** - Se a origem da substância ativa for um produto industrializado, o prazo de utilização do medicamento manipulado será igual a 25% do tempo que resta para expirar o prazo de validade do produto industrializado. Caso o período de utilização calculado seja superior a 6 meses, dever-se-á adotar um período de utilização de 6 meses.
- **Preparações líquidas que contêm água, preparadas com substâncias ativas no estado sólido** - No caso destas preparações, o período de utilização do medicamento manipulado não deverá ser superior a 14 dias, devendo estas preparações ser conservadas no frigorífico.
- **Restantes preparações** - O período de utilização dos medicamentos manipulados deverá corresponder à duração do tratamento, sem nunca ultrapassar o prazo de utilização máximo de 30 dias.¹⁷

7. Controlo de Qualidade de Medicamentos Manipulados na Farmácia Comunitária

O controlo de qualidade é algo indispensável quando se prepara medicamentos manipulados. Quando numa farmácia se fazem medicamentos manipulados, esta deve ter implementada um bom controlo de qualidade, que assegure que os manipulados são corretamente preparados e que estes sejam estáveis durante todo o período de utilização.⁷

Durante a preparação dum manipulado, o farmacêutico deve criar registos de todos os passos realizados e fazer verificações durante o processo, de forma a garantir que nenhum erro ocorreu.⁷

Deve também existir um protocolo escrito para a preparação de manipulados que assegure a identidade, potência, qualidade e pureza da preparação. Tal protocolo deve conter uma lista de matéria-prima a usar, as quantidades, a ordem em que devem ser misturados os compostos, e uma descrição detalhada do processo de manipulação. Para além destas informações, o protocolo também deverá conter a lista de equipamentos a usar, as embalagens apropriadas de acordo com o manipulado a preparar, e informação sobre estabilidade relacionada com a preparação.⁷

Para um que exista um bom controlo de qualidade, a farmácia deverá ter um laboratório devidamente equipado para a preparação de manipulados, bem como para a realização de testes de controlo. A Portaria n°594/2004, de 2 de Junho, que diz respeito às Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos Manipulados, conjuntamente com a Deliberação n°1500/2004, de 7 de Dezembro, indicam a lista de equipamentos obrigatórios, a existir no laboratório duma farmácia. As Boas Práticas de Fabrico também mencionam que os equipamentos devem ser controlados e calibrados periodicamente, a fim de assegurar a exatidão das medidas.^{2,3}

As Boas Práticas de Fabrico indicam que devem ser realizados testes de controlo, para garantir a qualidade final do medicamento manipulado, como a verificação das características organolépticas do produto semi-acabado. Os ensaios não destrutivos a realizar, segundo a forma farmacêutica, são os seguintes:

- **Formas farmacêuticas sólidas** - uniformidade de massa
- **Formas farmacêuticas semi-sólidas** - medição do pH
- **Soluções não estéreis** - transparência e medição do pH
- **Soluções injetáveis** - verificação de partículas em suspensão, medição do pH, verificação do fecho das ampolas, doseamento e verificação da esterilidade.³

Os produtos semi-acabados devem ainda satisfazer os requisitos estabelecidos na monografia genérica da Farmacopeia Portuguesa para a respetiva forma farmacêutica. Nessas monografias genéricas, estão especificados mais alguns ensaios a realizar para garantir a qualidade das formas farmacêuticas.³

Conclusão

A arte da manipulação de medicamentos existe desde a antiguidade, embora esta prática tenha diminuído com o surgimento da indústria farmacêutica. Atualmente, devido às inúmeras vantagens referidas, a manipulação surge na farmácia comunitária com grandes benefícios.

O ato da manipulação de um medicamento requer um elevado grau de rigor na sua preparação, de forma a garantir a estabilidade do manipulado, que mesmo o farmacêutico, como profissional de saúde melhor qualificado para esta prática, não consegue garantir se não fizer um estudo aprofundado sobre a formulação a preparar, pois a informação de que necessita encontra-se dispersa e por vezes incompleta.

Surge assim a necessidade de um documento que contenha informação detalhada e compilada sobre os processos de degradação e fatores de influência na estabilidade do medicamento manipulado, bem como formas de evitar que estes afetem de forma significativa o medicamento manipulado.

Esta monografia apresenta assim uma potencial resposta a essa lacuna, podendo servir de base à elaboração de um guia prático para o farmacêutico manipulador, uma vez que contém informação de relevo para que este consiga preparar um medicamento manipulado com qualidade, eficácia e segurança.

Bibliografia

1. LOYD V. ALLEN, Jr - **A History of Pharmaceutical Compounding**. Secundum Artem. Vol. 11, nº3. [Acedido a 18 de Agosto de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.perrigo.com/business/pdfs/Sec%20Artem%2011.3.pdf>
2. **Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril**. Legislação Farmacêutica Compilada. [Acedido a 18 de Agosto de 2014]. Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_II/067-A-DL_95_2004_1.%AAAlt.pdf
3. **Portaria nº594/2004, de 2 de Junho**. Legislação Farmacêutica Compilada. [Acedido a 18 de Agosto de 2014]. Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_II/portaria_594-2004.pdf
4. NOGUEIRA PRISTA, L.; CORREIA ALVES, A.; MORGADO, Rui - **Tecnologia Farmacêutica III Volume**. 4ª Ed., Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, 1995, ISBN: 9789723106992. p. 2085 - 2123.
5. **O Que Você Sabe Sobre Farmácia De Manipulação?** [Acedido a 18 de Agosto de 2014]. Disponível na Internet: https://compoundingtoday.com/WhitePapers/doc/O_QUE_VOCE_SABE_SOBRE_FARMACIA_DE_MANIPULACAO.pdf.
6. OLIVEIRA FERREIRA, Anderson de - **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2ª Ed., juiz de Fora, 2002, ISBN: 9788589731195. p. 455 - 492.
7. LOYD V. ALLEN, Jr. - **The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding**. 4ª Ed., Washington DC., American Pharmacists Association, 2012, ISBN: 978-1582121642. p. 2 -4 9, 73 -118.
8. **Stability Considerations in Dispensing Practice**. In: United States Pharmacopeial Convention, USP 32 - NF 27, Rockville, United States Pharmacopeial Convention, 2008, ISBN: 1-889788-73-9. Cap.1191.
9. T. FLORENCE, Alexander; ATTWOOD, David - **Physicochemical Principles of Pharmacy**. 4ªEd., London, Pharmaceutical Press, 2006, ISBN: 0-85369-608-X. p.93 - 137.
10. LOYD V. ALLEN, Jr - **Remington - An Introduction to Pharmacy**. 1ª Ed., London, Pharmaceutical Press, 2013, ISBN: 978-0-85711-104-3. p. 151 - 166.
11. YOSHIOKA, Sumie; J. STELLA, Valentino - **Stability of Drugs and Dosage Forms**. New York, Kluwer Academic Publishers, 2002, ISBN: 0-306-46829-8. p. 3 - 150.

12. LOYD V. ALLEN, Jr -**Compounding, Stability and Beyond-Use Dates**. Secundum Artem. Vol. 7, nº3. [Acedido a 23 de Agosto de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.perrigo.com/business/pdfs/Sec%20Artem%207.3.pdf>.
13. CAIRNS, Donald - **Essentials of Pharmaceutical Chemistry**. 3ª Ed., London, Pharmaceutical Press, 2008, ISBN: 978-0-85369-745-9 p. 205 - 227.
14. LI, Min - **Organic Chemistry of Drug Degradation**. Cambridge, The Royal Society of Chemistry, 2012, ISBN: 978-1-84973-421-9. p.16 - 197.
15. **Materiais Utilizados na Fabricação dos Recipientes e Recipientes**. In: Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa, Farmacopeia Portuguesa VII, Lisboa, INFARMED, 2002. Cap. Gerais nº3.
16. LLOPIS CLAVIJO, Maria José; BAIXAULI COMES, Vicente - **La Formulación Magistral en la Oficina de Farmacia - 3ª parte**. Valencia, Distribuciones Cid, 1990, ISBN: 84-404-6963-2. p. 46 - 51.
17. **Estabilidade dos medicamentos**. In: Associação Nacional das Farmácias-CETMED, Formulário Galénico Português - 1ª Adenda, Lisboa, Associação Nacional das Farmácias-CETMED, 2005. Cap. 3.3.