



ESTABILIDADE DOS MEDICAMENTOS INJETÁVEIS

Emília Vitória Silva

Farmacêutica da equipe do Cebrim

Os medicamentos injetáveis são definidos como aqueles destinados à administração, por injeção, infusão ou implante, diretamente no interior do corpo do paciente (tecidos corpóreos).^{1,2,3} Por isto, estas preparações devem ser excepcionalmente puras, isentas de contaminantes físicos, químicos e biológicos.²

Estes podem ser administrados pelas seguintes vias parenterais: intravenosa, intramuscular, subcutânea, intradérmica, intra-arterial e intratecal. A natureza da droga é que irá determinar a sua forma farmacêutica e, conseqüentemente, a via de administração a ser empregada.²

Os medicamentos de uso parenteral injetável são classificados em cinco formas farmacêuticas: 1) injeções; 2) infusões intravenosas; 3) soluções concentradas para injeção; 4) pó para injeção e 5) implantes.¹ Alguns autores as classificam em seis formas:² 1) solução pronta para uso; 2) pó solúvel para ser reconstituído, antes da injeção; 3) suspensão pronta para uso; 4) pó insolúvel pronto para ser reconstituído, antes de ser administrado; 5) emulsões e 6) líquidos concentrados para serem diluídos, antes de sua administração.

Como requisitos inerentes, todas as preparações injetáveis devem ter qualidade excepcional e proporcionar o máximo de segurança ao paciente.² Por isto, devem apresentar três propriedades importantes:

- **Apirogenicidade;**
- **Esterilidade**
- **Ausência de partículas estranhas.**

Estas propriedades devem ser mantidas, até o momento de sua administração no paciente. Portanto, deve-se ter cuidado não somente na produção deste tipo de medicamento, mas também em seu manuseio, antes da administração ao paciente. Todo e qualquer procedimento deve ser feito de modo a evitar a contaminação microbiológica do produto.

As soluções de uso injetável acondicionadas em ampolas são destinadas a dose única e estão prontas para serem injetadas, podendo, no máximo, serem diluídas em veículo apropriado. Após a abertura da ampola, não é mais possível manter o ambiente hermeticamente fechado e, conseqüentemente, perde-se as três propriedades supracitadas. Portanto, após sua abertura, o conteúdo excedente (não utilizado) deve ser descartado, NÃO devendo ser guardado em seringas ou outro recipiente que possa vir a causar contaminação microbiológica no medicamento.²

Os frasco-ampolas ou recipientes tipo multi-dose possuem uma tampa de borracha, que permite vedação absoluta com o auxílio de um lacre de alumínio. A qualidade da tampa deve ser tal que permita várias perfurações, com agulha de pequeno calibre, sem que haja alteração da solução quanto a sua concentração e esterilidade. Além disso, a solução deve conter um agente antimicrobiano que possibilite a sua reesterilização, diante de uma possível contaminação, durante a perfuração.²

Sendo assim, pode-se

considerar tecnicamente correto o uso dos medicamentos contidos em frasco-ampolas, até o término de todo o seu conteúdo, desde que mantidos em ambiente apropriado, conforme recomendado pelo fabricante, mas tornam-se necessárias as seguintes observações:²

1. Promover adequada assepsia e secagem com gaze no ponto de introdução da agulha;

2. Não utilizar agulha de calibre tal que não permita posterior vedação da borracha;

3. Desprezar o produto se ocorrer qualquer alteração (escurecimento, turbidez, formação de precipitado, partículas estranhas etc.), após a perfuração da tampa de borracha, ao final de 48 horas de uso;

4. Após o primeiro uso, deverá ser armazenado à temperatura adequada (conforme recomendado), com uma compressa de gaze seca sobre a tampa, para evitar depósito de partículas contaminantes;

Todas as soluções injetáveis, antes de serem aplicadas, devem ser inspecionadas visualmente, para detecção de partículas ou alteração na cor. Caso se perceba alguma partícula estranha, deve-se desprezar o conteúdo. Em se tratando de alteração de cor, fontes bibliográficas específicas^{4,5,6} devem ser consultadas, para verificar se isto afeta a estabilidade do medicamento.

Com relação à estabilidade, cada substância varia de acordo com suas propriedades químicas e físico-químicas.⁴ Portanto, não se deve

Expediente

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA

Diretoria:

Presidente: Jaldo de Souza Santos
 Vice-presidente: Arnaldo Zubioli
 Secretário Geral: Gustavo Baptista Éboli
 Tesoureiro: Salim Tuma Haber

Comissão de Tomada de Contas:

José Batista de Rezende, Artêmio Barbosa Corrêa, Magali Demoner Bermond, Maria da Aparecida Vianna, Lérica Maria dos Santos Vieira, Edson Chigueru Taki

Plenário

Conselheiros Federais:

Clóvis Lorena Cavalcanti Pedrosa (AL)
 Artêmio Barbosa Corrêa (AM/RR)
 Marília Coelho Cunha (BA)
 Elber Barbosa Bezerra de Menezes (CE)
 Micheline Marie M. de A. Meiners (DF)
 Magali Demoner Bermond (ES)
 Jaldo de Souza Santos (GO)
 Garibaldi José de Carvalho Filho (MA)
 José Aparecido Vidal (MG)
 Kleanthi Lídia Haralampidou (MS)
 Edson Chigueru Taki (MT)
 Salim Tuma Haber (PA/AP)
 Júlio Cesar Gomes de Oliveira (PB)
 Luiz Torres Neto (PE)
 Ronaldo Costa (PI)
 Arnaldo Zubioli (PR)
 Mirian Ribeiro Leite Moura (RJ)
 Lenira da Silva Costa (RN)
 Lérica Maria dos Santos Vieira (RO/AC)
 Gustavo Baptista Éboli (RS)
 Carlos Roberto Merlin (SC)
 Maria da Aparecida Vianna (SE)
 Manoel Roberto da Cruz Santos (SP)
 José Batista de Rezende (TO)

CEBRIM

Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos

Conselheiro Coordenador:

Garibaldi José de Carvalho Filho

Farmacêuticos:

Carlos Cezar Flores Vidotti
 Emília Vitória Silva
 Rogério Hoefler

Secretária:

Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

Jornalista Responsável:

Aloísio Brandão
 RP: 1.390/07/85V/DF

Tiragem:

5.000 exemplares

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos - CEBRIM
 Conselho Federal de Farmácia - CFF
 SCRN 712/713 - Bloco G, Nº 30
 CEP 70.760-770 - Brasília - DF
 Tel.: (061) 349-6552
 Fax: (061) 349-6553 / 6455
 e-mail: cebrim@cff.org.br
 home page: <http://www.cff.org.br/cebrim>

generalizar as recomendações ou cuidados com uma determinada droga. Cada fármaco deve ser tratado de forma isolada e fontes específicas de informação^{4,5,6} devem ser consultadas.

O termo instabilidade é usualmente aplicado a reações químicas incessantes, irreversíveis e que resultam na degradação química do produto, podendo levar, desde a sua inativação terapêutica até a toxicidade. Exemplos incluem hidrólise e reações oxidativas.⁴

Feito estas ponderações, a partir desta edição do boletim, será analisada a estabilidade de fármacos que se destinam a uso parenteral injetável. Neste número, serão analisadas a ampicilina sódica e a ceftriaxona. Sugestões serão bem-vindas.

1) Ampicilina sódica

A estabilidade da ampicilina sódica é diretamente dependente da sua concentração, do diluente, da temperatura de estocagem e do pH da solução.^{4,5,6}

Efeitos da concentração: Quanto maior a concentração da solução, mais rápida a sua decomposição. Isto é atribuído ao efeito auto-catalizante (hidrólise ou polimerização) da substância, comum às penicilinas.

Efeitos do diluente: A ampicilina sódica se mostra mais estável em água estéril para injeção e solução de cloreto de sódio a 0,9%, do que em soluções de glicose.

Efeitos da temperatura: Deve ser armazenada sob refrigeração (5 °C). Não deve ser congelada.

Efeitos do pH: Soluções reconstituídas de ampicilina sódica apresentam pH de 8 a 10 e alterações nestes valores podem aumentar a velocidade de decomposição do antibiótico.

Assim, recomenda-se^{4,5,6} que a ampicilina sódica, reconstituída com água estéril ou bacterostática para injeção intramuscular ou intravenosa, deve ser utilizada imediatamente ou, no máximo, dentro de uma hora.

Para infusões intravenosas, após reconstituição e completa diluição com solução de cloreto de sódio a 0,9% ou água estéril para injeção, a ampicilina sódica, na concentração de 30 mg / ml, permanece estável por 8 horas.⁷

2) - Ceftriaxona: A solução de ceftriaxona destinada a aplicação intramuscular permanece estável nas seguintes condições:⁶

Diluente	Concentração (mg/ml)	Temp amb (25 ° C)	Refrig. (4 ° C)
Água estéril para injeção	100	3 dias	10 dias
Água estéril para injeção	250	24 horas	3 dias
Sol. NaCl 0,9%	100	3 dias	10 dias
Sol. NaCl 0,9%	250	24 horas	3 dias
Sol. glicose a 5%	100	3 dias	10 dias
Sol. glicose a 5%	250	24 horas	3 dias
Água bacterostática	100	24 horas	10 dias
Água bacterostática	250	24 horas	3 dias

Soluções intravenosas de ceftriaxona (concentração de 10, 20 ou 40 mg/ml) permanecem estáveis, por 3 dias, à temperatura ambiente (25° C) ou, por 10 dias, quando armazenadas em geladeira (4 °C) e diluídas com água estéril para injeção, solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glicose a

REFERÊNCIAS:

1. British Pharmacopeia. London: HMSO, 1993. 2v.
2. REMINGTON: the science and practice of pharmacy. Easton: Philadelphia College of Pharmacy and Science, 1995. 1v e 2v.
3. THE UNITED States Pharmacopéia. 22. ed. Easton: Mack Printing Company, 1990.
4. TRISSEL, Lawrence A. Handbook on injectable drugs. 9 ed. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1996;
5. AHFS. Drug Information 1997. Bethesda: ASHP, 1997.
6. Drug Evaluations: CCIS Micromedex Inc. Versão Eletrônica, Vol. 96 (exp. em 31/06/98);
7. Drug Facts and Comparisons. 53 ed. St. Louis: Facts and Comparisons, 1999.

Dia-a-Dia**PERGUNTA 1** (solicitante BM, nº 178/99)

Gostaria de receber informações sobre fotossensibilidades dos medicamentos. Existe alguma listagem de medicamentos fotossensíveis?

RESPOSTA

Fotólise ou fotodegradação é a catálise de reações de degradação, tais como oxidação ou hidrólise, pela luz.¹ A degradação fotolítica pode ser um importante fator limitante na estabilidade de produtos farmacêuticos.² Neste caso, o medicamento pode ser afetado quimicamente, se a quantidade de energia absorvida excede o limiar para que ocorra uma determinada reação de degradação.²

Dentre as drogas que sofrem degradação fotolítica, estão a anfotericina B, furosemida, dacarbazina, doxorubicina, nitroprussiato de sódio, vitamina A, riboflavina, nifedipina e fenotiazinas.^{1,2}

A intensidade e o comprimento de onda da luz e a cor do recipiente que contém o medicamento podem afetar a velocidade da reação fotolítica.² Por exemplo, a luz ultravioleta é mais danosa que a luz visível; a luz do dia é mais deletéria que a luz fluorescente.¹

Na dispensação de drogas muito fotossensíveis, tais como o nitroprussiato de sódio, se faz necessário o uso de frasco âmbar ou envolvido em papel alumínio que bloqueie a passagem da luz.¹ Existem outras formas de proteger os medicamentos da fotólise, usando estabilizantes químicos. A fotodegradação da sulfacetamida pode ser inibida pelo uso de um antioxidante, tal como tiosulfato de sódio ou o metabissulfito.²

Não encontramos nenhuma listagem de medicamentos fotossensíveis. Sugerimos uma consulta em bibliografia específica¹ para obter tal informação para cada medicamento.

REFERÊNCIAS:

1. TRISSEL, Lawrence A. Handbook on injectable drugs. 9 ed. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1996; p. XV.
2. REMINGTON farmácia. 17. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990. 1v; p. 643.

Respondido por: Emília Vitória Silva

PERGUNTA 2 (solicitante RSL, nº 322/98)

Gostaria de saber como é feito o metabolismo da frutose em pacientes diabéticos.

RESPOSTA

A frutose é metabolizada principalmente no fígado, mas também pode sofrer metabolismo na parede intestinal, nos rins e no tecido adiposo. Os principais metabólitos são glicose, ácido úrico e lactato, este último podendo levar a acidose láctica. O seu metabolismo também causa depleção de fosfato e inibição da síntese proteica.

A via metabólica da frutose no fígado não é insulino-dependente. Por isto, alguns autores postularam seu uso em nutrição parenteral para pacientes diabéticos. Entretanto, partindo do pressuposto que boa parte da frutose é convertida em glicose e que esta necessita da insulina para ser completamente metabolizada, seu uso em diabéticos deve ser feito, quando houver extrema necessidade.

REFERÊNCIAS:

1. Drug Evaluations: CCIS Micromedex Inc. Versão Eletrônica, Vol. 96 (exp. em 31/06/98);
2. GUYTON, AC, ESÉRARD, CA. Fisiologia Humana e Mecanismo de Doenças. 4 ed. Ed. Guanabara. Rio de Janeiro, 1989;
3. Martindale: CCIS Micromedex Inc. Versão Eletrônica, Vol. 96 (exp. em 31/06/98);
4. REMINGTON farmácia. 17. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990. 2v.

Respondido por: Emília Vitória Silva

PERGUNTA 3 (Solicitante MB, nº 020/99)

Quando temos uma reação positiva à penicilina G benzatina 1.200.000 UI, qual é o antibiótico indicado para substituí-la?

RESPOSTA

Pacientes que apresentam histórico de reações de hipersensibilidade à penicilina têm um alto risco de desenvolverem os mesmos sintomas com outro antibiótico beta-lactâmico.^{1,2,3,4,5} Existem evidências clínicas e laboratoriais de sensibilidade cruzada entre antibióticos β -lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, 1oxa- β -lactâmicos e carbapenens.¹

Em virtude disso, o uso de antibióticos destes grupos em pacientes que apresentem prévia sensibilidade à penicilina é contra-indicado. As referências recomendam que, diante de um caso de hipersensibilidade, deve-se prescrever outro antibiótico que não provoque reação cruzada com a penicilina.^{1,2,3,4,5,6}