



Estabilidade de medicamentos

Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri

Disciplina de Farmacotécnica

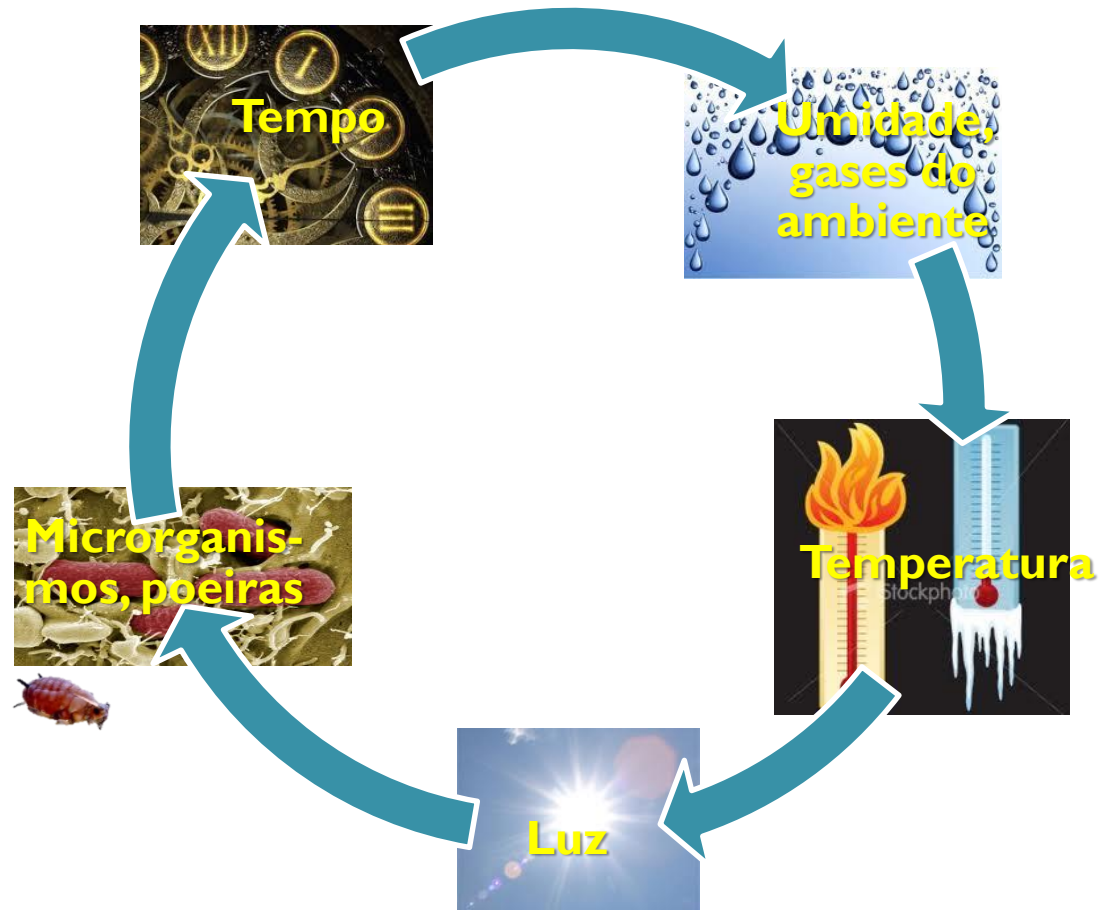
Estabilidade

- É a manutenção, por um produto, das mesmas propriedades e características que possuía no momento da sua fabricação, dentro de limites especificados, e por todo o seu período de armazenamento (durante seu prazo de validade) e uso

Prazo de validade

- Período no qual o medicamento mantém seus atributos dentro de limites considerados aceitáveis e seguros (período em que o medicamento **mantém estabilidade**), exemplos de atributos:
 - ✓ Teor de fármaco (95-105%)
 - ✓ Carga microbiana
 - ✓ Compostos de decomposição

Agentes externos que influem na estabilidade dos medicamentos



Agentes externos que influem na estabilidade dos medicamentos

- **Fatores externos ou extrínsecos**

- ✓ São relacionados às condições de transporte, de armazenamento e de uso pelo paciente
- ✓ O acondicionamento tem que proteger do meio externo

Agentes internos que influem na estabilidade dos medicamentos



Agentes internos que influem na estabilidade dos medicamentos

- **Fatores intrínsecos ou internos**

- ✓ Erros de formulação:

- Separação de emulsão
- Sedimento compactado em suspensão
- Fusão de supositórios fora da faixa ideal
- Sistema conservante ineficaz
- Dissolução insuficiente do fármaco
- Dureza aumentada

Tipos de estabilidade

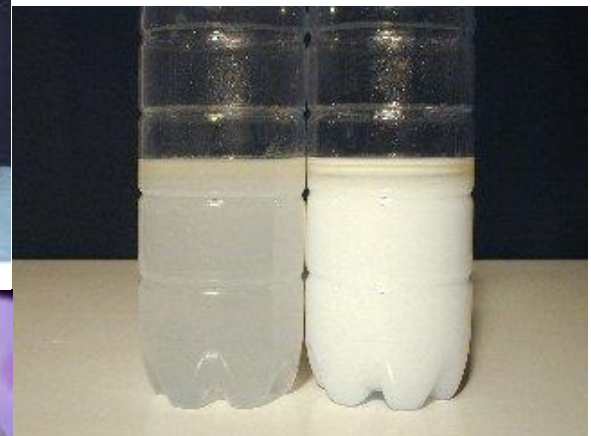
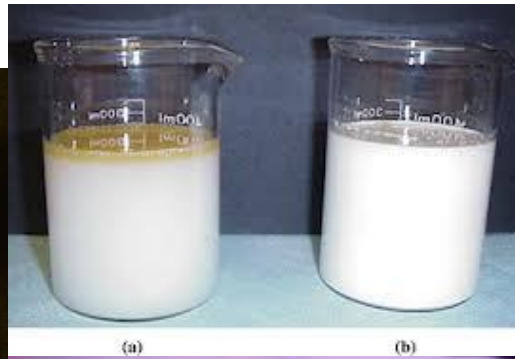


Estabilidade física

- A estabilidade física significa que o medicamento não sofreu alterações, durante seu armazenamento, que impliquem em mudança das características físicas:
 - ✓ Aspecto, cor, odor, sabor
 - ✓ Aparecimento de cristais em soluções
 - ✓ Dureza ou friabilidade em comprimidos

Estabilidade física

- ✓ Separação de fases em emulsões



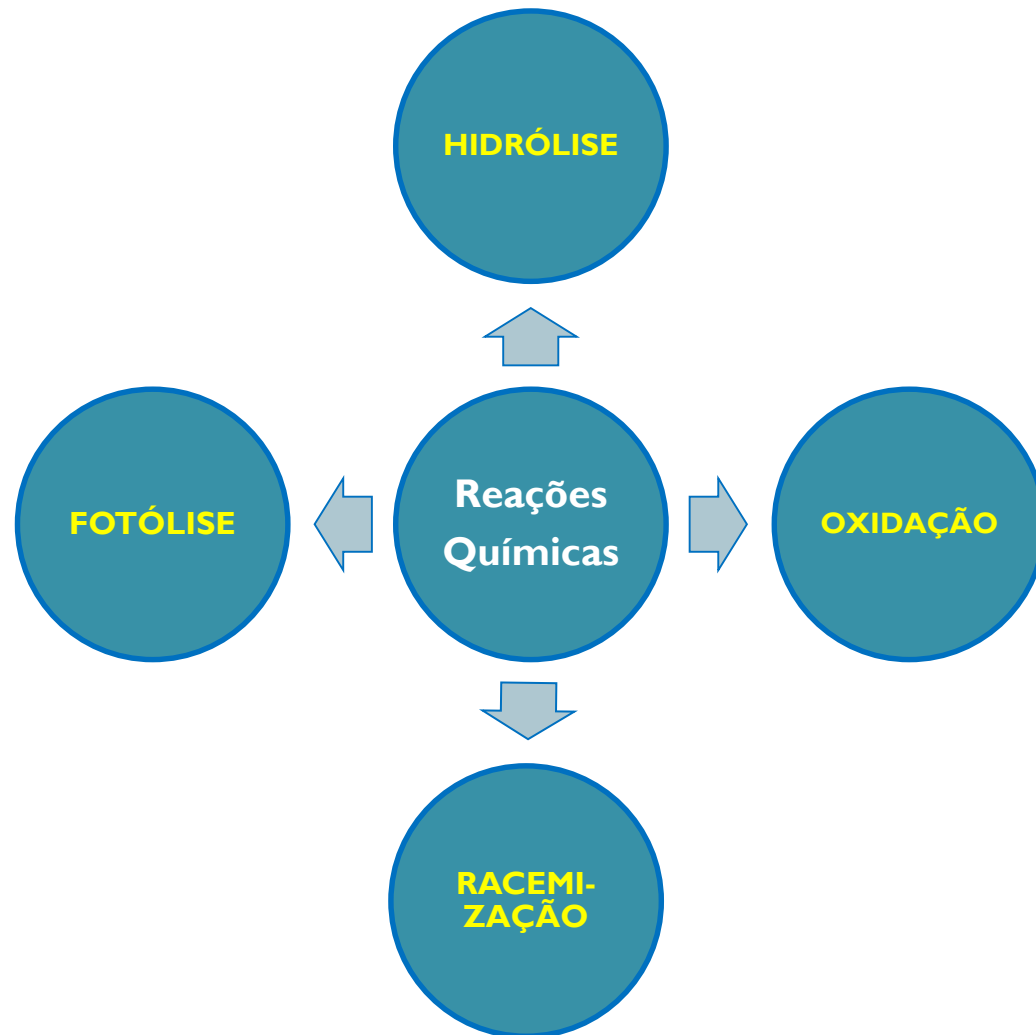
Estabilidade física

- Outros exemplos:
 - ✓ Alterações de aspecto (cor, p. ex.)
 - ✓ Supositórios: fusão fora da faixa ideal
 - ✓ Comprimidos e cápsulas: alteração do tempo de dissolução do fármaco
 - ✓ Suspensões: formação de sedimento compactado; alteração do tamanho de partícula
 - ✓ Todas as formas: polimorfismo do fármaco

Estabilidade química

- É a capacidade da forma farmacêutica em manter a identidade molecular do fármaco
- Relacionada à presença de reações de decomposição do fármaco

Principais reações de decomposição dos medicamentos



Estabilidade química

- Hidrólise

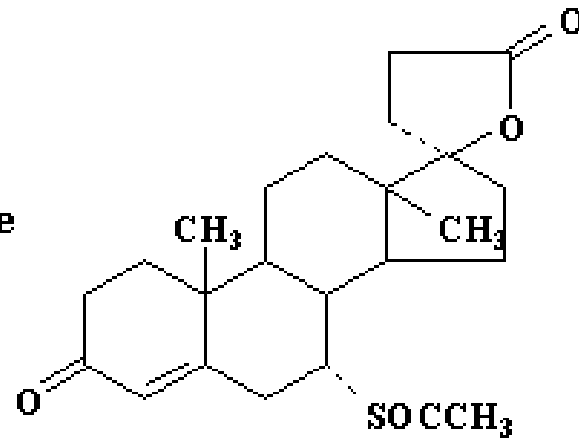
- ✓ Ocorre quebra da molécula de fármaco pela ação da água – a água é reagente
- ✓ Há grupos funcionais que favorecem a hidrólise:
 - Lactonas (ésteres cíclicos)
 - Lactamas (amidas cíclicas)
 - Ésteres
 - Amidas

Hidrólise

- Hidrólise
 - Lactonas

Spirolactone

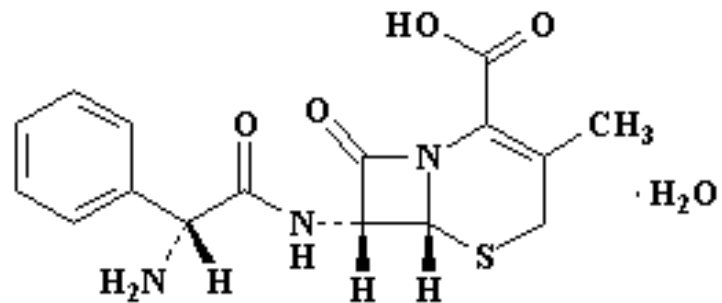
$C_{24}H_{32}O_4S$



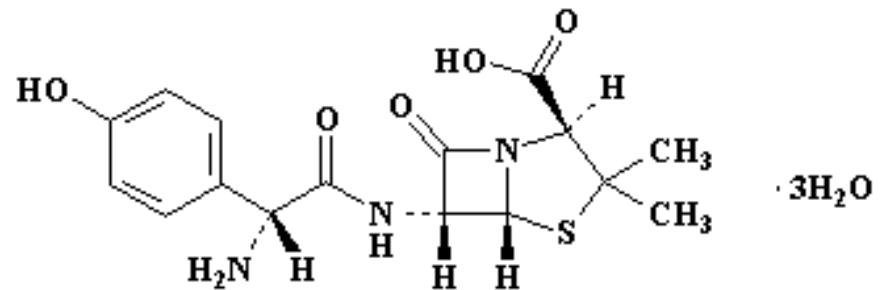
Hidrólise

- Lactamas

Cephalexin
 $C_{16}H_{17}N_3O_4S$



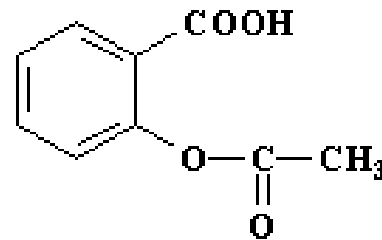
Amoxicillin
 $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$



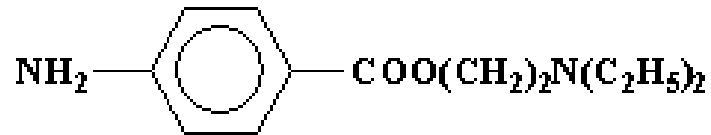
Hidrólise

- Ésteres

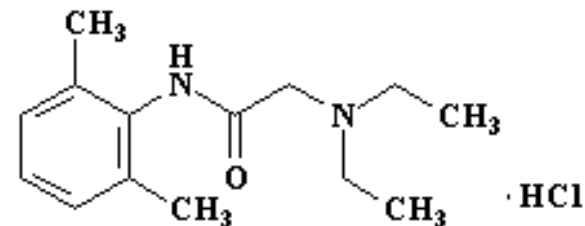
Aspirin, ASA
 $C_9H_8O_4$



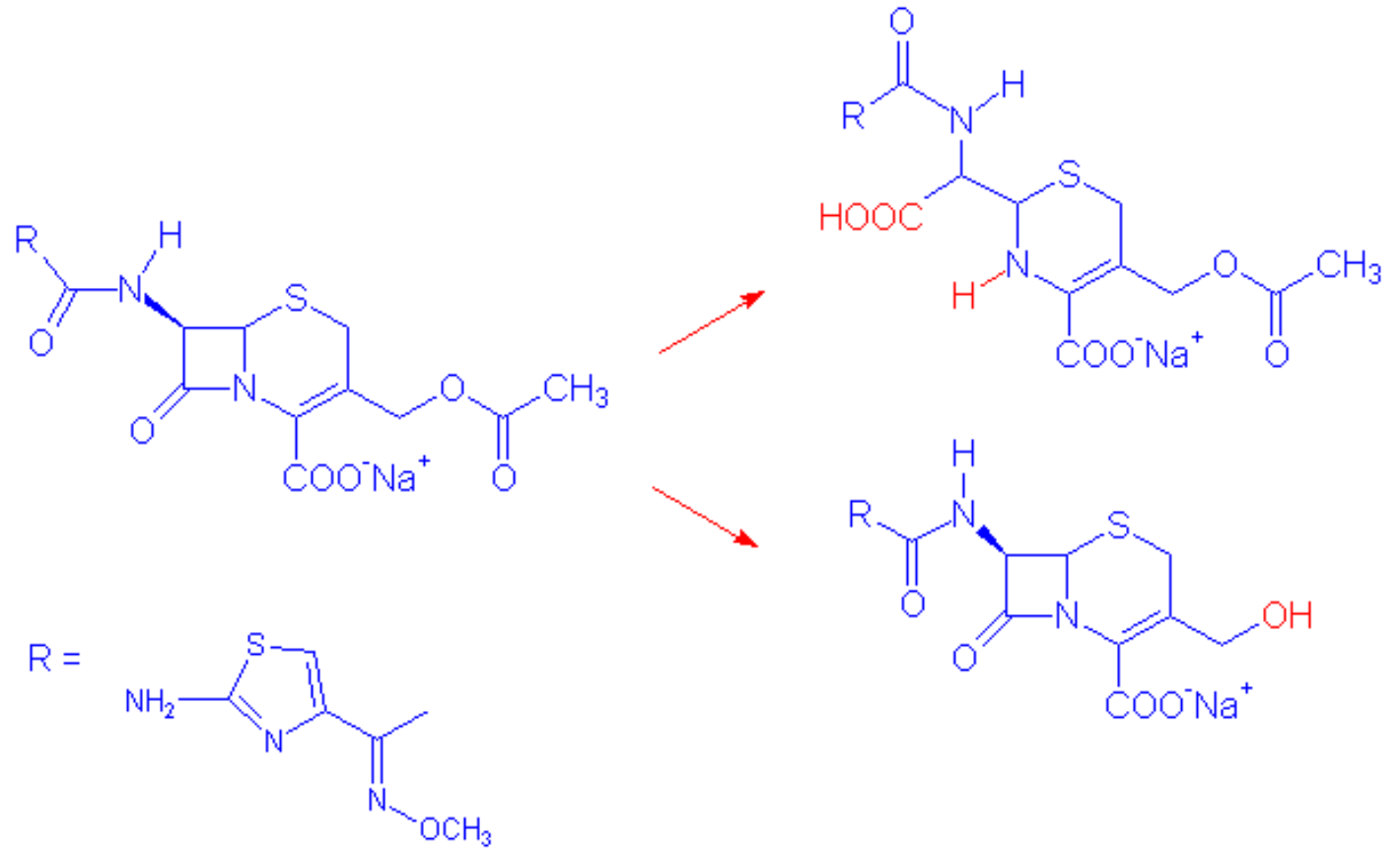
Procaine
 $C_{13}H_{20}N_2O_2$



Lidocaine Hydrochloride
 $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$



Hidrólise



Hidrólise da cefotaxima sódica

Hidrólise e pH

- O pH é um importante catalisador da hidrólise
- Existe um pH ótimo, no qual a hidrólise é mínima

Hidrólise e pH

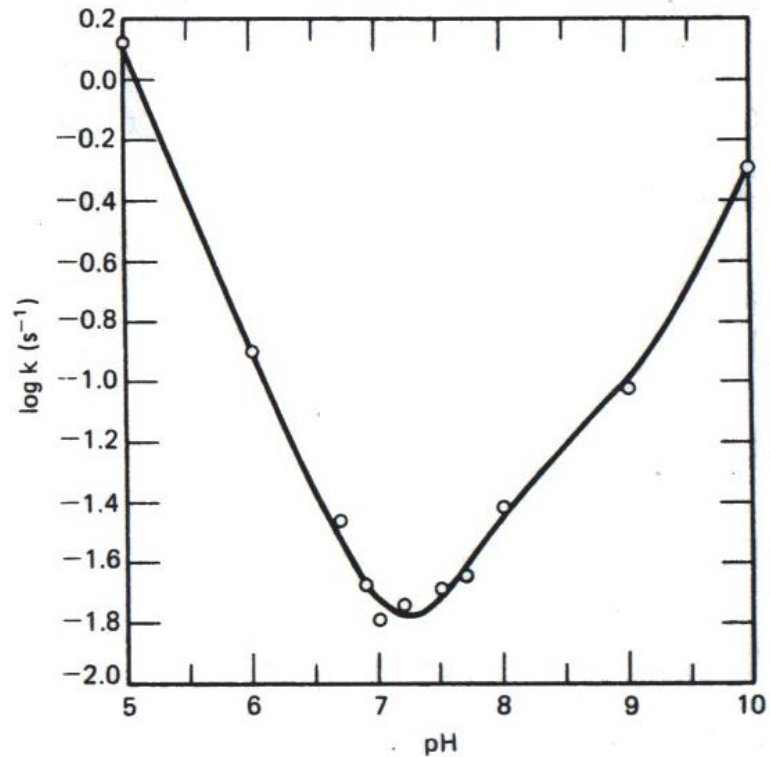


FIGURE 1. Erythromycin. pH-rate profile for hydrolysis of erythromycin at 60°C.

Hidrólise e metais

- Os metais também influem na velocidade de hidrólise
 - ✓ Cátions divalentes funcionam como H^+ , em baixos pHs

Hidrólise

- Como evitar ou diminuir a hidrólise:
 - ✓ Remover a água: substituir por solventes como glicerina, sorbitol. Nem sempre é possível.
 - ✓ Proteger da umidade, usar dessecantes – formas sólidas
 - ✓ Preparar suspensões em vez de soluções
 - ✓ Acondicionamento impermeável

Estabilidade química

- Como evitar ou diminuir a hidrólise:
 - ✓ Remover traços de metais que podem catalisar a hidrólise:
 - Uso de quelantes: EDTA, ác. tartárico, ác. cítrico, polifosfatos, ác. glucônico
 - ✓ Ajustar o pH e propiciar sua manutenção:
 - Soluções tampões de fosfato, de ácido bórico, acetato, entre outras
 - ✓ Manter boas condições de temperatura e umidade

Oxidação

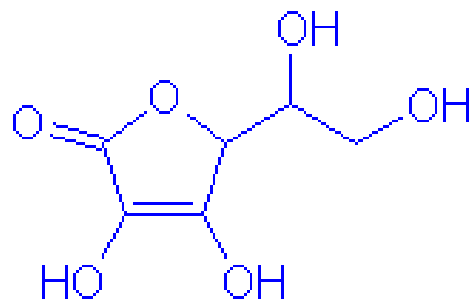
- Reação que ocorre na presença de oxigênio, com o ganho de oxigênio ou perda de hidrogênio
- É iniciada tanto pela luz como pela presença de metais
- Caracteriza-se por uma série de reações em cadeia mediadas por radicais livres

Oxidação

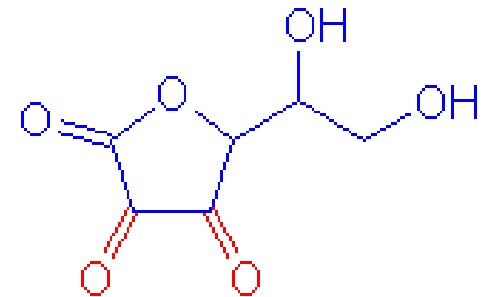
- Compostos sujeitos à oxidação
 - ✓ Alcenos
 - ✓ Aldeídos
 - ✓ Heteroátomos adjacentes a anel benzênico (hidroquinonas)
 - ✓ Tióis e compostos de enxofre não totalmente oxidados

Oxidação

- Reação de degradação da vitamina C



Ascorbic acid



Dehydroascorbic acid

Oxidação

- Como evitar ou reduzir a oxidação:
 - ✓ Remover traços de metais
 - ✓ Evitar a luz
 - ✓ Reduzir o contato com oxigênio
 - ✓ Manter a temperatura
 - ✓ Usar antioxidantes

Oxidação

- Quelantes
 - ✓ EDTA (edetato de sódio, ác. edético)
 - ✓ Ácido cítrico
- Antioxidantes
 - ✓ Ácido ascórbico
 - ✓ Sulfitos (sulfito e metabissulfito de sódio)
 - ✓ Ácido ascórbico e seus ésteres,
 - ✓ Tocoferóis
 - ✓ BHT (butilhidroxitolueno), BHA (butilhidroxianisol)
 - ✓ Sulfoxilato

Fotólise

- A luz UV afeta as ligações químicas fornecendo energia para a separação dos elétrons compartilhados entre os dois átomos dessa ligação:
 - ✓ Formação de radicais livres no processo de oxidação
 - ✓ Lise da molécula formando dois radicais
 - ✓ A quebra da molécula pode causar isomerização

Fotólise

- Fármacos sujeitos à fotólise:
 - ✓ Vitaminas (A, B₁, B₁₂, D, E)
 - ✓ Ácido fólico
 - ✓ Corantes
 - ✓ Dipirona
 - ✓ Ácido meclofenâmico
 - ✓ Metotrexato
 - ✓ Fenotiazinas
 - ✓ Corticóides: hidrocortisona, metilprednisolona

Fotólise

- Como prevenir os efeitos da ação da luz:
 - ✓ Fármacos oxidáveis: uso de antioxidantes e quelantes, proteção contra O_2 , temperatura de armazenagem adequada, material de acondicionamento opaco ou âmbar.
 - ✓ Fármacos sujeitos à fotólise: proteção da luz

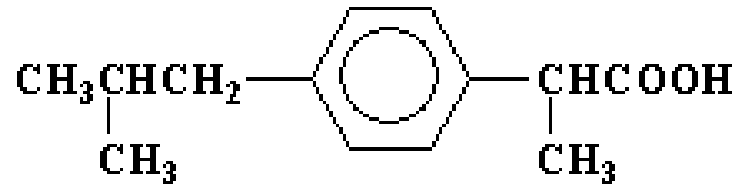
Racemização

- É a conversão de um isômero em outro, resultando em mistura de ambos, geralmente, acompanhada de perda de atividade
- Ocorre com compostos que possuem C assimétricos
- Seus isômeros são denominados de enantiômeros
- Pode ocorrer:
 - ✓ Luz
 - ✓ pH
 - ✓ Tipo de solvente
 - ✓ Presença de grupos aromáticos na molécula podem facilitar

Racemização

- O ibuprofeno, embora tenha isômeros, não é administrado na forma de um enantiômero, pois transforma-se rápida e preferencialmente na forma mais ativa no organismo

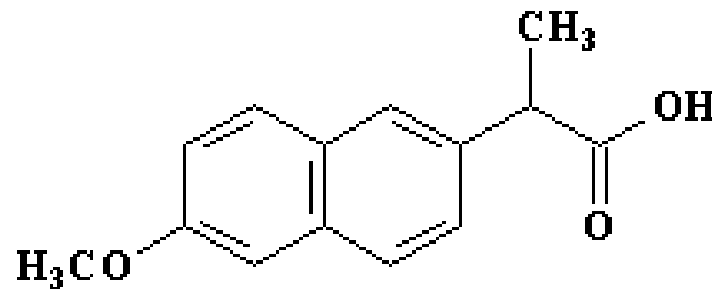
Ibuprofen
 $C_{13}H_{18}O_2$



Racemização

- O naproxeno é fornecido na forma S e suas preparações requerem controle de pH para não haver racemização

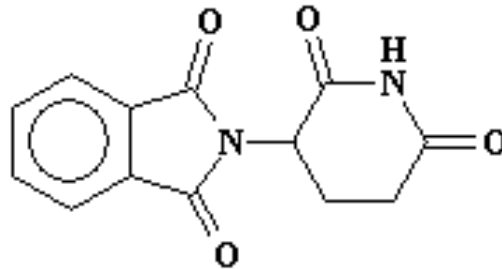
Naproxen
 $C_{14}H_{14}O_3$



Racemização

- A teratogenicidade da talidomida se deve a um de seus enantiômeros. Não só pode haver perda de atividade na racemização...

Thalidomide
 $C_{13}H_{10}N_2O_4$



Racemização

- Como prevenir a racemização:
 - ✓ Escolha adequada de solvente e pH
 - ✓ Proteção da luz
 - ✓ Controle de temperatura

Estabilidade microbiológica

- A contaminação microbiana acarreta em perda de estabilidade química e física
 - ✓ Odor, cor e cheiro desagradável
 - ✓ Presença de patogênicos
- Os agentes são: algas, bactérias e fungos
- As formas particularmente susceptíveis são as preparações líquidas e semissólidas

Estabilidade microbiológica

- Principais causas
 - ✓ contaminação ambiental
 - ✓ pessoal
 - ✓ matérias-primas: água, produtos de origem natural, insumos em geral
 - ✓ concentração ou tipo de conservante inadequado
 - ✓ inativação de conservantes

Estabilidade microbiológica

- Como evitar a perda de estabilidade microbiológica:
 - ✓ Uso de matérias-primas dentro dos limites microbianos especificados
 - ✓ Boa qualidade microbiológica da água
 - ✓ Produção dentro das GMPs – qualidade ambiental adequada, higiene pessoal, etc.
 - ✓ Uso de conservantes para não estéreis
 - ✓ Controle e validação de processos de esterilização

Estabilidade microbiológica

- **Conservantes:**

São adjuvantes que mantêm, dentro dos limites preconizados, a carga microbiana presente nas formas não estéreis durante o armazenamento e a qualidade microbiana nas estéreis multidoses durante o uso

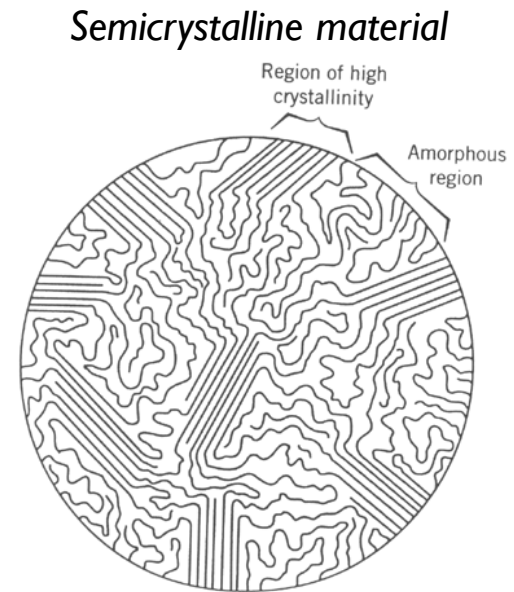
- ✓ Uso externo: álcool benzílico, parabenos, imidazolidiluréia, cloreto de benzalcônio, cloroxilenol
- ✓ Uso interno: benzoato de sódio (até 0,5%), ácido benzóico (0,01%), parabenos – metil, propil, hidroxietil (0,05 a 0,4%)

Outros fatores que levam a perda de estabilidade

- Interações entre componentes da fórmula
 - ✓ Físicas: formação de misturas eutéticas
 - ✓ Químicas: interação química (lactose e metformina, lactose e ranitidina, conservantes e tensoativos)
 - ✓ Outras: alteração da dissolução de fármaco com o tempo
- Interações com o material de acondicionamento

Interações com o acondicionamento

- **Vidros: tipos III e NP** (alcalinos) podem ceder basicidade (OH^-) e traços de metais (Fe, Mg, Mn) que catalisam reações de oxidação
- **Metais** - cedem Fe, Cu, Pb, Al
- **Plásticos e borrachas** - possuem na sua composição estabilizantes, antioxidantes, lubrificantes, corantes, plastificantes entre muitos outros constituintes que podem ser cedidos. Também adsorvem fármacos e conservantes



Estudos de estabilidade

- **Objetivos:**
 - ✓ Conhecer os produtos de decomposição
 - ✓ Estabelecer o acondicionamento
 - ✓ Estimar o prazo de validade
 - ✓ Estabelecer as condições de armazenamento
 - ✓ Certificar que o produto consumido mantém as características originais

Estudos de estabilidade

- Tipos de estudos:
 - ✓ Preliminar
 - ✓ Acelerada
 - ✓ De longa duração
 - ✓ À prova do uso (in-use tests)

Estudos de estabilidade

- **Preliminar**

- ✓ Objetivo: conhecer as vias de degradação do fármaco e possíveis interações com demais componentes da fórmula
- Condições drásticas
 - pH extremos; luz solar direta; condições de aquecimento elevado; alta umidade; ciclos de congelamento/descongelamento; submissão a agentes oxidantes e/ou redutores, entre outras.

Estudos de estabilidade

- **Acelerada**

- ✓ Objetivo: fixar um prazo de validade provisório para registro e comercialização do produto
- Condições de T e UR que permitam extrapolação para 12 ou 24 meses (zona climática IV: quente e úmida)
 - Condições gerais dos experimentos: 40° C e 75% de UR
 - Tempo mínimo de 6 meses

Estudos de estabilidade

- **Tempo de prateleira ou de longa duração**
 - ✓ **Objetivo: estabelecer o prazo de validade definitivo**
 - Condições ambiente de temperatura e umidade
 - Tempo: mínimo de 24 meses

Estudos de estabilidade

- **A prova do uso ou in-use test**
 - ✓ **Objetivo:** verificar se durante o uso – abertura e fechamento do acondicionamento, ou após a primeira dose (violação da embalagem pelo usuário), ou após reconstituição, o produto mantém seus atributos dentro de limites aceitáveis
 - **Condições de uso do medicamento:** dentro da posologia indicada
 - **Tempo:** duração da terapia ou término do produto

Estabilidade de produtos manipulados

- Testes de estabilidade convencionais não se aplicam
 - ✓ Não há tempo de prateleira
 - ✓ Atendimento à prescrição contendo fórmula individualizada:
 - Insumos variam, portanto interações também
 - ✓ Não há volume de produção para justificar a realização de ensaios

Estabilidade de produtos manipulados

- Como estabelecer o prazo de validade?
- Pode-se falar em prazo de validade para produtos manipulados?

Prazo de uso de produtos manipulados

- Não é possível estabelecer a validade mediante **testes de estabilidade específicos**, a Farmacopeia Americana refere ao termo **Prazo de Uso** de produtos manipulados para designar o tempo no qual devem ser utilizados, a partir da sua obtenção
- O Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira adotou a denominação (2011)

Prazo de Uso

- Os critérios para estabelecer o **Prazo de Uso** dos produtos manipulados são, portanto, diferentes dos industrializados
- Para estabelecer os critérios para fundamentar o prazo de uso, é necessário conhecer quais **fatores influenciam na estabilidade** de cada fármaco e adjuvante empregados nas fórmulas

Estabelecimento do prazo de uso

- **Informações específicas da literatura sobre fatores intrínsecos**
 - ✓ Fármaco e excipientes: interações, tendência à hidrólise, oxidação e outras reações possíveis
 - ✓ Foto-decomposição
 - ✓ Condições e tendência à racemização
- **Pesquisar**
 - ✓ Em obras de referência e artigos científicos
 - ✓ Estudos de estabilidade de produtos industrializados
 - ✓ Fórmulas qualitativas de produtos industrializados

Estabelecimento do prazo de uso

- **Orientação da USP/NF**

Considerando formulações manipuladas extemporâneas, produzidas com matérias-primas aprovadas segundo suas especificações, uso de recipientes bem vedados e armazenagem à temperatura controlada

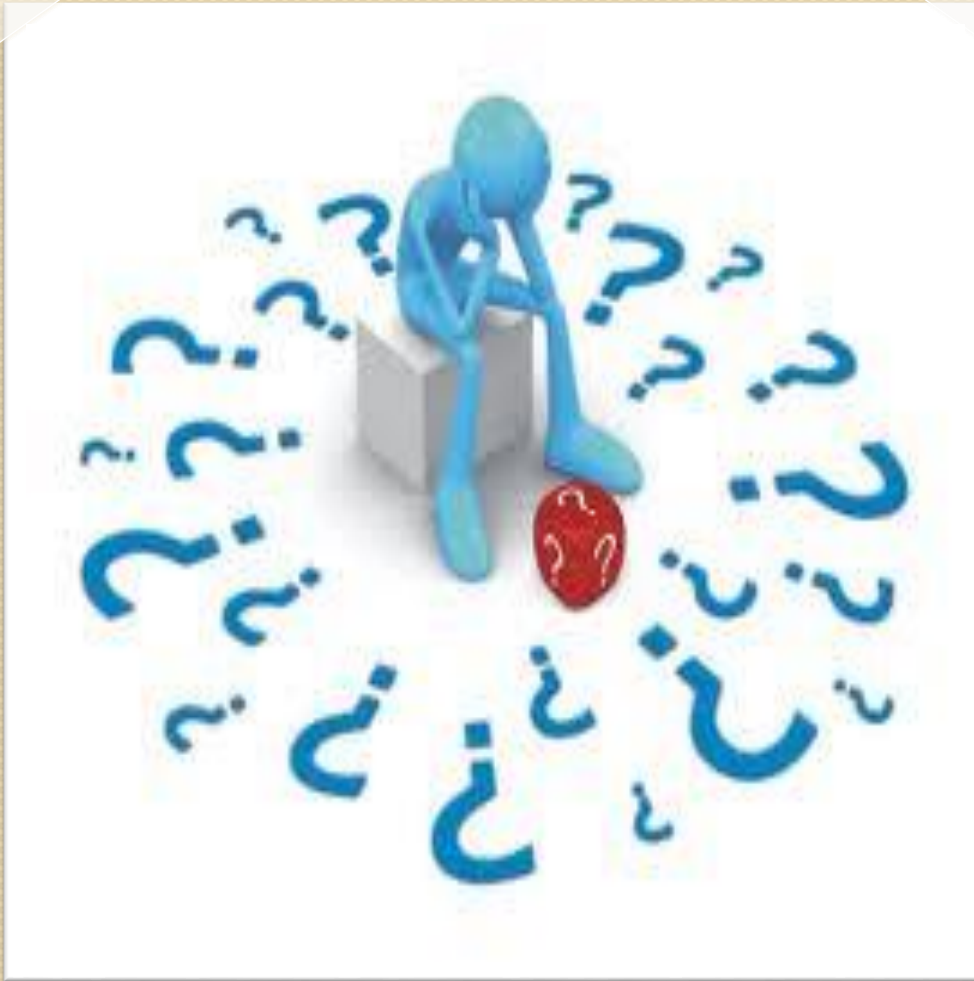
- ✓ **Para preparações aquosas:** até 14 dias em temperatura de 2 a 8° C (refrigerador)

- ✓ **Para todas as demais preparações:** no máximo o tempo de duração da terapia ou 30 dias, o que primeiro expirar.

- Prazos maiores se houver informações específicas e cientificamente reconhecidas

Leitura complementar

- - **REMGINGTON 2010, Estabilidade de Produtos Farmacêuticos**
- **World Health Organization – Stability Guideline**



Perguntas