

Como eu faço

Manipulação de Fármacos Potentes

Nada nos parece tão atual como falar em fármacos potentes ou substâncias de baixo índice terapêutico. Quando a dose que produz toxicidade é muito maior que a dose que produz a resposta terapêutica, o fármaco é considerado seguro. As doses terapêuticas e tóxicas dos fármacos potentes (baixo índice terapêutico: alta potência com baixa dosagem) são muito baixas e próximas, o que permite erros graves na manipulação e administração do medicamento.

A manipulação dos fármacos potentes deve seguir a rigidez de preparação de qualquer medicamento. Os critérios a serem seguidos não devem ser exclusivos dessa classe de fármaco, mas sim de uma ciência que se propõe a transformar substâncias químicas em benefícios para a saúde e não em armadilhas.

A manipulação de fórmulas com base nas Ciências Farmacêuticas deve ser rígida em todas as fases e para todos os medicamentos. As Boas Práticas de Manipulação aliadas a um Sistema de Gestão da Qualidade implementado, traduzem muitos critérios de segurança que podemos enumerar:

1. Os Equipamentos

As balanças devem estar em perfeito estado de conservação confirmado através de um programa de manutenção preventiva rigoroso com a frequência definida através do histórico do equipamento. Aliado à manutenção preventiva, seguimos um programa de calibração do equipamento. A calibração deve ser efetuada de 2 formas: o chamado "ajuste" que no vocabulário metrológico atual também recebe o nome de calibração, pois deriva de *calibration* do inglês, a qual chamamos de calibração "interna". Essa é realizada pelo operador durante o período de trabalho e determinamos que fosse feita 3 vezes ao dia, no início da manhã, na hora do almoço e à tarde, perto do final do período. Essa calibração é realizada com peso padrão rastreável pela Rede Brasileira de Calibração e registrada. A outra forma de calibração é realizada por empresa contratada e acreditada pelo INMETRO que emite um certificado de calibração do equipamento contendo os desvios e as incertezas de medição, que devem estar dentro dos limites permitidos para o equipamento, juntamente com os laudos de rastreabilidade dos padrões utilizados nas medições. Chamamos essa calibração de "externa" e realizamos uma vez ao ano, salvo se o equipamento apresentar um histórico de problemas que possa comprometer os resultados.

Outro cuidado com o equipamento é ser constantemente limpo ao redor do prato, além de evitar quedas bruscas sobre o mesmo.

2. Os fármacos

Para garantir a rigidez de execução das operações farmacêuticas, desde a pesagem até o enchimento, os fármacos que são utilizados em baixas dosagens são diluídos em escalas de 1: 2, 1: 5, 1: 10, 1:100 ou 1:1000. A escala é realizada em função da dose a ser pesada. Isso é feito mesmo que os fármacos não pertençam às classes relacionadas pela RDC 354. Um exemplo clássico é o ácido fólico que eventualmente é usado em doses de 400 microgramas ou a vitamina B12, ou ainda a ivermectina que é feita quase sempre uma cápsula, pois é administrada em dose única. Com esse cuidado garantimos uma exatidão maior na pesagem. O produto diluído recebe outro número de lote, um lote interno para produto intermediário e fica disponível para uso no laboratório enquanto o fármaco puro fica no almoxarifado. A quantidade diluída é feita para não exceder de 30 a 60 dias no máximo, baseada na média de consumo.

3. A diluição

A diluição do fármaco é realizada inicialmente em gral de vidro, devido à menor porosidade desse material em relação à porcelana. Isso evita resíduos do fármaco impregnados na porcelana, o que daria no doseamento um teor menor que o esperado. A mistura é feita através de uma diluição geométrica e se necessário usamos um marcador, que pode ser um corante farmacêutico em doses muito pequenas, conforme recomenda a literatura farmacêutica (1).

Devemos lembrar que a diluição geométrica, uma vez escolhida a escala de trabalho, é representada em peso, porém é executada em volume aparente. Isso que dizer que a diluição 1:100, por exemplo, representa proporcionalmente 1 grama de fármaco para um total de 100 gramas de diluente, ou seja, em quantidade suficiente para completar 100 gramas. Para iniciar, é utilizado o fármaco com um volume de diluente igual ao dele para homogeneizar. Em seguida, baseado no volume representado pelos 2 (fármaco + diluente) utilizamos outro volume igual para homogeneizar, e assim por diante, até concluir todo diluente.

4. A pesagem

Independentemente da fórmula, os fármacos e excipientes são pesados separadamente, um a um, em papel manteiga e colocados sobre bandeja individual para cada fórmula. Somente após concluída a pesagem e observando-se os volumes, tamanho e tipo de partícula é que se inicia a homogeneização da fórmula. Dentro da área de pesagem, as balanças estão posicionadas em pontos específicos com área delimitada por capela e exaustor. O cálculo da quantidade de excipientes é realizado em função da densidade dos mesmos, que é atualizada no sistema informatizado pelo controle de qualidade após análise e liberação do lote.

5. A homogeneização e mistura

Uma preocupação é reduzir o tamanho das partículas ao mesmo grau de tenuidade para melhorar o enchimento e conseqüentemente a uniformidade de conteúdo.

A redução do tamanho de partícula é feita em gral de vidro ou de porcelana e posteriormente o pó é "tamisado". Desta forma reduzimos a densidade aparente da partícula, o que melhora a homogeneidade da mistura, favorecendo o enchimento da cápsula.

Com os pós na mesma tenuidade e considerando que sempre apresentam volumes muito diferentes entre eles, realizamos a homogeneização da fórmula em gral através de diluição geométrica seguindo os critérios:

- Iniciamos pela substância de menor volume seguindo em ordem crescente pelas demais;
- Quando as densidades são muito diferentes, iniciamos com parte da quantidade do pó mais leve;
- Quando entre os pós, um deles é colorido, utilizamos parte deste como marcador para iniciar a mistura, pois a cor facilitará a visualização da homogeneização dos pós e depois seguimos as regras acima. Quando todos os pós são brancos, podemos utilizar os mesmos corantes citados acima, desde que não apresentem incompatibilidades com os fármacos da fórmula. Esses corantes podem ser naturais como o caroteno ou sintéticos.
- Misturamos todos os pós no gral com pistilo, revolvendo o pó no fundo e laterais com auxílio de espátula, bem como o pó aderido no pistilo;

Uma vez homogeneizado os pós, colocamos em embalagens individuais anexadas à ordem de manipulação e esta vai para a área de enchimento.

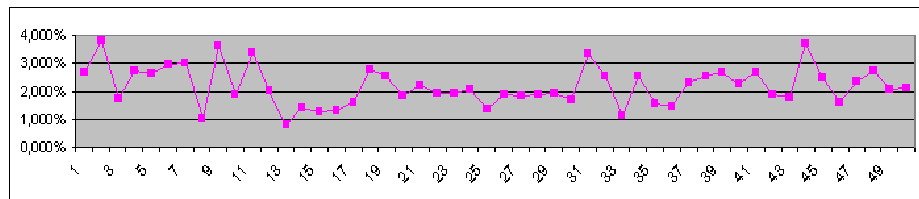
6. Enchimento das cápsulas

O enchimento é realizado pelo método manual (*Punching Method*) ou com encapsuladoras (tabuleiros) em mesas individuais dotadas também de sistema de exaustão também individual. Cada fórmula é feita em um tabuleiro e este é lavado após o enchimento. A mesa de exaustão também é cuidadosamente limpa após cada fórmula, com método descrito em procedimento operacional padrão. Os exaustores das mesas são limpos semanalmente cuja operação é registrada.

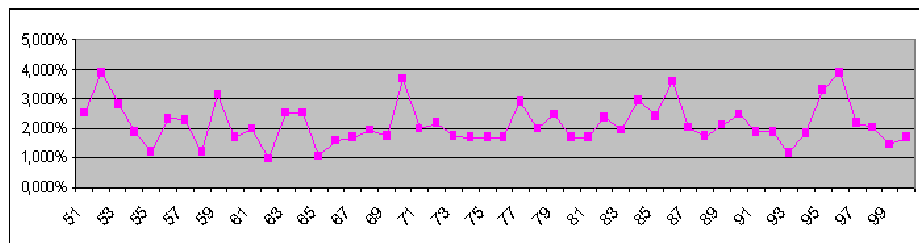
7. Desvio-padrão de peso

O desvio-padrão de peso médio, hoje é executado, utilizando-se processador estatístico, em todas as fórmulas com ativos os quais trabalhamos e que constem da SS-17, além de anti-hipertensivos. Todos os manipuladores do setor de enchimento foram treinados e executam a operação rapidamente. O relatório emitido é arquivado como registro da qualidade com as informações da fórmula.

Estamos operando com um índice de “retrabalho” há 8 meses que se mantém em zero, ou seja, nenhuma fórmula, cujo desvio padrão foi medido, teve que ser refeita por estar fora dos limites estabelecidos para o peso médio. Determinamos um limite de tolerância menor que o limite preconizado pelas farmacopéias, trabalhando com variação máxima entre ± 5 e $\pm 7,5$.



Com muitos treinamentos conseguimos trabalhar com desvios em cerca de 1 a 4% como verificamos no gráfico abaixo e mesmo assim os extremos são analisados criticamente para verificar as possíveis causas e consequentemente propor melhorias e novos treinamentos.



Fórmulas

8. Acondicionamento das cápsulas

As cápsulas são limpas com papel absorvente e descartável e acondicionadas de acordo com padronização de embalagens conforme tamanho e quantidade de cápsulas.

9. Lavagem e secagem de materiais

Todos os materiais como espátulas, grals, pistilos, tabuleiros são lavados com água e sabão utilizando-se bucha e escovas. Dependendo da substância utilizada no material, utilizamos soluções desincrustantes. O enxágüe é feito em água corrente abundante e após escorrer o excesso, secamos o material de vidro, porcelana e aço inox em estufa e os tabuleiros após imersão rápida em álcool são secos sob capela de exaustão.

Referências:

1. Prista, L.N.; Alves, A C.; Morgado, R.–**Tecnologia Farmacêutica** -Fundação Calouste Gulbekian, Lisboa. 5a.Ed.; Vol. 1 página 345 – 348)
2. Lachman, L; Lieberman, H.A.; Kanig, J.L.; **Teoria e prática na indústria farmacêutica** – Vol. 1 e 2 – Fundação Calouste Gulbenkian- Lisboa- 2001
3. Carstenses, Jens T.; Rhodes, C.T. Drug stability: principles and practices.: third edition, revised and expended. **Drug and Pharmaceutical Sciences**, vol. 107, 773 p., New York: Merce Dekker, Inc., 2000.

Paula Renata Ap. Nigro Rivera Carazzatto - Diretora Técnica - Pharmácia Specifica - Bauru-SP.