



Elaboração de medicamentos estéreis

**GORKA URRUZUNO
SANTIAGO GÓMEZ**

1. Introdução:

Um medicamento estéril está preparado para sofrer uma absorção sistémica e ainda que, no caso dos colírios e das pomadas oftálmicas, a aplicação seja externa e possa parecer tópica, a ausência de esterilidade destes medicamentos provoca infeções e consequências indesejáveis.

Por isso, a conceção e a preparação de uma formulação estéril exigem um estudo exaustivo da composição e um cuidadoso processo de elaboração, nos quais se deve ter em conta diversos fatores, tais como:

Via de administração pretendida

- Volume a injetar.
- Veículo a utilizar.
- pH.
- Pressão osmótica.
- Estabilidade do medicamento.
- Necessidade de conservantes.
- Ausência de pirogénios.
- Características da embalagem a utilizar.
- Ausência de partículas.
- Asepsia perfeita.
- Rigorosa preparação e controlo.
- Processo de esterilização.

Nesta secção procura-se transmitir ao aluno formado na preparação de medicamentos individualizados não estéreis, os requisitos adicionais necessários para a elaboração e controlo dessas mesmas preparações, mas em condições estéreis. Desta forma, ficarão a conhecer os pontos críticos da elaboração de um medicamento individualizado estéril e como solucionar possíveis problemas.

Denomina-se medicamento estéril aquele que tem que cumprir o requisito de esterilidade, porque a sua administração constitui um risco significativo se ele contiver algum elemento estranho.

A Real Farmacopeia Espanhola define "esterilidade" como a ausência de microrganismos viáveis e especifica-a para os seguintes medicamentos:

- As preparações administradas por via parentérica.
- As preparações oftálmicas.
- As preparações para irrigação que se utilizem em operações cirúrgicas ou que

- possam entrar em contacto com feridas abertas.
- As preparações óticas destinadas a aplicação num ouvido ferido, ou se utilizadas previamente a uma intervenção cirúrgica.
 - As preparações nasais destinadas a aplicação sobre uma zona lesionada ou a serem utilizadas antes de uma intervenção cirúrgica.
 - As preparações para aplicação cutânea destinadas a utilização sobre pele gravemente danificada ou sobre feridas abertas.

Portanto, se a uma farmácia chegar a prescrição de qualquer uma destas formas farmacêuticas, o farmacêutico deve estar ciente de que esta deve ser preparada como sendo um medicamento estéril.

O desenvolvimento deste tema tem como objetivo descrever e promover a assimilação destes requisitos. É composto por três partes (I, II e III), nas quais se aprofundam os seguintes aspetos:

Parte I: os meios e hábitos necessários para poder elaborar medicamentos individualizados estéreis:

- Os requisitos das instalações, material e equipamento
- Os requisitos de vestuário, higiene e hábitos de trabalho.

Parte II: os fatores a considerar antes de elaborar cada um destes medicamentos:

- Os excipientes
- A água de partida, quando incluída na formulação
- A técnica de esterilização a aplicar
- O material de acondicionamento primário
- Os filtros a utilizar
- A determinação do prazo de validade.

Parte III: a elaboração e a qualidade

- O processo de elaboração.
- O controlo de qualidade e a garantia de qualidade.
- A manutenção e limpeza específicas das instalações.

2. Instalações, material e equipamento

A elaboração dos medicamentos individualizados estéreis deve ser realizada:

1. Em instalações com paredes, pavimentos e tetos lisos e resistentes a limpezas frequentes com desinfetantes.

2. Contando com um mecanismo de filtração do ar constituído, pelo menos, por um teto ou câmara de fluxo laminar.
3. Implantando um controlo periódico de microrganismos e partículas.

Os requisitos exigidos pela legislação espanhola são indicados no Real Decreto 175/2001, que aprova as normas da correta elaboração e controlo de qualidade das fórmulas magistrais e preparados officinais.

O risco potencial dos medicamentos que o farmacêutico prepara não é sempre o mesmo, pois está dependente da via de administração, da técnica de esterilização utilizada e do volume elaborado:

1. A via de administração: o risco potencial de um colírio ou de uma pomada oftálmica é muito inferior ao de um medicamento que vai entrar em contacto com feridas abertas ou que vai ser injetado. E quando a via de administração é endovenosa o risco é maior do que quando é subcutânea.
2. A técnica de esterilização utilizada: há fórmulas que não podem ser submetidas a uma esterilização final recorrendo ao calor. Estas preparações acarretam um maior risco do que aquelas que são submetidas a uma esterilização final.
3. O volume: a elaboração de um número elevado de embalagens eleva o risco de contaminação por implicar uma maior manipulação.

Em conclusão, não corre o mesmo risco quem elabora uma embalagem de uma preparação oftálmica de pequeno volume e quem elabora preparações endovenosas de elevado volume. E entre estes dois extremos, há muitos graus intermédios de risco.

a. Controlo microbiológico nas instalações

As técnicas de controlo da contaminação microbiana mais frequentes são:

- De controlo microbiológico das superfícies de trabalho
- De controlo microbiológico do ambiente.

Em ambos os casos, utilizam-se habitualmente placas de cultura, que se colocam em vários locais diferentes. No controlo das superfícies, selecionam-se pontos sobre as diversas superfícies em que se trabalha. E no controlo do ambiente, selecionam-se diversos pontos da sala limpa para a recolha de amostras.

O controlo microbiológico das superfícies de trabalho pode ser realizado utilizando placas de contacto, também denominadas placas Rodac. Estas placas contêm agar nutritivo com uma consistência adequada para poder ser colocado e pressionado levemente sobre as superfícies, sem se deformar.

O controlo microbiológico do ambiente pode realizar-se utilizando placas de Petri que permanecem abertas sobre a superfície de trabalho, em situação de funcionamento, ou seja, com o número habitual de pessoas a trabalhar ao seu redor e com os sistemas de filtração em funcionamento.

Outra forma de controlo microbiológico no ambiente, mais rápida, mas menos habitual devido ao custo do equipamento, é a recolha de amostras de ar recorrendo a um aparelho que aspira o ar do ambiente a uma velocidade programada e o impulsiona contra meios de cultura (um propício para o crescimento de bactérias e outro para o crescimento de fungos) e que posteriormente é incubado, tal como nos casos anteriores.

Tanto nos ensaios de controlo microbiológico das superfícies de trabalho, como nos ensaios microbiológicos do ambiente, uma vez decorrido o tempo de incubação das placas, é contado o número de unidades formadoras de colónias (UFC) que cresceram. Se estas crescerem de uma forma não esporádica ou não isolada, deve-se efetuar uma reavaliação da adequação dos procedimentos operacionais, dos procedimentos de limpeza e da eficiência da filtração do ar e adotar medidas corretivas. Os resultados e as medidas tomadas devem ser mantidos por escrito.

A tabela seguinte apresenta os limites^a estabelecidos no Guia de boas práticas de preparação de medicamentos em serviços de farmácia hospitalar:

Grau	Amostra de ar (UFC/m³)	Placas de sedimentação diâmetro 90mm(UFC/4horas)^b	Placas de contacto diâmetro 55mm (UFC/placa)
A	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

a Valores médios

b O tempo de exposição das placas deve ser de 4 horas

Cada farmácia deve decidir se realiza ela própria todas as etapas de monitorização, se a subcontrata completamente, ou se subcontrata determinadas fases, como por exemplo

a incubação. Assim como a periodicidade e o número de pontos amostrados de cada vez, em função dos fatores mencionados na secção 4.

b. Controlo de partículas nas instalações

As zonas de trabalho são classificadas como sendo de grau A, B, C ou D, em função do número e dimensões das partículas nelas presentes. Os intervalos do número e dimensões das partículas correspondentes a cada grau estão descritos no Anexo I das Normas de Boas Práticas de Fabrico de medicamentos para uso humano e veterinário. No final deste parágrafo apresenta-se uma tabela com estes valores. Para o controlo de partículas existem sistemas contadores de partículas. Geralmente, os tetos e câmaras de fluxo laminar estão concebidos para gerar no seu interior um grau A, que é o mais limpo.

Número máximo de partículas, permitido por m³, de tamanho igual ou superior ao indicado na tabela

Grau	Em repouso		Em funcionamento	
	0,5 µm	0,5 µm	0,5 µm	0,5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Não definido	Não definido

O conceito "Em repouso" refere-se a quando a sala está completa e operacional, com os equipamentos instalados, mas sem a presença de pessoal. O conceito "Em funcionamento" refere-se a quando a sala está a funcionar, na forma de trabalho estabelecida e com o número de pessoas definidas.

O farmacêutico deve tomar medidas se, em qualquer um destes controlos, não existir um ambiente de grau A dentro da camara ou teto de fluxo laminar, no sentido de que este seja restabelecido.

2. Material e equipamento

O Real Decreto 175/2001 estabelece no seu artigo 2.2.1. como exigência adicional para o material a utilizar na sala estéril, quando comparado com aquele que é utilizado na elaboração dos medicamentos individualizados não estéreis, ser concebido de forma a que possa ser facilmente esterilizado, se necessário.

Relativamente ao equipamento específico, obriga a dispor de: autoclave, doseadores

de líquidos (por exemplo, micropipetas), equipamento de filtração esterilizante, teto ou câmara de fluxo laminar, forno esterilizador e despirogenizador de calor seco (para ser despirogenizador tem de conseguir alcançar uma temperatura de 250°C), homogeneizador, equipamento para fechar ampolas ou frascos, sistema de lavagem de material adequado, estufa e placas de Petri.

3. Vestuário, higiene e hábitos de trabalho

A principal fonte de contaminação de uma sala limpa é normalmente a pessoa que entra nela. Através da sua pele, cabelos, roupa, transpiração e material que transporta, é a via de transmissão de microrganismos e partículas mais relevante. Por isso, de pouco vale investir em instalações e equipamentos, se o pessoal que elabora os medicamentos estéreis não for cuidadoso relativamente ao seu vestuário, práticas e movimentos.

3.1 Vestuário e higiene

Ao realizar tarefas de elaboração, controlo, limpeza ou manutenção na sala limpa, é obrigatório cumprir as normas de higiene e de vestuário.

1. Retirar a bata de laboratório e todos os acessórios que estiver a usar (anéis, brincos, pulseiras, relógio, colares, etc.).
2. Limpar bem as mãos e os braços até aos cotovelos com uma solução desinfetante. Por exemplo, uma solução de sabão de iodopovidona ou um gel de etanol a 70° com emolientes. Esta limpeza deve ser cuidadosa, lavando todos os espaços interdigitais e usando uma escova lava unhas.
3. Imediatamente após esta lavagem, vestir adequadamente as calças, um fato de macaco (ou na sua falta, uma bata até aos joelhos) e uma touca, se o fato de macaco ou a bata não tiverem capuz. Esta operação de vestir deverá ser realizada na sala contígua à sala limpa.
4. Os fatos de macaco ou as batas devem ficar bem justos nos pulsos.
5. Antes de iniciar o processo de elaboração, colocar uma máscara para minimizar a contaminação resultante da respiração, tosse, espirros ou fala.
6. Calçar luvas. Estas não devem ter pó e devem ser estéreis. As luvas devem ser colocadas por cima da manga da bata ou fato de macaco. O pessoal deve estar instruído no sentido de evitar, na medida do possível, tocar superfícies,

dispositivos ou invólucros que devam permanecer estéreis enquanto estiverem a trabalhar. Durante as atividades de elaboração que sejam prolongadas, o pessoal deve desinfetar regularmente as luvas.

7. Se o operador tiver que abandonar a sala limpa e a suas antecâmaras (se existirem), não deve despir-se dentro da sala limpa. O fato de macaco ou a bata devem ser cuidadosamente retirados e colocado na antecâmara ou, se esta não existir, o mais próximo possível da entrada para voltar a vestir-se ao reentrar, mas apenas durante essa mudança.

8. Uma vez finalizado o trabalho, o operador não deve despir-se dentro da sala limpa.

Há dois tipos de vestuário estéril que não emite partículas. O descartável de uso único e o que se pode lavar e esterilizar.

3.2 Hábitos de trabalho

1- Cuidado com o acesso à sala limpa. Devido ao risco de entrada de contaminantes - microrganismos e partículas- a passagem para o interior e exterior da sala de trabalho deve de evitada.

2- Dentro da sala de trabalho devem ser evitados movimentos rápidos ou bruscos, para prevenir a dispersão de microrganismos e contaminantes.

Atividade	Partículas emitidas por minuto
Sem atividade, de pé ou sentado	100.000
Movimentos ligeiros de mãos e cabeça	500.000
Movimentos consideráveis de mãos, braços, cabeça e corpo	1.000.000
Sentado numa cadeira ou atividade análoga	2.500.000
Caminhar a aproximadamente 3,5 km/h	5.000.000
Caminhar a aproximadamente 6 km/h	7.500.000

3- Ainda que se evitem os movimentos rápidos, a elaboração deve ser efetuada sem pausas, para que as preparações estejam expostas ao ambiente o menor tempo possível.

4- Todos os fornecimentos em caixas de cartão devem ser descontaminados

antes de entrarem na sala limpa, retirando-os da embalagem de cartão. Esta precaução também pode ser tomada com os fornecimentos em outro tipo de embalagem.

- 5- Deve-se procurar não introduzir na sala limpa outros objetos que libertem partículas, como sejam lápis, toalhetes de papel não específicos, papel de cozinha e artigos com algodão.
- 6- Não devem ser colocados objetos em pontos que interrompam o adequado fluxo de ar.
- 7- Dentro da câmara de fluxo laminar, procurar trabalhar a, pelo menos, 10 centímetros dos bordos.
- 8- Devem ser seguidos os protocolos de limpeza.
- 9- O pessoal que vai elaborar medicamentos estéreis não deve ter maquilhagem em zonas do corpo que não estejam completamente cobertas antes de entrar na sala limpa.
- 10- Antes de dar início à atividade seguinte devem remover-se todos os materiais utilizados previamente na área para evitar confusões e contaminações cruzadas.

4. Fatores a considerar antes de elaborar uma forma farmacêutica estéril

Os medicamentos estéreis, tal como os outros, são elaborados seguindo as indicações de um procedimento normalizado de elaboração que deve incluir informações mínimas básicas para garantir a sua correta preparação. O procedimento deverá indicar os excipientes utilizados na formulação, a água usada, a técnica de esterilização do medicamento, o material de acondicionamento primário, o filtro adequado e o prazo de validade que se pode indicar.

Embora tenham vindo a ser publicadas várias monografias, a escassez de informação é ainda hoje um dos principais impedimentos à elaboração destes medicamentos. Nestes casos é o próprio farmacêutico que, tendo por base a bibliografia disponível e os seus conhecimentos, tem de decidir sobre todas estas variáveis. Nesta secção são dadas indicações para permitir tomar a decisão correta relativamente a cada variável.

Esta secção está organizada nos seguintes pontos:

- 4.1 Escolha dos excipientes da formulação.
- 4.2 Escolha da água de partida.

- 4.3 Escolha da técnica de esterilização.
- 4.4 Escolha do filtro.
- 4.5 Determinação do prazo de validade.

4.1 Escolha dos excipientes da formulação

Ao planejar a elaboração de um medicamento estéril, deve-se considerar se há a necessidade de adicionar excipientes para garantir que o produto final tenha as seguintes propriedades:

- a) Isotonia (ou iso-osmolaridade).
- b) Um pH adequado.
- c) Estabilidade.
- d) Outras propriedades (por exemplo, viscosidade).
- e) Verificar sempre que os excipientes escolhidos não são incompatíveis com os princípios ativos.

a) Isotonia

Um medicamento é isotônico quando tem a mesma osmolaridade (concentração de sais dissolvidos em moles/mililitro) que o meio em que vai ser administrado. É especialmente conveniente que o medicamento seja isotônico quando este se destina a uma administração endovenosa, porque se houver uma diferença significativa entre a osmolaridade do medicamento injetável e a do plasma sanguíneo pode provocar uma hemólise – deformação ou inclusivamente destruição dos glóbulos vermelhos – com uma intensidade proporcional a essa diferença de osmolaridade e ao volume injetado. Consequentemente, este é um parâmetro relevante no caso das preparações endovenosas que não sejam de pequeno volume.

b) pH

O pH pode condicionar, por um lado a tolerância da preparação, e por outro a estabilidade e atividade dos princípios ativos. O pH mais bem tolerado é o que se aproxima do fisiológico, a cerca de 7,4. No entanto, frequentemente, este valor não é o mais adequado para a estabilidade e atividade dos princípios ativos. Por isso, é necessário escolher um pH que simultaneamente assegure uma estabilidade e atividade aceitáveis, durante o prazo de validade estabelecido, e que não seja mal tolerado pelo organismo.

c) Estabilidade

Os conservantes são utilizados para dificultar o crescimento microbiano. São frequentemente adicionados quando se elaboram frascos multidose, quando se atribuem prazos de validade específicos, ou quando não se pode proceder

a uma esterilização. Alguns dos mais utilizados para medicamentos a administrar por a via parentérica – embora existam muitos mais – são enumerados de seguida. Geralmente podem ser utilizados numa gama de doses, apresentando-se entre parêntesis uma dose de referência:

- Álcool benzílico (1%)
- Metilparabeno + propilparabeno (0,18% + 0,02%)
- Fenol (0,5%)
- Clorobutanol (0,5%)

Alguns dos conservantes mais utilizados nas preparações oftálmicas são:

- Cloreto de benzalcónio (0,013%)
- Clorobutanol (0.5%)

Os antioxidantes e os quelantes são adicionados quando algum princípio ativo é facilmente oxidável. Alguns dos mais utilizados para a administração parentérica são o metabissulfito de sódio (0,1%), o ácido ascórbico (0,01% - 0,1%), os tocoferóis (0,05%) e as misturas de butil-hidroxianisol e butil-hidroxitolueno. Para a via de administração oftálmica, o edetato (EDTA) disódico (0,1%) e o metabissulfito de sódio (0,1%, em alguns pacientes provoca irritação).

d) Outras propriedades (viscosidade)

Às preparações de administração oftálmica adicionam-se frequentemente agentes espessantes. Alguns dos mais utilizados são os derivados da celulose, a polivinilpirrolidona e os polímeros acrílicos.

4.2 Escolha da água de partida

A água é o veículo mais frequentemente presente nos medicamentos individualizados estéreis. A água purificada não pode ser utilizada na elaboração deste tipo de medicamentos, ainda que sejam posteriormente esterilizados durante a sua elaboração.

Se no gabinete ou serviço de farmácia forem preparadas poucas fórmulas magistrais estéreis, o mais prático poderá ser adquirir a água ou o soro para injeções fornecidos pelos laboratórios que vendem produtos de uso farmacêutico.

4.3 Escolha da técnica de esterilização

Seguidamente descrevem-se, por ordem de preferência, os possíveis métodos de esterilização:

- Esterilização final por calor húmido: chama-se esterilização final àquela em que o produto é esterilizado dentro do seu material de embalagem primário definitivo, já fechado.

A esterilização por calor húmido é realizada num autoclave, submetendo o produto a um ambiente de vapor saturado gerado pela aplicação de uma temperatura de 121°C e uma pressão de cerca de 1 bar ou 15 psi. A exposição a estas condições decorre durante, no mínimo, 15 minutos.

Se a temperatura ultrapassar os 121°C, a duração mínima do processo diminui. As temperaturas mais habituais são a aplicação de 126°C durante, no mínimo, 10 minutos e a aplicação de 134°C durante, no mínimo, 5 minutos.

- Esterilização final por calor seco: o calor seco requer temperaturas mais elevadas e tempos de aplicação mais longos do que o calor húmido, para alcançar o mesmo resultado de esterilização. Pode ser utilizado para a esterilização de pós, óleos e gorduras. Para que seja eficaz, deve colocar-se o produto num forno a uma das seguintes temperaturas:
 - 160°C durante um período mínimo de 120 minutos
 - 170°C durante um período mínimo de 65 minutos
 - 180°C durante um período mínimo de 35 minutos.

Se a temperatura se elevar aos 250°C durante 2 horas, também ocorre uma despirogenização. Por isso, outro motivo que pode levar a escolher esta técnica de esterilização é assegurar a despirogenização nestas condições.

- Esterilização por filtração: Consiste em fazer passar o produto a granel através de um filtro com um poro de 0,22 microm. Este método não é adequado para as preparações cuja fase externa não seja líquida, nem para aquelas cuja fase interna seja superior a 0,2 microm.

Por motivos de economia de tempo e dinheiro, frequentemente recorre-se à filtração esterilizante como única técnica de esterilização, apesar de se poder recorrer a métodos de esterilização por calor.

4.4 Escolha do filtro

A menos que se pretendam filtrar grandes volumes, nas farmácias utilizam-se frequentemente os filtros de seringa. No entanto, não se deve utilizar um filtro, qualquer, sendo necessário considerar o material de que é feito, as suas dimensões

e o tamanho do poro.

- Material filtrante: tem de ser resistente ao veículo do medicamento.
- Dimensões: devem ser suficientes para evitar que o filtro fique colmatado antes de terminar a filtração, obrigando à sua substituição durante o processo de filtração.
- O tamanho de poro necessário depende dos seguintes fatores:
 - Se se pretende que a filtração seja esterilizante: para tal são necessários filtros com 0,22 micron de poro.
 - Do tamanho das partículas do soluto: quando não é necessária uma filtração esterilizante.

Também é possível associar ao filtro um pré-filtro de maior porosidade.

O pré-filtro retém as partículas contaminantes mais grosseiras, pelo que, com esta medida procura-se maximizar a eficiência do filtro.

4.5 Determinação do prazo de validade

O prazo de validade de um medicamento e as suas condições de conservação são estabelecidas em função da sua estabilidade física, química e microbiológica e, no caso dos medicamentos individualizados, também em função da duração do tratamento. Com exceção da estabilidade microbiológica, os restantes fatores influenciam da mesma forma os medicamentos não necessariamente estéreis. Como norma general, recomenda-se a conservação no frigorífico para dificultar o crescimento microbiano, a menos que a sua estabilidade física ou química seja afetada negativamente pelo frio.

5. Elaboração

5.1 Planificação do ambiente de trabalho.

Na elaboração dos medicamentos individualizados estéreis, pelo menos algumas etapas devem ser realizadas dentro da câmara de fluxo laminar. Quanto mais melhor, porque maior será a garantia de esterilidade do produto final. No mínimo, as seguintes:

- Na preparação de medicamentos que serão submetidos a uma esterilização final, desde o último processo de filtração de partículas (inclusive) até ao fecho do material de acondicionamento primário.
- Na preparação de medicamentos que não serão submetidos a uma esterilização final mas sim a uma esterilização por filtração, desde o processo

de filtração esterilizante (inclusive) até ao fecho do material de acondicionamento primário.

- Na preparação em condições assépticas, em todos os momentos e tendo como ponto de partida todos os seus componentes – tanto componentes da formulação como material de acondicionamento primário– estéreis.

Além disso, devem ser considerados os dois seguintes fatores para aumentar a garantia de esterilidade:

- É preferível que as operações sejam realizadas na mesma sala em que se encontra a câmara de fluxo laminar.
- É preferível que a carga microbiana das matérias primas e dos materiais de partida seja a menor possível.

Existem diretrizes que estabelecem recomendações a este respeito. Por exemplo, o Guia de boas práticas para a preparação de medicamentos em serviços de farmácia hospitalar indica que as operações que não se realizam obrigatoriamente na câmara de fluxo laminar devem decorrer, pelo menos, num ambiente de grau D; ou grau C se se trabalhar com produtos que favoreçam ativamente o crescimento microbiano (por exemplo lípidos, aminoácidos, péptidos, hidratos de carbono, vitaminas, eletrólitos, oligoelementos, ou combinações destes elementos). Na primeira parte desta secção já se indicaram os requisitos para que um ambiente seja considerado de grau C ou D.

Repetimos neste ponto o lema “sem pressa, mas sem pausas”. É conveniente que o processo de preparação de um medicamento individualizado estéril, do início ao fim (incluindo a esterilização final, se for caso disso), decorra sem pausas desnecessárias que incrementariam a probabilidades de contaminação por partículas ou microrganismos.





5.2 O processo de elaboração passo a passo.

Podem-se elaborar medicamentos individualizados estéreis seguindo os passos descritos de seguida.

- 1) Decidir a quantidade a preparar, tanto de produto a granel como de embalagens. É aconselhável elaborar um pouco mais de produto a granel do que aquele que é prescrito porque pode ficar algum produto retido durante a filtração. Quando são prescritas várias unidades de um medicamento, também é conveniente, por vezes, elaborar embalagens adicionais para o caso de algum frasco ou ampola de produto acabado não passar o controlo de qualidade, ou de se decidir realizar um ensaio de qualidade destrutivo (por exemplo, um ensaio de esterilidade)
- 2) Ligar os mecanismos de filtração do ar (câmara de fluxo laminar e outros, se existirem), algum tempo antes do início do trabalho de elaboração na câmara. Em função da referência bibliográfica, aconselham-se tempos muito diversos que variam entre os 10 minutos e as 2 horas. A Farmacopeia USP recomenda uma antecedência de 30 minutos. Algumas câmaras estão equipadas com lâmpadas UV; nesse caso, ligá-las também.



3) Limpar as superfícies sobre as quais se vai trabalhar e as laterais da câmara de fluxo laminar. Não utilizar um pano qualquer, mopa ou toalhete, mas sim panos específicos para trabalhar em “zonas limpas”, concebidos para não libertarem partículas.

A limpeza realiza-se primeiro com água, pelo menos purificada, à qual opcionalmente se pode adicionar um detergente. De seguida, com isopropanol a 70°, etanol a 70°, ou outro agente antimicrobiano eficaz. Se se preferir, são comercializados pequenos panos específicos para esta utilização, impregnados de desinfetante. Na sala limpa recomenda-se que a limpeza seja efetuada por uma só pessoa de cada vez.

Durante a elaboração, se ocorrer algum derrame de líquidos, é conveniente limpar novamente a zona do derrame com um pano impregnado em desinfetante.



https://www.viledaprofessional.es/industry/healthcare/healthcare_operating_theater

4) Assegurar que, tanto o material de acondicionamento primário selecionado, como o material que vai entrar em contacto com a formulação ou com os seus componentes (espátulas, pontas de micropipetas, etc.) estão limpos e esterilizados. Um exemplo de procedimento de limpeza e esterilização é o seguinte:

4.1) Lavagem com água, no mínimo purificada.

4.2) Esterilização através de alguma das duas alternativas seguintes:

- Por calor húmido ou seco, aplicando as condições descritas no ponto **4.3**.

Se a esterilização for efetuada por calor húmido, as embalagens e o material podem ser introduzidos em bolsas autoclaváveis fechadas que, uma vez terminado o procedimento, não sejam abertas até estarem dentro da câmara de fluxo laminar em funcionamento.



Se a esterilização for por calor seco, o material de vidro pode ser coberto com papel de alumínio.



- Submergir num banho de etanol a 70° sem indicador, dentro da câmara de fluxo laminar em funcionamento, durante aproximadamente 15 minutos. De seguida, sem os retirar do fluxo laminar, deixá-los secar.

Se estes materiais tiverem sido adquiridos estéreis e ainda não tiverem sido abertos, não será necessário lavá-los e esterilizá-los. No entanto, apenas se devem abrir dentro de câmara de fluxo laminar em funcionamento.



- 5) Elaborar o medicamento individualizado de acordo com a sua forma farmacêutica correspondente, respeitando os critérios indicados até ao momento, para as preparações estéreis.

Se, durante a elaboração, for necessário perfurar alguma tampa de borracha de um frasco ou garrafa, ou abrir ampolas, a borracha ou colo da ampola devem ser previamente desinfetados com álcool etílico ou isopropílico a 70°.

Após a preparação de cada pré-mistura, deve verificar-se a presença de partículas, indícios de incompatibilidades ou outros problemas.

Se a formulação não puder ser filtrada – por exemplo, por ser semi-sólida– e não puder ser esterilizada pelo calor por alguma das suas componentes ser termolábil, pode-se esterilizar cada componente, separadamente, antes de realizar a mistura. Por exemplo, numa preparação semi-sólida oftálmica pode-se esterilizar o veículo por calor seco e o princípio ativo da mesma forma ou, se este for termo sensível, mediante a sua dissolução num meio em que seja solúvel e submetê-lo a uma posterior filtração esterilizante.



6) Verificar o pH, no caso de ter que estar ajustado e não se tenha certeza do seu valor.

7) Se a forma farmacêutica for líquida, filtrá-la como passo imediatamente anterior ao seu acondicionamento. O filtro apenas deve ser aberto dentro da câmara de fluxo laminar.

Ao levar a cabo a filtração, deve ter-se em conta que, no processo, o filtro retém um pequeno volume. Para compensar este facto, convém humedecer previamente o filtro com um líquido similar ao solvente que vai ser filtrado, assim como elaborar, desde o início, um pequeno excedente de produto para que o produto resultante não seja menos do que o prescrito.

É fundamental considerar a resistência que o filtro oferece à passagem do produto.

- Se a resistência aumentar significativamente, indicia que o filtro está a ficar colmatando. Nesse caso, deve ser substituído por um novo para evitar que uma pressão excessiva exercida pelo elaborador possa provocar a sua rutura.

- Pelo contrário, se a resistência diminuir, pode indicar a rotura do filtro. Neste caso, tem que se reiniciar o processo de filtração, desde o principio, com outro(s) filtro(s) novo(s).

O Guia de boas práticas de preparação de medicamentos em serviços de farmácia hospitalar recomenda que se efetue duas vezes a filtração esterilizante quando a via de administração da preparação seja intravítrea ou intratecal, assim como quando contenha substâncias com elevado risco de contaminação.

8) Embalar o produto a granel produzido em material de acondicionamento primário estéril e fechá-lo com garantia de que permaneça bem selado.

- Se a embalagem for uma ampola, o fecho pode ser realizado por aquecimento por chama no colo da ampola. O vidro deve ficar perfeitamente fundido por ação da chama. Após o enchimento, o colo da ampola não deve estar molhado para evitar que, pelo contacto com a chama, se formem partículas carbonizadas que implicariam o seu descarte. Se for utilizada uma máquina de selagem, esta deverá colocar-se dentro de um módulo de fluxo laminar.
- Se a embalagem for um frasco tapado com uma tampa de borracha, o fecho deve ser reforçado com uma chapa metálica. O fecho é efetuado com um alicate.



Este alicate também deverá ser previamente desinfestado, por calor ou por impregnação com etanol a 70º ou isopropanol a 70º.



- 9) Depois de verificar visualmente que a embalagem está bem fechada, pode ser retirada da câmara de fluxo laminar.
- 10) Realizar o ensaio de integridade dos filtros utilizados (explicado na secção seguinte "Controlo de qualidade"). De seguida, descartar os filtros, pontas de micropipetas e/ou agulhas utilizadas durante a elaboração do medicamento.
- 11) Realizar a esterilização final, o mais rapidamente possível, se aplicável.
- 12) Efetuar o controlo de qualidade, tal como se indica na próxima secção.
- 13) Etiquetar o material de embalagem primária e embalar em material de embalagem secundária. Até ao momento da distribuição, conservar a preparação num ambiente adequado às suas características de estabilidade.

6. Controlo de qualidade

Os medicamentos individualizados estéreis finalizados são submetidos, no mínimo, aos seguintes ensaios:

- Avaliação das propriedades organoléticas
- Integridade dos filtros utilizados (durante a elaboração)
- Limpidez
- Controlo do acondicionamento
- Avaliação das propriedades organoléticas: se a embalagem for transparente, o aspeto e a homogeneidade podem ser verificados através do material de acondicionamento primário. Se a embalagem for opaca ou pouco transparente, o ensaio deve ser realizado imediatamente antes do acondicionamento.
Não deve haver precipitação, ou turvação, ou qualquer característica visual ou olfativa não esperada. No caso de se observar qualquer uma destas alterações, o medicamento deve ser rejeitado.
- Integridade dos filtros utilizados: deve fazer-se passar uma pequena quantidade de líquido através de todos os filtros que se utilizaram e deve observar-se a resistência à passagem do líquido através destes filtros. Posteriormente, filtra-se um pouco de ar, verificando-se igualmente a resistência. Se a resistência for praticamente nula ou menor do que o habitual, pode ser indicativo de uma falta de integridade do filtro, o que obrigaria a voltar a filtrar e acondicionar o produto a granel, dentro da câmara de fluxo laminar em funcionamento, mas utilizando outros filtros novos.

O ensaio de integridade dos filtros pode ser melhorado sem grande dificuldade se se dispuser de um compressor de ar com intensidade regulável e de um manómetro. Estes elementos permitem realizar a determinação do ponto de bolha, que consiste no seguinte: o filtro é ligado pela extremidade de entrada ao compressor e pela extremidade de saída a um frasco contendo um líquido (água por exemplo). Aplica-se uma pressão de ar crescente; a pressão à qual se forma no líquido a primeira bolha chama-se ponto de bolha, que deverá ser similar à especificada pelo fabricante.

- Limpidez: se a embalagem for transparente ou âmbar, observar com uma lupa, num ponto iluminado, todos os frascos ou ampolas, um a um, para verificar a inexistência de partículas visíveis. É aconselhável realizar a observação sobre um fundo claro e sobre um fundo escuro. Se se observarem partículas que não deveriam estar presentes, deve ser descartada a embalagem com o seu conteúdo. Se a embalagem for opaca ou pouco transparente (situação menos desejável porque tal dificulta este ensaio), a observação deve ser realizada imediatamente antes do acondicionamento.
- Selagem: agitando todas as ampolas ou frascos sobre um papel de filtro e verificando se a parte exterior da embalagem ou o papel de filtro estão molhados.

Estes são os ensaios mínimos. Se o farmacêutico assim entender, podem realizar-se ensaios de esterilidade adicionais ou de endotoxinas bacterianas. Estes testes, comuns na indústria farmacêutica, não são viáveis no caso dos medicamentos individualizados porque encarecem imenso as preparações. O Guia de boas práticas de preparação de medicamentos em serviços de farmácia hospitalar sugere a realização de um ensaio de esterilidade quando se elaboram mais de 25 unidades da mesma preparação. A farmacopeia USP recomenda efetuar ambos os ensaios (esterilidade e endotoxinas bacterianas) quando ocorrer uma das seguintes circunstâncias:

- Elaboração de lotes com mais de 25 unidades do mesmo medicamento
- Preparação de frascos multidose para administração em distintos pacientes
- O produto acabado é exposto durante mais de 12 horas entre 2°C e 8°C, ou durante mais de 6 horas a mais de 8°C, antes de ser esterilizado.

De seguida são descritos sumariamente estes dois ensaios:

- Ensaio de esterilidade: o capítulo da Real Farmacopeia Espanhola "2.6.1. Esterilidade" descreve as distintas variantes deste ensaio, embora a Farmacopeia USP recomende o método de filtração por membrana. Este método está descrito na farmacopeia e consiste em colocar em contacto num

ambiente de grau A um volume de medicamento com uma membrana estéril que é colocada a incubar em contacto com meios de cultura específicos para o crescimento de bactérias e de fungos. O crescimento de unidades formadoras de colónias indicaria a falta de esterilidade do medicamento.

A ocorrência de crescimento microbiano nos ensaios de esterilidade deve levar à retenção do medicamento, a uma investigação rápida e sistemática das possíveis causas, à adoção de medidas e seria aconselhável a realização de simulações da elaboração, usando meios nutritivos.

- Ensaio de endotoxinas bacterianas: os pirogénios são o tipo mais frequente de endotoxinas assim denominadas devido à sua capacidade de produzir reações febris. As endotoxinas são mais difíceis de eliminar do que as bactérias e os fungos, porque necessitam de uma maior exposição ao calor (2 horas a 250 °C) e, tal como os vírus, não são retidas na filtração esterilizante. Por outro lado, não provocam problemas graves nas preparações administradas por vias que não sejam a sanguínea e o sistema nervoso, e nem mesmo através destas vias se for administrado um pequeno volume.

A Real Farmacopeia Espanhola descreve no capítulo "2.6.8. Pirogénios" um ensaio com coelhos para estudar a presença de pirogénios e no seu capítulo "2.6.14. Endotoxinas bacterianas" outros métodos muito mais viáveis e preferíveis, baseados no lisado de amebócito do caranguejo-ferradura (LAL). Nos últimos anos foram comercializados pequenos dispositivos que permitem a deteção de endotoxinas, recorrendo a esta técnica, num período muito curto de tempo – aproximadamente 15 minutos.

7. Garantia de qualidade

Para assegurar a qualidade dos medicamentos estéreis que se elaboram no gabinete ou serviço de farmácia, é importante que periodicamente se verifique o funcionamento dos equipamentos que devem garantir determinados valores de temperatura, pressão, qualidade do ar, volume, ou qualquer parâmetro cujo cumprimento seja fundamental para garantir a esterilidade dos medicamentos que se preparam. Por isso, com uma frequência determinada, deve-se verificar o adequado funcionamento, pelo menos, de:

- O módulo (câmara ou teto) de fluxo laminar: verificar a qualidade do ar no seu interior, que deverá ser de grau A. Se se desejar estabelecer um controlo mais rigoroso, também se pode verificar a qualidade do ar na sala onde este se encontra e na antecâmara ou antecâmaras, se existirem.

- O forno, as estufas de incubação, no caso de existirem, e o autoclave: verificando que alcançam e mantêm a temperatura e pressão que indicam.
- As micropipetas: verificando que dispensam o volume que indicam.

Estas verificações ou avaliações podem ser internas ou externas. Devem ser periódicas. Cada vez mais se realizam controlos da temperatura do forno e das estufas durante o processo para anexar os resultados ao guia de elaboração, controlo e registro do medicamento correspondente.

Para além das verificações dos equipamentos, se se pretender assegurar ainda mais a qualidade podem-se desenvolver voluntariamente validações de processos.

Algumas possibilidades são:

- Validações periódicas do processo com meios de cultura: em que periodicamente se simula a elaboração de um medicamento, trabalhando com um agar nutritivo para o crescimento de microrganismos, em substituição das matérias primas habituais e realizando um ensaio de esterilidade do produto final.
- Realizando periodicamente um ensaio de esterilidade de um qualquer medicamento elaborado.
- Verificando o processo de esterilização no autoclave com indicadores biológicos como se indica no capítulo da Real Farmacopeia Espanhola "5.1.2. Indicadores biológicos para verificação de processos de esterilização".

O surgimento de crescimento em qualquer uma destas verificações informa-nos de que algo está a ser feito de forma errada e permite tomar medidas corretivas atempadamente.

8. Limpeza das instalações

Se a limpeza é um requisito necessário em qualquer laboratório, numa área em que se elaboram medicamentos estéreis, esta exigência é ainda maior, pois a presença de qualquer foco de contaminação microbiológica ou de partículas compromete mais a qualidade do medicamento e teria potenciais consequências para o paciente. Por isso, é necessário rigor nas tarefas de limpeza da sala limpa e das antecâmaras, se existirem, e nos Procedimentos Normalizados deve constar por escrito a sua periodicidade e a metodologia para a sua realização.



Os materiais de limpeza: tais como panos, esponjas, toalhetas estéreis e/ou mopas, devem estar expressamente concebidos para não libertarem partículas. É frequente utilizar mopas unidas a suportes (cabos) que facilitam a limpeza de tetos, paredes e pavimentos.

As mopas têm que ser específicas para salas limpas e devem cumprir um dos dois requisitos seguintes:

- Escorrerem para um balde adaptado para que a solução limpa e a já utilizada não se misturem. Não se pode espremer a solução já utilizada sobre a que se vai usar de seguida na mopa. Para isto, há baldes com dois compartimentos, um dos quais para o produto desinfetante e o outro para escorrer o produto depois de ter sido utilizado. Outra possibilidade, porém, menos cómoda, é a utilização de dois baldes distintos.
- Utilizar mopas impregnadas com a quantidade suficiente de produto para limpar uma determinada superfície e que seguidamente não se espremam, mas sim descartam-se. Estas mopas são particularmente interessantes quando a sala limpa e as antecâmaras são pequenas.

Se os materiais de limpeza (baldes, mopas, panos, etc.) se reutilizarem, devem manter-se com uma lavagem completa e desinfecção periódicas – que pode incluir a esterilização por calor – e mediante o seu armazenamento num ambiente limpo, por exemplo, na antecâmara, se existir, entre utilizações.



Quanto à metodologia de limpeza na sala limpa, devem ser respeitadas as seguintes práticas:

- Não deve haver mais de uma pessoa a limpar de cada vez.
- Quem limpa, deve vestir-se como quem elaborara os medicamentos.
- Os resíduos devem ser recolhidos em sacos de plástico adequados (que não libertem partículas) e recolhidos com o mínimo de agitação.
- Não se deve varrer, para não levantar pó.
- As tarefas de limpeza incluem a lavagem de: teto, paredes (incluindo as portas) e pavimentos, por essa ordem, da sala limpa e das antecâmaras (também por essa ordem) se existirem.
- As superfícies, sejam de trabalho ou não, incluindo todas as superfícies externas e internas do mobiliário, das prateleiras e dos equipamentos que existam na sala limpa ou antecâmaras.
- As estruturas para a entrada e saída de material, se existirem.
- As superfícies internas da câmara de fluxo laminar (superfície de trabalho, laterais e teto) e externas.
- As grelhas dos módulos de fluxo laminar, no caso de existirem.
- A ordem de limpeza é sempre de cima para baixo e depois de dentro para fora. Ou seja, os tetos limpam-se em primeiro lugar, as paredes em segundo lugar (unidireccionalmente, de cima para baixo), as superfícies em terceiro lugar e os pavimentos em quarto e último lugar. E se houver antecâmaras, depois da sala.
- A limpeza deve ser unidireccional. Tanto no caso dos tetos e pavimentos como no das superfícies da sala, se por algum motivo existir uma zona mais suja, deve limpar-se sempre do mais limpo para o mais sujo. Em paredes e portas, de cima para baixo.
- A limpeza é realizada com uma substancia desinfetante adequada. Se apropriado, isto pode ser posterior a uma limpeza com detergente.
- Antes de enxaguar o desinfetante, deve deixar-se atuar algum tempo. Também se podem utilizar toalhas já impregnadas.

Os produtos de limpeza/desinfetantes utilizados não devem danificar as zonas onde são aplicados. Por isso, é frequente que não se utilize apenas um, mas um de tipo alcoólico (como etanol a 70° ou isopropanol a 70°) e outro não alcoólico (como guanidina, sais de amónio quaternário ou hipoclorito sódico) para aplicar naquelas superfícies que se deterioram pelos veículos alcoólicos. No caso do desinfetante ter de ser diluído, deverá utilizar-se água pelo menos purificada. É frequentemente recomendado que não se use sempre o mesmo desinfetante, mas sim que de uma limpeza para a seguinte se vão alternando dois ou três tipos de desinfetantes diferentes, usando um em cada limpeza, para ampliar o espectro de ação.



Se se quiser dar um passo mais na qualidade da limpeza, podem-se utilizar produtos desinfetantes esterilizados e com capacidade esporicida. Nesse caso, o recurso a um produto já comercializado pode ser mais conveniente do que a sua esterilização na farmácia. A Agencia Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários publica uma listagem de produtos desinfetantes para ambientes e superfícies indicados para ambientes clínicos ou cirúrgicos e que pode servir de referência para a sua escolha:

https://www.aemps.gob.es/cosmeticosHigiene/cosmeticos/docs/relacion_desinfectantes.pdf

Quando se trabalha com derivados do sangue, é conveniente utilizar um agente de limpeza específico para vírus na higienização da zona de trabalho.

Relativamente à periodicidade com que se deve realizar a limpeza da sala e antecâmara(s), as normas vigentes não a estabelecem. A bibliografia disponível aconselha no mínimo uma frequência semanal. A Farmacopeia USP recomenda uma limpeza diária do pavimento e uma limpeza semanal das outras superfícies e prateleiras, com exceção de uma limpeza mensal das prateleiras das antecâmaras. E principalmente, imediatamente após cada utilização.

A limpeza pode ser complementada com processos de vaporização de agentes desinfetantes, como peróxido de hidrogénio.

As tarefas de limpeza não se devem realizar simultaneamente à elaboração de medicamentos.

Tal como a elaboração de medicamentos, a limpeza da sala requer uma planificação que deverá estar descrita no Procedimento Normalizado correspondente.