



## **Data limite de uso dos medicamentos após violação da embalagem primária**

Muitos fatores afetam a estabilidade de um produto farmacêutico, incluindo a estabilidade dos ingredientes ativos, a interação potencial entre ingredientes ativos e inativos, o processo de fabricação, a forma farmacêutica, o recipiente de sistema fechado, as condições do ambiente encontradas durante transporte, armazenamento, manipulação, e o período de tempo entre fabricação e uso (Gennaro, 2004).

Neste informativo, pretende-se esclarecer alguns dos principais aspectos relacionados à estabilidade de medicamentos após violação da embalagem primária, para atender, de forma proativa, importante parcela de questões recebidas no Cebrim/CFF.

### **Conceitos oficiais importantes**

**Embalagem primária** é a que está em contato direto com seu conteúdo durante todo o tempo. Considera-se material de embalagem primária: ampola, bisnaga, envelope, estojo, flaconete, frasco de vidro ou de plástico, frasco-ampola, cartucho, lata, pote, saco de papel e outros. Não deve haver qualquer interação entre o material de embalagem primária e o seu conteúdo capaz de alterar a concentração, a qualidade ou a pureza do material acondicionado (Brasil, 2010; Brasil, 2011).

**Recipiente para dose única** é o recipiente hermético que contém determinada quantidade do medicamento destinada a ser administrada de uma só vez e que depois de aberto, não poderá ser fechado com garantia de esterilidade (Brasil, 2010).

**Recipiente para doses múltiplas [ou recipiente multidose]** é o recipiente hermético que possibilita a retirada de porções sucessivas de seu conteúdo, sem modificar a concentração, a pureza e a esterilidade da porção remanescente (Brasil, 2010).

**Prazo de validade** é o tempo durante o qual o produto poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentado nos estudos de estabilidade específicos. (Brasil, 2011) É o período de tempo no qual a preparação permanece estável quando armazenada sob as condições recomendadas. (Gennaro, 2004) **O prazo de validade deverá ser indicado nas embalagens primárias e secundárias. Quando indicar mês e ano, entende-se como vencimento do prazo o último dia desse mês.** As condições em relação ao armazenamento e transporte, especificadas pelo fabricante, devem ser mantidas (Brasil, 2011).

*[...]Segundo a RDC Anvisa N° 67/2007, prazo de validade é o período de tempo durante o qual o produto se mantém dentro dos limites especificados de pureza, qualidade e identidade, na embalagem adotada e estocado nas condições recomendadas no rótulo.[...](Brasil, 2007)*

Ao abrir a embalagem do medicamento para uso [especialmente a embalagem primária], este adquire a característica de um medicamento extemporâneo. Isso é devido ao fato de que as condições de exposição, manuseio, utilização e de armazenamento, pelo usuário, podem envolver fatores de risco que não foram avaliados previamente nos estudos de estabilidade. (BRASIL, 2011) Por isso, após a abertura, o medicamento passará a ter uma data limite para uso, ou prazo de uso, que poderá variar de horas, dias a meses, dependendo do fármaco, dos componentes da formulação, do tipo de forma farmacêutica (se sólida, líquida ou semissólida), do processo de manipulação, da embalagem, das condições ambientais e de armazenamento, entre outros. Por essas razões, não é possível generalizar uma data limite de uso para todos os produtos (Brasil, 2011).

Se um produto seco for reconstituído no momento da administração, a data de validade deverá ser atribuída tanto à mistura seca quanto ao produto reconstituído (Gennaro, 2004).

Sendo assim, no caso das suspensões que são formadas pela reconstituição do pó, o prazo de validade é o constante da bula do medicamento e estabelecido para o pó e também para o medicamento pós-reconstituição. Após o prazo de validade determinado pelo fabricante para a suspensão reconstituída, ainda que haja alguma sobra da mesma, esta não deve ser utilizada.

A integridade da embalagem e o controle adequado das condições ambientais durante o armazenamento, transporte e uso são essenciais para se manter a qualidade de um medicamento.

### **Validade após fracionamento**

Quando o fracionamento, com violação da embalagem primária, é realizado no momento da dispensação e utilização, em geral, não há maiores consequências à estabilidade do medicamento. Entretanto, quando ocorre com antecedência (dias a meses), o medicamento fica exposto por um maior tempo a condições ambientais de armazenamento em embalagem na qual sua estabilidade não foi testada. Neste caso, recomenda-se que o novo prazo de validade para o produto reacondicionado não exceda a 25% do tempo restante entre a data do fracionamento e o prazo de validade estabelecido originalmente pelo fabricante, e que o tempo máximo deste não seja superior a seis meses. Por exemplo, se um xarope que ainda tem um ano de validade é submetido ao fracionamento em frascos e condições adequadas, seu novo prazo de validade poderá ser de até três meses (25% de 12 meses) (Cebrim, 2005).

No caso de fracionamento das soluções para uso oral, preferencialmente, o prazo de validade deve ser vinculado ao período do tratamento (item 15.4.1) (Brasil, 2007).

### **Aspectos relativos aos medicamentos injetáveis**

Todos os medicamentos injetáveis devem apresentar-se estéreis, apirogênicos e isentos de materiais particulados. Os solventes e os solutos devem apresentar elevada pureza química e microbiológica, devem ser preparados em ambientes controlados por pessoal qualificado, e devem ser isentos de corantes (Gomes, 2000).

Os recipientes para preparações injetáveis devem ser fabricados com materiais que não provoquem interação com o conteúdo e possuam transparência suficiente para permitir inspeção visual. As tampas, quando usadas, tampouco podem influir na composição ou na conservação do medicamento, oferecendo perfeita vedação, mesmo depois de perfuradas várias vezes (Brasil, 2010).

Os medicamentos injetáveis apresentados em frasco-ampola para doses múltiplas possuem uma tampa de borracha que permite vedação apropriada com o auxílio de um lacre de alumínio. A qualidade da tampa deve ser tal que suporte várias perfurações com agulha de pequeno calibre, sem que haja alteração quanto à concentração e esterilidade do conteúdo. Além disso, a solução deve conter um agente conservante antimicrobiano entre

os excipientes, para possibilitar sua reesterilização diante de uma eventual contaminação durante a perfuração (Gennaro, 2004).

Contudo, após a perfuração inicial da tampa, o prazo de validade de medicamentos injetáveis dispostos em recipientes multidose é de difícil determinação. Embora esses produtos, por definição, contenham conservantes microbiológicos, não permanecem estéreis indefinidamente, uma vez que sua tampa hermética seja perfurada (Thompson, 2006).

Se um medicamento injetável, apresentado em frasco-ampola, contiver preservativo antimicrobiano, o que poderá ser verificado junto ao fabricante, o prazo de uso do mesmo geralmente varia de 24 horas a 30 dias, alguns medicamentos possuem prazo de uso mais longo. A data limite de uso de medicamentos injetáveis acondicionados em frasco multidose dependerá de vários fatores, incluindo número de perfurações e a qualidade técnica (habilidade) de quem está perfurando, condições de armazenagem, manuseado sob condições assépticas e em ambiente controlado (Thompson, 2006).

### **Considerações finais**

Por fim, é importante seguir sempre as recomendações do fabricante quanto à natureza e estabilidade dos ingredientes de uma determinada formulação, bem como o prazo de uso após a violação da embalagem primária. No caso de medicamentos injetáveis acondicionados em frasco multidose, recomenda-se ainda verificar a presença de conservantes antimicrobianos na formulação, a data limite de uso após a primeira perfuração da tampa. Outros aspectos essenciais para se garantir a estabilidade de um medicamento são as condições ambientais e de higiene durante o transporte, o armazenamento e o manuseio.

Para obter informações adicionais sobre o tema validade e estabilidade de medicamentos, sugerimos que consulte as seguintes publicações, elaboradas pelo Centro de Informação de Medicamentos da UFRGS/CRF-RS (<http://www.ufrgs.br/boletimcimrs/estabilidade.pdf>) e pelo Cebrim/CFF (<http://www.cff.org.br/userfiles/file/boletim/2005/Boletim032005.pdf>), bem como as referências citadas abaixo.

### **Referências Bibliográficas**

1. [Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Comissão da Farmacopeia Brasileira. Farmacopeia Brasileira. 5ª edição. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. Disponível em: \[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\\_farmacopeia/pdf/volume1%2020110216.pdf\]\(http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\_farmacopeia/pdf/volume1%2020110216.pdf\)](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1%2020110216.pdf)
2. [Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Comissão da Farmacopeia Brasileira. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2ª edição. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/arquivos/FNFB%202%20Vers%C3%A3o%20DICOL%2009%20Dez%202012.pdf>](http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/arquivos/FNFB%202%20Vers%C3%A3o%20DICOL%2009%20Dez%202012.pdf)
3. [Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Disponível em: \[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67\\\_081007rdc.htm\]\(http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67\_081007rdc.htm\). Acesso em: 25.10.2012.](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67_081007rdc.htm)
4. Gennaro AR. Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia. 20ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
5. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2000.
6. Prista LVN, Alves CA, Morgado RMR, Lobo JMS: Tecnologia Farmacêutica Volume I, 6ª edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002.
7. Thompson JE. A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. Porto Alegre: Artmed; 2006.