

# Validação do processo de reutilização de sobras de medicamentos antineoplásicos injetáveis

Rodrigo Marangoni Fernandes<sup>1</sup>, Aila Mabla Azarias Castro<sup>2</sup>, Gustavo Marin Arado<sup>3</sup>, Fernanda dos Santos Andrucio<sup>4</sup>, Kellyane Fonseca<sup>5</sup>, Andrea Queiroz Ungari<sup>6</sup>, Alexandra Cruz Abramovicius<sup>7</sup>, Ana Rita Machado<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Farmacêutico Chefe da Farmácia de Quimioterapia da Divisão de Assistência Farmacêutica do HCRP-USP - Ribeirão Preto - SP, <sup>2</sup>Farmacêutica Farmácia de Quimioterapia da Divisão de Assistência Farmacêutica do HCRP-USP - Ribeirão Preto - SP, <sup>3</sup>Farmacêutico Farmácia de Quimioterapia da Divisão de Assistência Farmacêutica do HCRP-USP - Ribeirão Preto - SP, <sup>4</sup>Farmacêutico Farmácia de Quimioterapia da Divisão de Assistência Farmacêutica do HCRP-USP - Ribeirão Preto - SP, <sup>5</sup>Farmácia de Quimioterapia da Divisão de Assistência Farmacêutica do HCRP-USP - Ribeirão Preto - SP, <sup>6</sup>Diretora Técnica do Serviço de Dispensação e Distribuição da Divisão de Assistência Farmacêutica do HCRP-USP - Ribeirão Preto - SP, <sup>7</sup>Farmacêutica do HCRP-USP - Ribeirão Preto - SP, <sup>8</sup>Estudante de Farmácia da Universidade Federal de Alfenas-Mg. Estagiária na Farmácia de Quimioterapia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - USP

---

## Resumo

Validar o processo de reutilização de sobras de medicamentos antineoplásicos injetáveis, garantindo a esterilidade dos frascos em um determinado período, possibilita a utilização das estabilidades estendidas destes medicamentos, que são superiores as informadas pelos fabricantes. De 60 medicamentos atualmente padronizados na Instituição, selecionou-se 20 disponíveis na apresentação farmacêutica de frasco ampola multidose, com estabilidades físico-químicas pré-definidas, variando de 03 a 28 dias. As amostras foram colhidas e semeadas em meio de cultura, no início, meio e final do período determinado para a validade das sobras dos medicamentos. Produziu-se amostras diárias de controle negativo, utilizando água estéril. No início, meio e final do estudo produziu-se também amostras positivas para teste dos meios de culturas utilizados, Tioglicolato e Caseína. No final do estudo, submeteu-se todos os frascos dos medicamentos utilizados, contendo ou não sobras, a um teste adicional para verificação da capacidade auto selante das tampas de borracha (teste adaptado da Farmacopeia Brasileira 5ª edição, 2010). Alcançou-se resultados negativos para o crescimento de microrganismos, em todas amostras de medicamentos utilizadas durante o estudo, comprovando sua esterilidade, validando todo o processo e possibilitando a utilização das novas validades definidas no estudo.

**Palavras-chave:** medicamentos antineoplásicos; estabilidade estendida

---

## Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica como a capacidade do medicamento manter

suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade.

Para a unitarização de doses de especialidades farmacêuticas estéreis são necessárias precauções no sentido de minimizar a contaminação durante todos os estágios da manipulação, devendo ser realizada com técnica asséptica, seguindo procedimentos escritos e validados (RDC/ANVISA nº 67, 2007).

De acordo com as normas vigentes relacionadas ao preparo de medicamentos antineoplásicos injetáveis por farmácias de manipulação, RDC/ANVISA nº 220, 2004 e RDC/ANVISA nº 67, 2007, o prazo de validade deve ser baseado em informações das estabilidades físico químicas, desde que garantida sua esterilidade. Sendo estas informações baseadas em referências de compêndios oficiais, recomendações dos fabricantes e pesquisas publicadas.

## Justificativa

A justificativa deste trabalho é a possibilidade de se trabalhar com a estabilidade estendida das sobras dos medicamentos, que tende a ser superior a informada pelos fabricantes.

## Objetivo

O objetivo deste trabalho é validar o processo de reutilização das sobras de medicamentos antineoplásicos injetáveis, utilizando com base as estabilidades físico-químicas estendidas comprovadas em referências oficiais, garantindo sua esterilidade e redefinindo seus prazos de validades.

## Metodologia

Por se tratar de uma validação de processo, as escolhas dos medicamentos foram feitas selecionando-se fornecedores/fabricantes diferentes e estabilidades variadas. De 60 medicamentos antineoplásicos injetáveis utilizados na Instituição, foram selecionados 20, de diferentes fabricantes, disponíveis na apresentação farmacêutica de frasco ampola multidose, com estabilidades físico-químicas pré-definidas, variando de 03 a 28 dias.

As sobras foram produzidas no primeiro dia do estudo (D1) e ficaram armazenadas em condições especificadas pelo fabricante, sendo utilizadas na sequência do estudo. Foi retirado 1 mL de cada amostra por dia analisado.

As amostras foram semeadas nos meios de culturas Tioglicolato e Caseína Líquida, iniciando no primeiro dia e finalizando no último dia da validade pré-definida do medicamento. Concomitantemente foi semeado uma amostra de controle negativo, utilizando-se água para injeção estéril, em cada dia em que se realizou a coleta das amostras.

No início, no meio e no fim do estudo, foram coletadas amostras positivas, utilizando-se o microrganismo *Bacillus subtilis* para teste dos meios de culturas utilizados.

No mesmo dia ou logo na manhã do próximo dia após a semeadura, as amostras foram incubadas a 20°C a 25°C (Caseína) e 30°C a 35°C (Tioglicolato) por 14 dias, de acordo com as especificações do teste de

esterilidade preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, 2010.

No final do estudo, todos os frascos dos medicamentos utilizados, contendo ou não sobras, foram submetidos a um teste adicional para verificação da capacidade auto selante das tampas de borracha (teste adaptado da Farmacopeia Brasileira 5ª edição, 2010). Foram imersos em uma solução de azul de metileno 0,1% e reduzida a uma pressão externa de 27 kPa por 10 minutos. Decorridos esse tempo, a pressão atmosférica foi restabelecida e os frascos ficaram imersos por mais 30 minutos.

## Resultados

Os resultados obtidos foram negativos para o crescimento de microrganismos em todas amostras de medicamentos utilizadas durante o estudo. Para todas as amostras de controle negativas e positivas, os resultados também foram os esperados, confirmando a esterilidade das amostras e dos meios de

culturas utilizados. No teste adicional realizado para verificação da capacidade auto selante das tampas de borrachas dos frascos, os resultados foram totalmente favoráveis com a não contaminação por azul de metileno em nenhuma amostra.

## Considerações finais

Concluiu-se neste trabalho que o processo de reutilização de sobras de medicamentos antineoplásicos injetáveis proposto é seguro, garantindo a esterilidade dos frascos e possibilitando a utilização das novas validades definidas no estudo.

A validação do processo permitiu extrapolar os resultados para os demais medicamentos antineoplásicos injetáveis disponíveis (tabela1). Reavaliou-se suas estabilidades físico-químicas e ampliou-se a validade de 25 medicamentos (tabela2), possibilitando um melhor aproveitamento do conteúdo de seus frascos.

Tabela1. Validades dos medicamentos antineoplásicos injetáveis

PRINCÍPIO ATIVO	VALIDADE DAS SOBRAS	
	T.A.	REFRIG.
ÁCIDO FOLÍNICO	24 h	28 dias
AZACITIDINA	1 h	8 h****
L-ASPARAGINASE	24 h	7 dias
BEVACIZUMABE	24 h	28 dias**
BLEOMICINA	24 h	28 dias***
BORTEZOMIBE	24 h	5 dias*
BRENTUXIMABE VEDOTINA	24 h	24 h****
BUSSULFANO	24 h	28 dias
CARBOPLATINA	24 h***	28 dias
CARMUSTINA	NÃO	24 h****
CETUXIMABE	72 h*	28 dias*
CICLOFOSFAMIDA	24 h	28 dias***

CISPLATINA	7 d***	NÃO
CITARABINA	48 h*	28 dias***
CLADRIBINA	24h***	28 dias
DACARBAZINA	8 h****	72 h***

Cont. Tabela1. Validades dos medicamentos antineoplásicos injetáveis

PRINCÍPIO ATIVO	VALIDADE DAS SOBRAS	
	T.A.	REFRIG.
DACTINOMICINA	NÃO	24***
DAUNORRUBICINA	24h****	48h***
DEXAMETASONA	NÃO	NÃO
DEXRAZOXANO	4 h****	NÃO
DOCETAXEL	8 h	8 h
DOXORRUBICINA	7 d***	14 dias***
DOXORRUBICINA LIPOSSOMAL	24 h	28 dias
ECULIZUMABE	24 h	28 dias
EPIRRUBICINA	24 h***	28 dias*
ETOPOSIDEO	24 h	28 dias
FLUDARABINA	24 h	14 dias***
FLUORURACILA	7 dias	NÃO
GANCICLOVIR	7 d***	NÃO***
GENCITABINA	7 d***	NÃO***
IDARRUBICINA	24 h	6 dias****
IFOSFAMIDA	7 d***	28 dias***
IPILIMUMABE	24 h	28 dias
IRINOTECANO	24 h	28 dias
MELFALANO	90 min.	NÃO
MESNA	NÃO	NÃO
METILPREDNISOLONA	NÃO	48h**
METOTREXATO	24 h	28 dias
MITOMICINA	7 d****	14 dias****
MITOXANTRONA	7 d***	28 dias
NIVOLUMABE	24 h	28 dias
OXALIPLATINA	24 h	28 dias*
PACLITAXEL	27 h	28 dias
PANITIMUMABE	24 h	28 dias
PEMETREXEDE	24 h	28 dias***
PERTUZUMABE	24 h	28 dias
RAMUCIRUMABE	24 h	28 dias
RITUXIMABE	24 h	28 dias

TEMOZOLOMIDA	14 h**	NÃO
TENIPOSIDEO	24 h	NÃO
TENSIROLIMO	24 h****	NÃO
TIOTEPA	7 d***	28 dias***
TOPOTECANO	24 h	28 dias***

Cont. Tabela1. Validades dos medicamentos antineoplásicos injetáveis

PRINCÍPIO ATIVO	VALIDADE DAS SOBRAS	
	T.A.	REFRIG.
TRASTUZUMAB	24 h	28 dias
TRASTUZUMABE ENTANSINA	NÃO	24 h
TRIÓXIDO ARSÊNICO	NÃO***	NÃO***
VIMBLASTINA	24 h	28 dias***
VINCRISTINA	24 h	28 dias**
VINORELBINA	72 h***	28 dias

Tabela 2. Validades dos medicamentos antes e após a validação

MEDICAMENTO	ANTES		APÓS	
	T. ambiente	Refrigeração	T. ambiente	Refrigeração
ÁCIDO FOLÍNICO	24 h	7 dias	24 h	28 dias
L-ASPARAGINASE	8 h	8 h	24 h	7 dias
BEVACIZUMABE	24 h	7 dias	24 h	28 dias
BORTEZOMIBE	8 h	8 h	24 h	5 dias
BUSSULFANO	24 h	7 dias	24 h	28 dias
CARBOPLATINA	24 h	5 dias	24 h	28 dias
CETUXIMABE	24 h	7 dias	24 h	28 dias
CICLOFOSFAMIDA	24 h	6 dias	24 h	28 dias
CLADRIBINA	24h	7 dias	24h	28 dias
DOXOR. LIPOSS.	24 h	7 dias	24 h	28 dias
ECULIZUMABE	24 h	7 dias	24 h	28 dias
EPIRRUBICINA	24 h	7 dias	24 h	28 dias
ETOPOSIDO	24 h	7 dias	24 h	28 dias
GANCICLOVIR	12 h	NÃO	7 dias	NÃO
GENCITABINA	24 h	NÃO	7 dias	NÃO
IFOSFAMIDA	7 dias	21 dias	7 dias	28 dias
IRINOTECANO	24 h	7 dias	24 h	28 dias
METOTREXATO	24 h	7 dias	24 h	28 dias
MITOXANTRONE	7 dias	14 dias	7 dias	28 dias
OXALIPLATINA	6 h	24 h	24 h	28 dias

PEMETREXEDE	24 h	NÃO
RITUXIMABE	24 h	7 dias
TOPOTECANO	NÃO	24 h
VINCRISTINA	24 h	14 dias
VINORELBINE	24 h	7 dias

24 h	28 dias
72 h	28 dias

## Referências bibliográficas

1. Leite, E. G. Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. Dissertação para obtenção do título de mestre em ciências farmacêuticas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.
2. Brasil, ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 67, de 08 de outubro de 2007. *Boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias*;
3. Brasil, ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 220, de 21 de setembro de 2004. *Regulamento técnico de funcionamento de serviços de Terapia Antineoplásica*.
4. Brasil, ANVISA. Farmacopeia Brasileira. 5 ed. Vol. I. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.