



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Desenvolvimento de nanoemulsões
termorreversíveis para administração nasal de
fenitoína**
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação**

Isaura Alves Teixeira

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos

Covilhã, abril 2018

“The noblest art is that of making others happy.”

Phineas Taylor Barnum

Agradecimentos

Em primeiro lugar queria agradecer à Universidade da Beira Interior pela excelente formação que me forneceu ao longo de todo o meu percurso académico e ao Centro de Investigação em Ciências da Saúde por ter permitido e contribuído para a realização deste trabalho de investigação.

À minha orientadora Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos, pelo apoio e pelas horas disponibilizadas, pela confiança e dedicação que depositou em mim e por ter acreditado no meu potencial para a realização deste trabalho. Agradeço ao Prof. Doutor Gilberto Alves, pela sua colaboração e disponibilidade na componente prática, nomeadamente nos estudos *in vivo* efetuados.

Agradeço também às minhas colegas de laboratório, Patrícia Pires e Ana Gonçalves, pela ajuda, apoio, incentivo e companhia que me deram ao longo deste período.

À minha melhor amiga e irmã, Cátia, que sempre foi a minha companheira em todas as minhas batalhas, pelo incentivo em todas as horas, por compreender o meu estado de espírito nas horas de maior aflição e acima de tudo por ser a irmã que é. Não menos importante, aos meus pais que foram e sempre serão o meu porto seguro, a eles agradeço do fundo do coração por terem acreditado e investido em mim, e por me terem ensinado e passado todos os valores e princípios que fizeram de mim a mulher que sou hoje. Agradeço à minha família, pelas palavras de coragem e de força que me foram transmitindo ao longo de todo o meu percurso académico e por demonstrarem sempre o grande orgulho que têm em mim.

Agradeço à minha colega e amiga Genoveva Sousa, por todos os momentos que passamos juntas, pelas infundáveis conversas, pela atenção, paciência e principalmente pela sua amizade. Aos amigos que a Covilhã me deu, a Raquel, a Adriana, a Ana, a Rita, o Gonçalo e o Paulo, pelos momentos que passamos e que ficarão sempre na minha memória, pelas gargalhadas e histórias que juntos criamos, a vocês um grande agradecimento.

À equipa profissional da Farmácia Pereira & Barreto, um agradecimento especial, por contribuírem para o meu estágio, por terem disponibilizado o seu tempo para me ensinar e ajudar, e por toda a simpatia e confiança que tiveram para comigo.

Por último, quero agradecer de uma forma geral a todos os que contribuíram de forma direta ou indireta para a concretização deste projeto, sem vocês nada disto teria sido possível. A todos os meus mais sinceros agradecimentos.

Resumo

O presente relatório foi desenvolvido no âmbito da Unidade Curricular “Estágio”, inserida no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, e encontra-se dividido em dois capítulos. No primeiro capítulo é relatada a experiência obtida durante o estágio em Farmácia Comunitária e no segundo capítulo é abordada a investigação laboratorial.

No capítulo 1 encontram-se descritas as várias atividades desenvolvidas durante o estágio realizado na Farmácia Pereira & Barreto de Monção, de 11 de setembro de 2017 a 19 de janeiro de 2018. Foi possível verificar que, apesar de a cedência do medicamento ser o foco central da farmácia comunitária, existem outras tarefas cruciais que são realizadas diariamente e que permitem oferecer ao cliente um serviço de alta qualidade. Aquando da cedência do medicamento ao utente, é necessário saber individualizar o atendimento, e garantir que o utente recebe toda a informação necessária, a fim de promover o uso racional do medicamento. Para além da gestão farmacêutica, a garantia de qualidade do serviço prestado, bem como a rentabilidade da farmácia, são parâmetros importantes e que podem ser melhorados com a ajuda de uma equipa de consultoria, especialista na área. No meu estágio, tive a oportunidade de presenciar o serviço prestado, por uma destas empresas, à Farmácia Pereira & Barreto. O estágio em farmácia comunitária contribuiu de forma positiva na minha formação, em particular em aspetos como a comunicação com o utente, o aconselhamento farmacêutico, o conhecimento das várias gamas de produtos existentes à venda numa farmácia e a gestão farmacêutica da mesma.

No capítulo 2 encontra-se descrito o trabalho de investigação desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Foi objetivo deste trabalho prático o desenvolvimento de uma nanoemulsão de fenitoína, para administração intranasal, com capacidade de gelificar à temperatura fisiológica. Para tal, foi realizada a otimização da fase aquosa, na tentativa de determinar a concentração ideal de polímero termorreversível, e estudou-se o impacto de vários intervenientes nas propriedades reológicas da formulação. Para além disso, ainda foi efetuada a caracterização das formulações quanto à osmolalidade, ao tamanho de gotícula da fase interna e índice de polidispersão. Por último, foi realizado um estudo piloto *in vivo* como forma de averiguar a exequibilidade da administração de formulações com comportamentos reológicos diferentes. Tanto a emulsificação como a adição de fármaco alteraram as propriedades do fluido e tiveram uma grande influência na temperatura de gelificação da preparação. Após otimização da fase aquosa, verificou-se que uma emulsão contendo uma concentração de 17% de Pluronic gelificava perto do intervalo de temperaturas desejável e foi exequível a sua administração a murganhos. O tamanho de gotícula obtido foi um pouco superior relativamente àquilo que se pretendia e o índice de polidispersão foi baixo. Quanto à osmolalidade, todas as formulações revelaram ser

hiperosmóticas. Apesar destes fatores, este tipo de formulação pareceu ser promissora para análise farmacocinética futura em animais.

Palavras-chave

Farmácia Comunitária, Administração intranasal, nanoemulsões, gel termorreversível, fenitoína.

Abstract

This report was developed within the curricular unit “Estágio”, from the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences of the University of Beira Interior, and is divided into two chapters. In the first chapter, it is reported the experience obtained during the internship in Community Pharmacy, and in the second chapter it is described the laboratory research.

Chapter 1 describes the various activities developed during the internship at Pereira & Barreto Pharmacy, in Monção, from September 11, 2017 to January 19, 2018. It was possible to verify that although dispensing drugs supply is the central focus of the community pharmacy, there are other crucial tasks that are performed daily and that allow the pharmacy to offer a high quality service to the client. When dispensing a drug, it is necessary to individualize the care service and to ensure that the patient receives all the essential information, in order to promote the rational use of that drug. In addition to pharmaceutical management, the quality warranty of the service provided, as well as the profitability of the pharmacy, are important parameters and can be improved with the help of a consulting team, specialist in the field. In my internship, I had the opportunity to witness the service provided by one of these companies to the Pereira & Barreto Pharmacy. The internship in community pharmacy has contributed positively to my training, particularly in areas such as communication with the patient, pharmaceutical advice, knowledge of the various product ranges available for sale in a pharmacy, and pharmaceutical management of the same.

In chapter 2 it is described the research work, developed at the Health Sciences Research Centre of University of Beira Interior. The objective of this experimental work was the development of a phenytoin nanoemulsion, for intranasal administration, with the ability to gel at physiological temperature. For this purpose, the optimization of the aqueous phase was carried out in an attempt to determine the ideal concentration of the thermo-reversible polymer, and it was studied the impact of several agents on the rheological properties of the formulation. Furthermore, the formulations were characterized for osmolality, internal phase droplet size and polydispersity index. Finally, a pilot *in vivo* study was carried out as a way of ascertaining the viability of administering formulations with different rheological behaviors. Both the emulsification and the addition of drug altered the properties of the fluid and had a great influence on the gelling temperature of the preparation. After optimization of the aqueous phase, an emulsion containing a concentration of 17% Pluronic was found to gel near the desired temperature range and it was viable to administer it to mice. The droplet size obtained was slightly higher than what was intended, and the polydispersity index was low. As for osmolality, all formulations proved to be hyperosmotic. Despite these factors, this type of formulation appeared to be promising for future pharmacokinetic analysis in animals.

Keywords

Community pharmacy, intranasal administration, nanoemulsion, thermoreversible gel, phenytoin.

Índice

Capítulo 1 - Estágio em Farmácia Comunitária.....	1
1. Introdução	1
2. Localização da Farmácia Pereira & Barreto	1
3. Horário de funcionamento.....	2
4. Organização da Farmácia Pereira & Barreto	2
4.1. Espaço físico exterior e acessibilidade	2
4.2. Espaço físico interior.....	3
4.3. Recursos humanos	5
4.4. Recursos materiais e sistema operativo	6
5. Informação e Documentação.....	6
6. Aprovisionamento e Armazenamento.....	7
6.1. Gestão de stocks.....	7
6.2. Escolha de fornecedores e Geração de encomendas	7
6.3. Receção de encomendas	8
6.4. Armazenamento	10
6.5. Controlo dos prazos de validade	11
6.6. Reclamações e devolução de medicamentos e outros produtos de saúde.	12
7. Atendimento	13
7.1. Relação do farmacêutico com o utente	13
7.2. Dispensa de medicamentos	13
7.2.1. Dispensa MSRM	14
7.2.1.1. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.....	16
7.2.1.2. Dispensa de medicamentos manipulados.....	17
7.2.2. Dispensa de MNSRM	17
7.3. Automedicação.....	18
7.4. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	19
7.4.1. Medicamentos de uso veterinário	19
7.4.2. Dispositivos médicos	19
7.4.3. Suplementos nutricionais e fitoterapia	20

7.4.4.	Produtos cosméticos e de higiene	21
7.4.5.	Produtos para alimentação especial e dietética	21
8.	Outros serviços prestados	22
8.1.	Medição de parâmetros e serviços de enfermagem	22
8.2.	Dispensa de medicação para lar de idosos	23
8.3.	Comparticipação municipal de medicamentos	23
8.4.	Preparação de medicamentos	24
9.	Valormed	24
10.	Farmacovigilância	25
11.	Gestão e contabilidade da farmácia	26
11.1.	Faturação e conferência do receituário	26
12.	Qualidade dos serviços farmacêuticos	27
13.	Conclusão	28
14.	Referências bibliográficas	30
Capítulo 2 - Desenvolvimento de nanoemulsões termorreversíveis para administração nasal de fenitoína.....		
33		
1.	Introdução	33
1.1.	Gel termorreversível	35
1.2.	Nanoemulsões	36
1.3.	Trabalho prévio	38
2.	Objetivo	39
3.	Materiais e Métodos	40
3.1.	Matérias-primas	40
3.2.	Preparação dos geles termorreversíveis e medição de pH	40
3.3.	Preparação da fase oleosa	42
3.4.	Preparação das nanoemulsões	43
3.5.	Medição do tamanho de gotícula da fase interna.....	44
3.6.	Medição da viscosidade.....	45
3.7.	Medição da osmolalidade	45
3.8.	Animais e ensaio piloto in vivo	45
3.9.	Análise estatística	46

4.	Resultados e discussão	48
4.1.	Ensaio iniciais	48
4.1.1.	Otimização do método de preparação.....	48
4.1.2.	Temperatura de gelificação dos veículos	49
4.1.3.	Viscosidade aparente dos veículos	52
4.1.4.	Efeito da adição de fármaco	55
4.1.5.	Grau de dispersão e otimização do método de preparação das emulsões	58
4.1.6.	Osmolalidade das preparações.....	59
4.2.	Ensaio finais	60
5.	Conclusão	68
6.	Referências bibliográficas	70
Anexos	73
	Anexo 1 - Lista de medicamentos abrangidos pelo “Projeto Via Verde do Medicamento”..	73
	Anexo 2 - Exemplo de um documento de faturação de dispensa com participação municipal.	74
	Anexo 3 - Imagens do quadro <i>Kaizen</i> implementado na Farmácia Pereira & Barreto.	75
	Anexo 4 - Comunicação em formato de póster apresentado no <i>XII Annual CiCS - UBI Symposium</i> , Covilhã, 6-7 de julho de 2017.	76

Lista de Figuras

Figura 2.1 Modelo da curva <i>log (agonist) vs response (Variable slope - four parameters)</i> obtida no software GraphPad Prism, versão 6.01 (36).....	47
Figura 2.2 Curva de regressão não linear do modelo <i>one phase decay</i> do GraphPad Prism, versão 6.01 (37).....	48
Figura 2.3 Variação da viscosidade relativa em função da temperatura para as diferentes preparações desenvolvidas nos ensaios iniciais.	50
Figura 2.4 Variação da viscosidade aparente com o aumento da velocidade de rotação do cone para as diferentes preparações obtidas nos ensaios iniciais.	53
Figura 2.5 Variação da viscosidade relativa em função da temperatura para as preparações desenvolvidas com adição de fármaco.	55
Figura 2.6 Variação da viscosidade aparente com o aumento da velocidade de rotação do cone para as preparações contendo fármaco e sem adição de fármaco, obtidas nos ensaios iniciais.	58
Figura 2.7 Viscosidade das preparações finais. Variação da viscosidade em função da velocidade de cisalhamento, a uma temperatura constante de 15 °C (Gráfico A) e em função da temperatura, a uma velocidade constante de 40 rpm (Gráfico B).....	62
Figura 2.8 Variação da viscosidade em função da velocidade de cisalhamento, a uma temperatura constante de 15 °C (Gráfico A), e em função da temperatura, a uma velocidade constante de 40 rpm (Gráfico B).	65

Lista de Tabelas

Tabela 2.1 Perfil de atributos-alvo da nanoemulsão termorreversível de fenitoína.....	39
Tabela 2.2 Composição quantitativa final dos geles termorreversíveis, sem adição de fármaco, obtidos por diferentes métodos nos ensaios realizados e respectivos valores de pH.	41
Tabela 2.3 Composição quantitativa final dos geles termorreversíveis, com adição de fármaco, obtidos nos ensaios realizados e respectivos valores de pH.	42
Tabela 2.4 Composição real, em percentagem mássica [% (m/m)], das matérias-primas presentes nas fases oleosas preparadas ao longo do trabalho experimental.	43
Tabela 2.5 Percentagem real, em massa, das fases oleosa e aquosa, presentes em cada emulsão preparada nos ensaios iniciais.	43
Tabela 2.6 Percentagem em massa das fases, oleosa e aquosa, presentes em cada emulsão preparada nos ensaios finais e ensaio piloto <i>in vivo</i>	44
Tabela 2.7 Resultados da análise de regressão não linear da Viscosidade relativa em função da temperatura e determinação da T_{AMAX}	51
Tabela 2.8 Resultados da análise de regressão não linear da viscosidade em função da velocidade de cisalhamento, à temperatura de 20 °C, para os diferentes geles dos ensaios iniciais.	54
Tabela 2.9 Resultados da análise de regressão não linear da viscosidade em função da velocidade de cisalhamento para as diferentes emulsões dos ensaios iniciais.	54
Tabela 2.10 Resultados da análise de regressão não linear da Viscosidade relativa em função da temperatura e determinação da T_{AMAX} das preparações iniciais contendo fármaco.....	56
Tabela 2.11 Resultados da análise de regressão não linear da viscosidade em função da velocidade de cisalhamento para o gel com adição de fármaco do ensaio inicial.	58
Tabela 2.12 Resultados obtidos na determinação do tamanho de gotícula da fase interna e respetivo índice de polidispersão. Os resultados encontram-se apresentados na forma de média \pm desvio padrão.	59
Tabela 2.13 Valores de osmolalidade obtidos nas preparações constituídas por 18% (m/m) de Pluronic, apresentados na forma de média \pm desvio padrão.....	60

Tabela 2.14 Tamanho médio da gotícula da fase interna de cada emulsão desenvolvida nos ensaios finais e respetivo índice de polidispersão, assumindo diferentes valores de viscosidade do meio dispersante.....	61
Tabela 2.15 Resultados da análise de regressão não linear da viscosidade em função da temperatura para os geles e emulsões preparados nos ensaios finais.	63
Tabela 2.16 Valores de osmolalidade médios para cada preparação e valor médio para os geles e emulsões desenvolvidas nos ensaios finais.....	64
Tabela 2.17 Determinação do tamanho médio de gotícula da fase interna e respetivo índice de polidispersão para a Emulsão ^{GT+FOS(P=17%)+PHT}	65
Tabela 2.18 Resultados da análise de regressão não linear da viscosidade em função da velocidade para o gel sem adição de fosfenitoína de sódio preparado no ensaio piloto <i>in vivo</i>	66
Tabela 2.19 Resultados da análise de regressão não linear da viscosidade em função da temperatura para o gel e emulsão com adição de fármaco preparados no ensaio piloto <i>in vivo</i>	67
Tabela 2.20 Valores de osmolalidade obtidos nas preparações do ensaio piloto <i>in vivo</i> . Os resultados são apresentados na forma de média ± desvio padrão.	67

Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
ARS	Administração Regional de Saúde
CCF	Centro de Conferência de Faturação
CNP	Código Nacional de Produto
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
DCI	Denominação Comum Internacional
EHL	Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo
FEFO	<i>Frist Expire, Frist Out</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PDCA	<i>Plan, Do, Check, Act</i>
PDI	Índice de Polidispersão
PT	Prontuário Terapêutico
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde

Capítulo 1 - Estágio em Farmácia Comunitária.

1. Introdução

A farmácia comunitária é um local que se destina à prestação de cuidados de saúde, integrando atividades direcionadas quer ao medicamento, quer ao doente, com o objetivo de promover a saúde e o bem-estar da população em geral (1).

O foco central da farmácia comunitária é a cedência do medicamento, que se encontra associada ao aconselhamento farmacêutico (desde indicações, contraindicações, posologia, dosagem, interações e efeitos secundários) e à monitorização contínua do doente. Nesta monitorização estão inseridos o seguimento farmacoterapêutico, a revisão da medicação, a farmacovigilância e a educação para a saúde. Estas atividades, no seu conjunto, são importantes para garantir a segurança do utente, a eficácia da terapêutica e promover o uso racional do medicamento (1).

Para assegurar o correto funcionamento da farmácia comunitária, esta deve disponibilizar de um estabelecimento adequado e segundo as normas descritas na legislatura, e deve proporcionar um atendimento de qualidade e de pessoal habilitado para o efeito, como técnicos de farmácia e farmacêuticos.

O estágio em farmácia comunitária é de crucial relevância no ciclo de estudos em Ciências Farmacêuticas, uma vez que permite aplicar os conhecimentos teóricos e práticos obtidos durante o percurso académico, e proporciona aos futuros farmacêuticos a oportunidade de contactar com a realidade laboral que os espera.

O meu estágio foi realizado na Farmácia Pereira & Barreto no concelho de Monção, do dia 11 de setembro de 2017 até ao dia 19 de janeiro de 2018. Foi precisamente nesta farmácia, onde também realizei o estágio observacional com duração de dois dias e um estágio de Verão com a duração de quinze dias. Com o presente relatório pretendo descrever as atividades desenvolvidas e a experiência adquirida durante este período de aprendizagem.

2. Localização da Farmácia Pereira & Barreto

A Farmácia Pereira & Barreto, Sucrs., situa-se na Rua Conselheiro João da Cunha nº 45/47/49, concelho de Monção e distrito de Viana do Castelo. Apresenta uma localização privilegiada, uma vez que se encontra no centro da vila, próxima dos principais pontos de comércio e de

estabelecimentos de saúde, a dada a proximidade de Monção com outras localidades e com a região da Galiza (Espanha), beneficia assim, de uma população vasta e bastante diversificada.

3. Horário de funcionamento

A Farmácia Pereira & Barreto encontra-se ao serviço da população de segunda a sexta-feira, das 9h00m às 19h30m, e aos sábados das 9h00m às 13h00m.

Em horário de serviço noturno, a farmácia mantém-se aberta até às 22h00m, sendo que a partir desta hora encontra-se fechada para o acesso ao público e apenas faz o serviço de urgências através do postigo de atendimento. Este serviço é feito de quatro em quatro noites, uma vez que existe uma escala de turnos entre as quatro farmácias existentes na vila de Monção. Esta rotação também engloba os dias de feriado, sábados e domingos.

As escalas de turnos de serviço permanente e de regime de disponibilidade são aprovadas pela Administração Regional de Saúde (ARS), que neste caso corresponde à ARS do Norte, e vigoram durante o ano civil, sendo que as farmácias devem cumprir com as escalas estipuladas, segundo a Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro (2).

4. Organização da Farmácia Pereira & Barreto

4.1. Espaço físico exterior e acessibilidade

A Farmácia Pereira & Barreto possui elementos representativos deste tipo de estabelecimento, nomeadamente a inscrição “FARMÁCIA” e uma “cruz verde”, permitindo a fácil visibilidade e reconhecimento por parte dos utentes. Estas identificações apresentam-se iluminadas durante o horário de funcionamento da farmácia e durante a noite, quando esta se encontra de serviço (1). A “cruz verde” para além de ser um símbolo chamativo e característico, ainda fornece informações relevantes à população, nomeadamente a temperatura ambiente e a data.

Para além disto, a farmácia dispõe na entrada principal, de uma placa com o nome da farmácia (Farmácia Pereira & Barreto) e o nome do diretor técnico (Dr. Nuno Calçada), e ainda informação sobre: o horário de funcionamento; as farmácias que se encontram em regime de serviço permanente/disponibilidade, com a localização e contacto da mesma; e os serviços farmacêuticos disponíveis (1).

Quando a Farmácia Pereira & Barreto está em regime de serviço de disponibilidade, esta dispõe de um postigo de atendimento, com intercomunicador e campainha.

A fachada da farmácia é toda em vidro, proporcionando visibilidade para o interior, e encontra-se sempre limpa e em bom estado. Possui três montras disponíveis para campanha e publicitação de produtos e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), que vão de encontro à época sazonal em questão e promoções em vigor (1). Durante o meu estágio as montras continham publicidade a medicamentos associados a estados gripais, tosse e congestão nasal, e também uma montra promocional dedicada a uma linha de cosmética.

A Farmácia Pereira & Barreto contempla duas entradas, sendo uma a entrada principal, destinada ao acesso da população, e uma segunda destinada à entrega de encomendas. A entrada principal é composta por escadas, acompanhadas de uma rampa para carrinhos e utentes portadores de deficiência ou com mobilidade reduzida, proporcionando assim o fácil acesso a todos os cidadãos.

4.2. Espaço físico interior

A Farmácia Pereira & Barreto beneficia de um espaço acolhedor e profissional, bem iluminada e ventilada, com humidade e temperatura controlada, o que garante a correta conservação dos medicamentos, como também proporciona um bom ambiente de trabalho e uma comunicação eficaz com os utentes (1).

Os profissionais de saúde e colaboradores apresentam-se sempre de bata branca e corretamente identificados através de um cartão com o nome e título profissional (1).

A farmácia dispõe de um sistema de vigilância em todas as divisões, para a segurança do utente e de todos os colaboradores, e apresenta-se de forma visível um cartaz que informa que o público está a ser filmado (1).

É composta por dois andares e cada andar encontra-se dividido por áreas de trabalho específicas. No piso 0 situa-se a área de atendimento ao público, área de atendimento personalizado, zona para a receção de encomendas, laboratório, aprovisionamento dos medicamentos e o quarto para descanso do profissional de saúde (quando a farmácia se encontra em serviço noturno). No piso -1 encontra-se o armazém, gabinete da direção técnica e instalações sanitárias (sendo que uma é destinada aos utentes e outra destinada aos trabalhadores da farmácia). A farmácia dispõe assim das divisões obrigatórias, que devem estar presentes neste tipo de estabelecimentos, e de algumas divisões facultativas, segundo o artigo 2.º e 3.º do anexo da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho (3).

A área de atendimento ao público é a divisão mais relevante da farmácia comunitária, uma vez que é neste espaço que o utente interage com os profissionais de saúde, onde obtém a medicação e/ou outros produtos e todo o aconselhamento que lhe está associado. Na Farmácia Pereira & Barreto esta área encontra-se logo à entrada, e contém um balcão com quatro postos de atendimento, que garantem o conforto e privacidade do utente. Cada posto usufrui de um computador, impressora, leitor de cartão de cidadão, sensor de leitura ótica e terminais móveis de multibanco. Atrás do balcão existem armários com gavetas deslizantes, onde são guardados principalmente medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e dispositivos médicos, e prateleiras com lineares para exposição de MNSRM, suplementos alimentares e produtos fitoterapêuticos. Ao lado do balcão estão visíveis outros produtos de venda livre e acessíveis ao utente, como por exemplo produtos de dermocosmética e higiene corporal, artigos de puericultura e artigos de conforto. Nesta zona ainda está integrada a sala de espera, que dispõe de um sofá para os utentes enquanto aguardam pelo seu atendimento. Aqui, os utentes podem visualizar várias gamas de produtos dispostos em expositores das respetivas marcas.

A área de atendimento personalizado corresponde a uma área separada da zona de atendimento ao público, e portanto, mais reservada. Neste espaço, o utente pode falar com o profissional de saúde de uma forma privada e sem interrupções, usufruindo assim de um atendimento confidencial e mais confortável (1). É neste local que se prestam vários serviços, como a medição de parâmetros bioquímicos, medição da pressão arterial, administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis, e realização de pensos e curativos.

Relativamente à receção de encomendas, esta é feita numa divisão à parte, e apenas acessível aos trabalhadores da farmácia. É precisamente neste local, onde se situa a entrada secundária da farmácia, possuindo esta duas portas. Uma porta é de acesso ao fornecedor para que ele possa deixar a mercadoria, e a segunda porta de acesso ao pessoal da farmácia para recolha da mesma. Esta divisão contém uma mesa para colocação dos medicamentos enquanto se efetua a receção, um computador com o programa informático SPharma e acesso à internet, um sensor de leitura ótica, impressora de etiquetas, telefone, e um carrinho, para disposição dos medicamentos já rececionados e prontos a arrumar em local apropriado. É também neste espaço que se encontra a Biblioteca da Farmácia e o Quadro *Kaizen*, que serão abordados com mais detalhe em secções posteriores.

O laboratório é um espaço destinado à preparação de medicamentos manipulados e portanto este deve estar devidamente estruturado e equipado com todo o material mínimo obrigatório, segundo o disposto no anexo da Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro (4). A Farmácia Pereira & Barreto apesar de possuir este espaço, não faz a preparação de manipulados uma vez que este tipo de medicamentos raramente é solicitado. No entanto, abordarei posteriormente como a farmácia procede quando estes são requeridos pelo utente.

4.3. Recursos humanos

Como parte integrante no funcionamento de uma farmácia, esta deve dispor de uma equipa profissional constituída por, pelo menos dois farmacêuticos, que podem ser coadjuvados por técnicos de farmácia ou outro pessoal devidamente qualificado, segundo o artigo 23.º e 24.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto (5).

O quadro profissional da Farmácia Pereira & Barreto é constituído por dois farmacêuticos, sendo que um é o diretor técnico da farmácia (Dr. Nuno Calçada) e outro farmacêutico adjunto (Dra. Sofia Costa), três ajudantes técnicos de farmácia (Edgar Pereira, António Guedes e José Guedes), uma técnica auxiliar de farmácia (Carla Malheiro), uma enfermeira (Laura Domingues) e uma funcionária de limpeza (Cidália Cardoso).

O diretor técnico, segundo o artigo 21.º do Decreto-Lei acima mencionado, é responsável por todas as atividades realizadas na farmácia, e compete-lhe a ele delegar, verificar e supervisionar as tarefas executadas por todo o pessoal empregue. Para além disso, é responsável por assegurar todas as condições necessárias para garantir um atendimento de qualidade e que os utentes recebam todos os esclarecimentos relativos à utilização da medicação, promovendo o uso racional do medicamento. Deve assegurar a correta higienização e segurança da farmácia, um adequado aprovisionamento da medicação e que todos os produtos sejam dispensados em bom estado de conservação, e deve ainda garantir a boa apresentação de todos os colaboradores. Para além disso, deve certificar-se que tudo é feito segundo a legislação reguladora da atividade farmacêutica e cumprindo as regras deontológicas envolvidas (5). O Dr. Nuno Calçada para além de efetuar todas as funções descritas, também faz atendimento ao público, gere a farmácia, faz o controlo de psicotrópicos e estupefacientes, define o acesso dos colaboradores ao sistema informático SPharm, é responsável pelas encomendas e por toda a faturação, e entra em contacto com os fornecedores.

Quando o diretor técnico se encontra ausente, a Dra. Sofia Costa é a responsável por todas as tarefas descritas. A farmacêutica adjunta também realiza a receção e arrumação de encomendas, controlo dos prazos de validade, devoluções e reclamações de produtos, e atendimento ao público.

Os técnicos de farmácia e os técnicos auxiliares de farmácia coadjuvam na atividade farmacêutica, efetuando atendimento ao balcão, receção de encomendas, arrumação e reposição de produtos e verificação dos prazos de validade.

A enfermeira, Laura Domingues, é responsável pela prestação de cuidados de saúde aos utentes, realizando pensos, suturas, medição de parâmetros bioquímicos, medição da pressão arterial, administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e administração de injetáveis.

A D. Cidália Cardoso é responsável por manter a farmácia sempre impecável e bem higienizada. Assegura a limpeza de todas as áreas e equipamentos da farmácia e também auxilia na arrumação e na reposição de medicamentos e de outros produtos de saúde. Para além disso, desloca-se ao exterior da farmácia quando é necessário fazer algum recado.

Dada a simpatia e a colaboração de todos os elementos da farmácia, integrei-me facilmente na equipa, o que facilitou a minha aprendizagem e gosto pela atividade farmacêutica.

4.4. Recursos materiais e sistema operativo

A Farmácia Pereira & Barreto dispõe de todo o equipamento necessário para o funcionamento e execução das atividades farmacêuticas, nomeadamente: material de escritório, prateleiras, armários, balcão, computadores, expositores, frigorífico, equipamento para controlo da temperatura e humidade; equipamento laboratorial; sistema operativo SoftReis; tensiómetro e toda a documentação e informação necessária ao farmacêutico.

O sistema operativo da Farmácia Pereira & Barreto é o SPharm da empresa SoftReis. Este programa está preparado e adequado às tarefas diárias da farmácia, permitindo minimizar tempos de trabalho e aumentar a produtividade dos trabalhadores. A sua utilização no dia-a-dia é bastante acessível e prática, encontrando-se de acordo com a legislação em vigor (6). Apresenta várias funcionalidades, entre as quais: auxilia na gestão financeira e administrativa, na geração e receção de encomendas, gestão de stocks, controlo dos prazos de validade, devoluções, permite a criação de fichas de clientes e fazer o acompanhamento do doente, auxilia nas vendas diárias, permite ver a rotatividade de um produto e tem acesso a toda a informação relativa a um medicamento. Cada profissional apresenta uma senha para poder aceder ao programa, e todos os computadores da farmácia apresentam o *software* instalado e apto a usar, e acesso à internet para pesquisa adicional relativa a um produto ou medicamento.

5. Informação e Documentação

De acordo com o artigo 37.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, “as farmácias dispõem nas suas instalações: a) Da Farmacopeia Portuguesa, em edição de papel, em formato eletrónico ou online, a partir de sítio da Internet reconhecido pelo INFARMED; b) De outros documentos indicados pelo INFARMED” (5).

A Farmácia Pereira & Barreto dispõe de uma Biblioteca, na área de receção de encomendas, devidamente atualizada e de acordo com a legislação em vigor. É constituída pela Farmacopeia Portuguesa, o Formulário Galénico Português, Boas práticas de Farmácia, Circulares Técnico-

Legislativas Institucionais, Código de Ética e Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos, Direito Farmacêutico e Regimento Geral de Preços e Manipulações.

Aquando da cedência de medicamentos, é de acesso obrigatório o Prontuário Terapêutico (PT) e o Resumo das Características do Medicamento (RCM) (1). Na Farmácia Pereira & Barreto, todos os profissionais de saúde têm acesso a esta informação proporcionando um aconselhamento profissional aos utentes, desde indicações, contraindicações, interações, efeitos secundários, posologia e precauções a ter com a utilização de um medicamento.

6. Aprovisionamento e Armazenamento

De maneira a garantir que os medicamentos e outros produtos de saúde estejam disponíveis no ato da cedência ao utente, é essencial assegurar o seu stock mínimo na farmácia. Para isso, é gerada uma encomenda ao fornecedor em causa, e após a sua receção é feito o devido armazenamento.

6.1. Gestão de stocks

A gestão de stocks é uma tarefa crucial na rotina diária da farmácia uma vez que permite assegurar a existência de produto, de forma a suprir as necessidades do utente, e ao mesmo tempo impede que haja excesso do mesmo, que se traduz numa paralisação do capital investido. Esta gestão auxilia na gestão da própria farmácia tanto na vertente financeira como na vertente comercial. Cada produto tem um stock mínimo e máximo estipulado no sistema informático, neste caso no SPharm, que é estabelecido de acordo com a rotatividade do produto e com a época sazonal em causa.

6.2. Escolha de fornecedores e Geração de encomendas

De forma a assegurar a existência de produto na farmácia, são geradas encomendas a determinados fornecedores. A seleção dos fornecedores depende de vários fatores, como por exemplo: a satisfação da encomenda, a possibilidade de devolução de produto, horário de entrega, número de entregas por dia, descontos comerciais e bonificações, preço dos medicamentos e produtos de saúde, e por último as condições de pagamento. A Farmácia Pereira & Barreto trabalha principalmente com dois fornecedores, nomeadamente a OCP Portugal e a Cooprofar.

Relativamente ao pedido de encomenda, na Farmácia Pereira & Barreto são efetuadas duas encomendas diárias aos principais fornecedores, sendo que uma é feita ao final da manhã e a outra mais ao final da tarde. Normalmente, é gerada uma proposta de encomenda no programa informático, que surge de acordo com os produtos que se encontram abaixo do stock mínimo estabelecido e para o fornecedor que consta na ficha de artigo do produto. Posteriormente, é feita uma avaliação desta proposta pelo diretor técnico, o qual pode fazer alterações conforme ache necessário, como por exemplo: nos produtos pedidos, que vai de acordo com o historial de vendas do produto; e na seleção do fornecedor, que depende das características anteriormente referidas. De seguida, a encomenda é validada e enviada ao fornecedor, sendo que fica gravada no programa SPharm, para depois facilitar o processo de receção da mesma.

Quando é requerido um produto pelo utente durante o atendimento, e há rutura de stock do mesmo ou caso o produto não exista na farmácia, é feita uma encomenda por via telefone, de maneira a que o fornecedor a possa enviar o mais rapidamente possível. Este tipo de encomenda é faturada individualmente e enviada separada da encomenda diária. Nesta situação, o profissional é responsável por escrever num papel o nome do medicamento ou outro produto encomendado, o código, o fornecedor para o qual ligou, o nome do utente e se possível o contacto. Este papel é depois colocado no quadro de encomendas feitas por via telefone, situado na área de receção, como forma de sinalizar aquando da chegada do produto e ser efetuada a reserva.

Outra forma de efetuar uma encomenda é pela “Via Verde do Medicamento”. Esta via é uma alternativa recente para a encomenda de alguns medicamentos, pelo que pode ser ativada quando o medicamento é requerido mediante receita médica válida e a farmácia não dispõe do artigo em stock (7). Encontra-se no anexo 1, a lista de medicamentos abrangidos por este projeto.

Quando se pretende comprar grandes quantidades de produtos, principalmente produtos cosméticos, suplementos alimentares, produtos fitoterapêuticos e produtos dietéticos de alimentação especial, a encomenda é feita pessoalmente com a delegada responsável, que se desloca esporadicamente à farmácia. Este tipo de encomenda também se aplica nas situações em que o laboratório apresenta um produto novo e a farmácia fica interessada em adquirir.

6.3. Receção de encomendas

Após a chegada da encomenda à farmácia procede-se à sua receção e conferência. Na Farmácia Pereira & Barreto a receção de encomendas é feita todos os dias, de manhã e ao final da tarde. Foi precisamente nesta área que iniciei o meu estágio e permaneci durante algum tempo, o que me permitiu ganhar prática, conhecer as embalagens de medicamentos e familiarizar-me com os produtos existentes à venda na farmácia.

Na Farmácia Pereira & Barreto as encomendas são entregues na antecâmara existente na área da receção de encomendas, e os produtos encontram-se em contentores de plástico, identificados com o fornecedor, nome da farmácia, data e hora, o número de contentores, código de barras e código numérico de entrega. Antes da abertura dos contentores, deve-se verificar se a encomenda se destina à farmácia em questão, se o número de contentores recebidos é o correto e se vem acompanhada de fatura ou guia de remessa, com o respetivo duplicado. A fatura é um documento em que constam várias informações como: nome do fornecedor e da farmácia, número e data da fatura, informação relativa a cada produto (designação comercial, código, dosagem e apresentação), quantidades pedidas e enviadas, Preço de Venda ao Público (PVP), Preço de Venda à Farmácia (PVF), percentagem de Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) de cada produto, descontos caso existam, informação sobre os produtos em falta, valor total de IVA, e valor total da fatura.

A fim de facilitar o processo da receção no sistema informático, são retirados os medicamentos e/ou produtos de saúde dos contentores e organizam-se numa mesa juntamente com a fatura.

No programa SPharma, na opção “Receção de encomendas”, faz-se a seleção do fornecedor que consta na fatura da encomenda a rececionar, e verifica-se se existe uma encomenda para importar. Caso exista, faz-se a importação e aparece automaticamente os produtos pedidos no programa. Isto aplica-se para as encomendas diárias e para as encomendas feitas pela “Via Verde do Medicamento”. Relativamente às encomendas que são feitas por via telefone ou às encomendas feitas com o delegado, não existem encomendas para importar, sendo que apenas é feita a seleção do fornecedor e a introdução manual do produto.

À medida que se vai rececionando os produtos, através da leitura ótica dos códigos de barra, deve verificar-se se as embalagens estão em boas condições, confirmar se as quantidades pedidas correspondem às enviadas, registar a validade, e verificar se o preço que se encontra na embalagem corresponde ao preço que vem na fatura e se corresponde àquele que se encontra na ficha do artigo no sistema informático. Caso haja diferença de preço de um determinado produto, então deve verificar-se se o mesmo existe em stock. Se houver existência do produto em *stock*, é colocada uma indicação de “Novo Preço” na embalagem que apresenta novo preço, e vende-se primeiro os produtos que tem preço antigo, é de referir que a farmácia tem um prazo de 3 meses para os poder escoar. Se não houver o produto em *stock*, então é feita a alteração de preço no PVP que se encontra na ficha de artigo no sistema informático. Isto é aplicável aos MSRM cujo preço é estipulado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED).

Relativamente aos produtos de venda livre, considerados produtos NETT, o preço é definido pela farmácia dentro das margens aconselhadas e nestes produtos é feita a marcação de preço através de etiquetas impressas no momento em que está a ser feita a receção.

Quando surge um produto novo, ou seja, que nunca existiu na farmácia, é criada uma ficha de artigo no programa com as seguintes informações: nome do produto, Código Nacional de Produto (CNP) e/ou código externo, a classificação, a família, a localização, a percentagem de IVA e é definido um *stock* de venda (em que o stock mínimo pode corresponder a 0 e o stock máximo corresponder a 1, por exemplo).

Após rececionar toda a encomenda é feita a conferência, cujo objetivo é verificar se está tudo concordante com o que foi faturado, principalmente o PVP, o PVF e o valor total de cada linha de produto. Para finalizar, regista-se o número de fatura e a data, e confirma-se se o valor total da receção corresponde ao valor total que consta na fatura. No programa SPharma tem ainda uma opção que é “Resumo de receções”, onde é possível ver todas as receções efetuadas organizadas numericamente da mais antiga à mais recente. O número atribuído à receção é escrito na fatura correspondente, permitindo assim aquando da verificação de faturas encontrar a receção mais facilmente, caso seja necessário. As faturas na Farmácia Pereira & Barreto são todas arquivadas durante um período mínimo de 5 anos.

À medida que os produtos vão sendo rececionados, é necessário verificar se existe algum medicamento ou produto de saúde no quadro de encomendas que seja necessário reservar. Caso exista, retira-se o papel do quadro e coloca-se com um elástico no produto correspondente, sendo que depois é arrumado num contentor destinado a produtos reservados. Os restantes medicamentos ou produtos de saúde são colocados no carrinho, para serem arrumados nos devidos locais, dando prioridade à arrumação daqueles que necessitam de refrigeração.

6.4. Armazenamento

Após a etapa da receção de encomendas, segue-se a arrumação da mercadoria e o seu armazenamento. A arrumação é uma tarefa muito importante durante o estágio, uma vez que permite saber onde estão localizados os produtos, proporcionando um atendimento mais rápido e eficaz ao utente.

Na Farmácia Pereira & Barreto todas as condições na zona de armazenamento, desde iluminação, ventilação, temperatura e humidade estão controladas, e de acordo com as exigências específicas dos medicamentos e outros produtos de saúde, sendo que estão sujeitas a registo periódico (1).

Na área de atendimento ao público, a Farmácia Pereira Barreto possui várias gavetas deslizantes onde se encontram os MSRMs e alguns MNSRMs. Estes medicamentos estão organizados por ordem alfabética de nome comercial e por forma farmacêutica. Nesta secção existe ainda

uma gaveta específica para medicamentos de uso veterinário e uma gaveta de acesso reservado contendo medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.

Os medicamentos genéricos estão organizados por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI) e por laboratórios, em gavetas e em prateleiras identificadas, separados dos medicamentos de marca.

Os produtos excedentes e portanto que não têm espaço no local apropriado, são armazenados no armazém da farmácia. O armazém dispõe de várias prateleiras, incluídas prateleiras rolantes, facilitando a arrumação e a organização dos medicamentos e de outros produtos de saúde.

Toda a arrumação e armazenamento, na Farmácia Pereira & Barreto, é feita segundo a regra FEFO (*First Expire, First Out*), ou seja, os produtos cujo prazo de validade seja mais curto são colocados à frente, para que possam ser vendidos em primeiro lugar. Desta forma, evita-se que haja medicamentos fora do prazo, havendo assim um melhor controlo dos prazos de validade e dos *stocks* existentes na farmácia.

Os medicamentos que necessitam de refrigeração, como vacinas, gotas oftálmicas e insulinas são colocados no frigorífico, com temperatura controlada entre 2 °C e os 8 °C.

6.5. Controlo dos prazos de validade

O prazo de validade de um medicamento, segundo o manual de Tecnologia Farmacêutica, é definido como o “período durante o qual o medicamento não perde mais que 10% ou 15% do teor de substância ativa e mantém outras especificações consideradas fundamentais, quando conservado adequadamente” (8) .

O controlo dos prazos de validade dos medicamentos e de outros produtos de saúde é extremamente importante na farmácia, uma vez que garante não só a cedência de produtos com qualidade e a segurança do utente, como também impede que haja prejuízo económico.

Na Farmácia Pereira & Barreto, pude participar várias vezes no controlo das validades, que é feito mensalmente, com quatro meses de antecedência relativamente à data de expiração do produto. O programa SPharm emite uma lista de todos os produtos cuja data de validade corresponda ao mês de controlo, com informação relativa ao número de embalagens em stock e um local para inscrição da data de validade mais recente. De acordo com essa listagem é feita a verificação das datas de validade de cada produto e são retirados para um local específico aqueles cujo prazo esteja a terminar. Seguidamente, no programa SPharm, é feita toda a atualização na ficha de artigo e regista-se uma observação nos produtos retirados com

a legenda “validades”. Isto permite que todos os colaboradores, aquando do atendimento, tenham a perceção dos produtos que necessitam de ser escoados e acesso rápido aos mesmos.

6.6. Reclamações e devolução de medicamentos e outros produtos de saúde.

As reclamações e devoluções de produtos pode ser feita por diversos motivos, entre os quais: receção de um produto diferente do encomendado, quantidade rececionada superior à encomendada, produtos enviados por engano, embalagens em mau estado ou incompletas, produtos com prazo de validade curto, produto faturado com preço incorreto, ou produtos retirados do mercado por notificação do INFARMED ou do titular de Autorização de introdução no mercado (AIM).

Na Farmácia Pereira & Barreto tive a oportunidade de realizar várias devoluções, principalmente de produtos com prazo de validade curto, produtos faturados com preço incorreto e embalagens danificadas.

Inicialmente, verifica-se o fornecedor que habitualmente fornece o produto e o número da receção em que o produto entrou na farmácia. Seguidamente dá-se início à nota de devolução e seleciona-se o fornecedor para o qual se pretende enviar. Faz-se a importação do produto, a partir da receção anotada anteriormente, ficando automaticamente inserido o nome, o respetivo preço, o número de fatura da compra e a data da fatura. Adicionalmente, insere-se a quantidade de cada produto a devolver, a data de validade, e o motivo pelo qual é devolvido. Posto isto, a nota de devolução é gravada no programa e impressa em triplicado, sendo que o original e o duplicado é enviado ao fornecedor juntamente com os produtos, e o triplicado é arquivado na farmácia.

Os produtos devolvidos podem ser aceites ou não pelo fornecedor. Caso sejam aceites, a devolução pode ser regularizada com nota de crédito ou com novo produto. A Farmácia Pereira & Barreto opta normalmente pela nota de crédito. Os produtos que não forem aceites para devolução, regressam à farmácia e são colocados num contentor específico para posteriormente se dar quebra dos mesmos.

7. Atendimento

7.1. Relação do farmacêutico com o utente

Para o correto funcionamento da farmácia e para garantir um atendimento de qualidade, é muito importante a relação existente entre a equipa da farmácia e os utentes. Todos os colaboradores devem ser simpáticos, saber falar de forma clara e simples, e de acordo com o nível sociocultural do utente. O profissional de saúde deve certificar-se sempre que o utente compreende a informação fornecida e mostra-se recetivo para qualquer questão, a fim de garantir o uso racional do medicamento.

7.2. Dispensa de medicamentos

Uma das funções mais importante e relevante na rotina diária de uma farmácia é a dispensa de medicamentos ao público, bem como o aconselhamento e esclarecimento do utente acerca do medicamento. Medicamento segundo o artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, define-se como: “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (9).

Os medicamentos podem ser classificados quanto à dispensa, em medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica (9). Definem-se como MSRM aqueles que: “possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar; ou destinem-se a ser administrados por via parentérica”, por outro lado os MNSRM são aqueles em que não são satisfeitas as condições referidas anteriormente e portanto não requerem a apresentação da receita médica por parte do utente ao farmacêutico, segundo o artigo 114.º e 115.º do Decreto-Lei mencionado anteriormente (9).

Durante o meu período de estágio tive oportunidade de participar em todas as fases do circuito do medicamento, sendo que uma delas foi o atendimento ao público. Nas fases iniciais comecei por observar a abordagem que os colaboradores da farmácia tinham para com os utentes, e

acompanhar todo o processo de dispensa. Posteriormente, participava de forma ativa no atendimento com a ajuda da farmacêutica adjunta e, numa fase mais tardia, atendia sozinha o utente, sempre sob a vigilância da mesma.

7.2.1. Dispensa MSRM

Relativamente aos MSRM, o utente tem de apresentar ao farmacêutico, aquando do atendimento, a receita médica, que pode ser uma receita eletrónica desmaterializada (receita sem papel), receita eletrónica materializada ou receita manual. No entanto, esta última só poderá ser prescrita excecionalmente, de acordo com o artigo 8.º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho (10).

A fim de validar a prescrição médica para dispensa da medicação ao utente, têm de constar os seguintes elementos na receita: número da receita, identificação do médico prescriptor e local da prescrição, dados do utente, entidade financeira responsável pelo pagamento da comparticipação da receita, identificação do medicamento, posologia e duração do tratamento, número de embalagens, comparticipações especiais (caso existam), data da prescrição e validade da mesma (11).

No que concerne aos dados do utente devem estar presentes: o nome e o número de utente no Sistema Nacional de Saúde (SNS), número de beneficiário da entidade financeira responsável, e o regime especial de comparticipação do medicamento quando aplicável, que poderá ser “R” ou “O” (11). A presença da letra “R” refere-se aos pensionistas abrangidos pelo regime especial de comparticipação. No caso do regime especial de comparticipação ser em função da doença, deverá estar presente a letra “O”, e no campo da designação do medicamento é obrigatória a menção ao despacho que consagra o respetivo regime (10) (11).

A identificação do medicamento vai depender se o medicamento é prescrito por DCI ou por marca. No caso de ser prescrito por DCI, deve constar: a denominação comum internacional ou o nome da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, número de embalagens, o Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) e a posologia. Só em determinadas exceções, a prescrição poderá ser feita por marca, ou seja, pela denominação comercial do medicamento, pelo nome de marca ou pelo nome do titular de autorização de introdução no mercado, nomeadamente nas seguintes: “Prescrição de medicamento com substância ativa para a qual não exista medicamento genérico similar participado ou para o qual só exista original de marca e licenças; Medicamentos que, por razões de propriedade industrial, apenas podem ser prescritos para determinadas indicações terapêuticas; Justificação técnica do prescriptor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito” (11). Relativamente à última exceção, deve constar uma das justificações apresentadas no número 3 do artigo 6.º da Portaria nº 224/2015 (10).

O número de embalagens varia de acordo com o tipo de receita: na presença de uma receita materializada ou manual, poderá ir até quatro medicamentos distintos, até duas embalagens de cada medicamento, não ultrapassando as quatro embalagens no total; na receita desmaterializada, em cada linha de prescrição só poderá ter duas embalagens, ou seis embalagens, no caso de o medicamento se destinar a tratamento prolongado. Caso o medicamento seja prescrito em embalagem unitária, poderá ir até quatro embalagens do mesmo medicamento na receita materializada, ou até quatro embalagens por linha de prescrição na receita desmaterializada (11).

A data de prescrição é um parâmetro obrigatório, uma vez que permite calcular o prazo de validade para o utente poder requerer os seus medicamentos. No caso de uma receita materializada ou manual ou numa linha de prescrição normal o prazo de validade corresponde a 30 dias, enquanto numa receita renovável ou linha de prescrição de um medicamento de tratamento prolongado poderá ir até 6 meses (11).

Nas receitas manuais, para além de todos os elementos acima referidos, devem constar também os seguintes: data, vinheta e assinatura do médico prescritor, vinheta do local de prescrição (no caso de a prescrição ser feita nas unidades SNS, e destinada a um utente pensionista, deve conter uma vinheta verde no local da prescrição, se for num consultório particular deve constar carimbo ou a inscrição “consultório - particular”) e deve estar assinalada a exceção legal (“Falência informática” ou “Inadaptação do prescritor” ou “Prescrição no domicílio” ou “Até 40 receitas por mês”). Neste tipo de receitas a prescrição deve estar escrita a caneta, não podendo apresentar rasuras, caligrafias e canetas diferentes (11). A quando da dispensa da medicação prescrita numa receita manual, deve ser introduzido manualmente no programa o regime de comparticipação que o utente usufrui e de acordo com o descrito na receita. Caso todas estas condições acima referidas não estejam conforme, a receita pode perder a comparticipação, traduzindo-se na perda de dinheiro para a farmácia.

Depois da receita devidamente analisada e validada pelo profissional saúde procede-se à dispensa da medicação. A farmácia deve possuir no seu *stock*, pelo menos três medicamentos com a mesma substância, dosagem e forma farmacêutica, de entre os cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo, e deve informar o utente e dispensar o medicamento mais barato exceto se for outra a opção do doente, segundo o artigo 17.º da Portaria nº 224/2015 (10). Na Farmácia Pereira & Barreto, como a maioria dos clientes são habituais, o programa permite, através da ficha do cliente, ver qual a medicação que o utente costuma levar, no entanto é sempre confirmado com o utente e respeitado o seu direito de opção.

De seguida, o profissional de saúde deve aconselhar o utente relativamente à medicação, nomeadamente a via de administração e a posologia conforme descrito na receita, podendo escrever na caixa de forma a ser mais fácil ao utente. Adicionalmente, deve informar o utente dos efeitos terapêuticos esperados, de efeitos secundários que possam ocorrer, de contra-indicações e outra informação que considere relevante. Por fim, deve assegurar que o

utente entendeu a informação prestada e que não tem dúvidas, mostrando-se sempre recetivo para o utente se sentir confortável para perguntar.

Para finalizar, e no caso de uma receita manual ou materializada, deve-se imprimir no verso da receita os respetivos códigos identificadores da dispensa, e deve estar carimbada e assinada pelo profissional de saúde. Para além disso, o utente deve assinar, como forma de confirmar que lhe foram dispensados os medicamentos e todos os esclarecimentos relativos à medicação cedida (11). As receitas manuais e materializadas, na Farmácia Pereira & Barreto, são colocadas num cesto específico após cada atendimento, para depois ser feita a confirmação do receituário, etapa que irei abordar com mais detalhe em secções posteriores.

Na Farmácia Pereira & Barreto tive oportunidade de ver estes três tipos de receita, sendo que dispensei em maior número a receita sem papel. No entanto, tive sempre em atenção a presença dos elementos acima referidos para poder validar e dispensar a medicação, e tive sempre o cuidado de esclarecer e informar o utente acerca da utilização dos medicamentos e certificar-me que este não apresentava dúvidas.

7.2.1.1. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Os medicamentos contendo substâncias consideradas como estupefacientes e psicotrópicos, encontra-se sujeitos a um controlo mais rigoroso, devido à sua natureza. Estes medicamentos estão sujeitos a receita médica especial de acordo com o artigo n.º117 do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, sendo que devem ser prescritos isoladamente, ou seja, separados dos restantes medicamentos, no caso de uma receita materializada ou manual (9) (11). A validação da receita, para se poder dispensar a medicação ao doente, segue as mesmas regras que os restantes medicamentos.

Na Farmácia Pereira & Barreto, estes medicamentos encontram-se numa gaveta específica de acesso reservado. Aquando da sua dispensa e independentemente do tipo de receita, aparece automaticamente no programa SPharm, uma janela para preenchimento de dados, nomeadamente dados do doente e do adquirente, identificação da prescrição e da farmácia, dados do medicamento e a data. Como a Farmácia Pereira & Barreto possui leitores de cartão de cidadão, a informação relativa ao doente ou ao adquirente é preenchida automaticamente após a leitura do cartão. Depois de ser dispensada a medicação, o doente ou o seu representante assina no verso da receita, no caso de esta ser manual ou materializada (11).

Na Farmácia Pereira & Barreto, todas as receitas, incluindo as materializadas e manuais, são arquivadas em suporte informático, assim como todos os dados recolhidos, durante um período

de 3 anos. Mensalmente, é enviado o receituário juntamente com o registo de saídas destas substâncias, por correio eletrónico ao Infarmed, e anualmente é enviado um mapa de balanço.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de visualizar a dispensa de receitas contendo medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.

7.2.1.2. Dispensa de medicamentos manipulados

Segundo o anexo I da Portaria n.º 594/2004, de 2 de julho, define-se como medicamento manipulado “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (12). Este tipo de medicação deve ser prescrita isoladamente, no caso de uma receita materializada ou manual, e a prescrição pode ser feita em campo de texto livre (11).

A Farmácia Pereira & Barreto apesar de, no seu espaço físico interior conter uma área destinada à preparação deste tipo de medicação (o laboratório), os medicamentos manipulados são encomendados à Farmácia dos Clérigos no Porto, visto que só esporadicamente se recebe este tipo de receitas. A Farmácia dos Clérigos é responsável pela preparação do manipulado segundo as boas práticas a observar na preparação deste tipo de medicamentos.

Assim sendo, sempre que um utente se desloca à Farmácia Pereira & Barreto com uma receita contendo medicamentos manipulados, o colaborador informa primeiramente ao utente que o produto tem de ser encomendado. Seguidamente e após aprovação do utente, liga-se à Farmácia dos Clérigos a fim de encomendar o medicamento, enviando por e-mail a receita correspondente. Após a preparação do manipulado, este é enviado pelo fornecedor habitual, nomeadamente a Coopprofar, acompanhado com a guia de transporte e com a fatura da Farmácia dos Clérigos. Quando o medicamento chega à farmácia, o colaborador contacta o utente a informar que o produto já se encontra disponível. A fim de dispensar o medicamento, o profissional de saúde valida a receita, seguindo as mesmas normas dos restantes medicamentos.

7.2.2. Dispensa de MNSRM

Os MNSRM são aqueles que o utente pode adquirir sem necessitar de prescrição médica. Normalmente estes medicamentos são indicados pelo farmacêutico, tendo como objetivo o alívio ou resolução de um problema de saúde de caráter não grave, autolimitante e de curta duração (1).

O farmacêutico deve avaliar o problema de saúde do utente, conforme a sintomatologia e a duração, e deve questionar acerca de outros medicamentos que esteja a tomar, patologias já diagnosticadas e se possui alguma alergia medicamentosa. Estas informações no seu conjunto

ajudam o profissional de saúde a tentar perceber se se trata de um transtorno menor, e selecionar a terapia mais indicada, que possa aliviar ou solucionar o problema. Aquando da cedência deste tipo de medicação, o farmacêutico deve informar o utente acerca da posologia, modo de administração, duração do tratamento, e outras informações que ache relevantes. Caso considere que o utente possa ter algo mais grave e que necessite de diagnóstico médico, deve encaminhar o utente para o médico (1).

A farmácia comunitária é desta forma um espaço bastante importante e que tem uma grande influência na vida do utente. Em muitas situações os utentes procuram em primeiro lugar a farmácia para solucionar ou aliviar algum problema de saúde. O farmacêutico, assim como outro profissional de saúde, deve estar preparado e ter o conhecimento suficiente para poder indicar a melhor terapia que possa ser mais benéfica ao utente.

Durante o meu período de estágio, pude observar várias vezes o utente a recorrer à farmácia, sobretudo com sintomas relacionados com estados gripais, presença de tosse, congestão nasal, rinorreia, e dores de garganta. Todos estes sintomas estão associados à época sazonal em questão, nomeadamente o Outono e o Inverno. Sempre que os indicava, confirmava sempre com o farmacêutico orientador, a fim de garantir que estava a disponibilizar o tratamento certo para o quadro sintomático apresentado.

7.3. Automedicação

A automedicação é cada vez mais frequente nos dias de hoje, uma vez que o utente se encontra mais informado, em grande parte devido à divulgação e publicidade feita aos produtos. É entendido como automedicação quando o utente, por iniciativa própria, recorre a um tratamento farmacológico (1).

Durante o meu período de estágio pude observar, várias vezes, o utente dirigir-se à farmácia a pedir prontamente o nome de um medicamento que pretendia. Nestas situações, o farmacêutico ou outro profissional de saúde, deve estar alerta e tentar perceber se realmente o medicamento solicitado pelo utente é o indicado para o seu estado de saúde, a fim de garantir a correta utilização e promover o uso racional do medicamento (1).

A automedicação também ocorre em casa, quando o utente contém medicação que lhe foi prescrita no passado, e quando volta a possuir os mesmos sintomas automedica-se. O farmacêutico deve alertar o utente que este procedimento não é correto, uma vez que a medicação pode já não ser adequada à sua situação atual. Daí a importância da Valormed, que apesar de recolher produtos fora da validade, também recolhe medicamentos que o utente já não utiliza, ajudando assim, a evitar e a controlar a automedicação indevida (13). Nestas

situações, o farmacêutico estabelece um papel muito importante, devendo contribuir para a divulgação e sensibilização da população para aderir a esta sociedade.

7.4. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

A Farmácia Pereira & Barreto possui vários produtos que pode disponibilizar aos seus utentes, para além dos medicamentos, nomeadamente: medicamentos de uso veterinário; dispositivos médicos; suplementos nutricionais e fitoterapia; produtos cosméticos e de higiene; produtos para alimentação especial e dietética; produtos de puericultura e artigos de conforto.

7.4.1. Medicamentos de uso veterinário

Segundo o artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de Outubro, medicamento veterinário é definido como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico - veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (14). O farmacêutico também é um profissional habilitado para dispensar este tipo de medicamentos, podendo até mesmo indicar para prevenção e tratamento de certas patologias que considere menos graves, desde que não sejam sujeitos a receita médica veterinária.

Na Farmácia Pereira & Barreto os medicamentos de uso veterinário estão localizados numa gaveta específica e devidamente identificada. Durante o meu estágio, dispensei alguns medicamentos deste tipo, nomeadamente antiparasitários. Para além destes, também dispensei alguns medicamentos de uso humano usados em animais, mas só na presença de receita médica veterinária. Nestas situações, a Farmácia Pereira & Barreto guarda as receitas, registando o número de fatura e a data de dispensa, arquivando numa pasta específica para este fim.

7.4.2. Dispositivos médicos

Um dispositivo médico é definido, segundo o artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho, como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário

para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) Controlo da concepção;” (15).

Durante o meu estágio pude dispensar vários dispositivos médicos, sendo que os mais frequentes foram sacos coletores de urina, fraldas e pensos para incontinência, meias de compressão, seringas, compressas, teste de gravidez e tiras de teste para determinação de parâmetros bioquímicos.

7.4.3. Suplementos nutricionais e fitoterapia

Os suplementos alimentares são definidos como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”, segundo o artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de Junho (16).

Durante o meu estágio, pude observar uma grande procura pelos utentes por este tipo de produtos, nomeadamente para as seguintes condições: fortalecimento ósseo, aumento de energia, melhoria da função cerebral, regulação hormonal, aumento de apetite, entre outros.

Os produtos fitoterapêuticos são também bastante requeridos pelos utentes, que estão cada vez mais interessados em tratamentos contendo ingredientes à base de plantas. Segundo o artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, define-se como medicamento à base de plantas, “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” (9). Na Farmácia Pereira & Barreto é costume os utentes procurarem produtos naturais para regulação do trânsito intestinal, melhoria da digestão e regulação do sono.

7.4.4. Produtos cosméticos e de higiene

A Farmácia Pereira & Barreto dispõe de uma gama de produtos de cosmética muito diversificada e completa.

Ora entende-se por produto cosmético, segundo o artigo 2.º do Decreto-Lei 189/2008 de 24 de Setembro, como sendo “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (17). Dentro dos produtos cosméticos estão incluídos os produtos para higiene corporal como também produtos de beleza.

Na Farmácia Pereira & Barreto estes produtos estão situados na área de atendimento ao público e acessíveis ao utente. Apresentam-se organizados em prateleiras por marcas, e pelo tipo de pele ou zona do corpo a que se destinam.

Durante o estágio tive oportunidade de ter uma pequena formação de produtos da gama *Eucerin*®, que me foi bastante útil e esclarecedora. Esta área, cada vez mais específica, exige um grande conhecimento e sabedoria por parte do profissional de saúde, tornando este tipo de formação muito importante e vantajosa para garantir o correto aconselhamento ao utente.

7.4.5. Produtos para alimentação especial e dietética

Consideram-se géneros alimentícios destinados a alimentação especial aqueles que “devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo”, segundo o n.º 1 do artigo 2.º do Decreto-Lei n.º74/2010, de 21 de junho (18).

A Farmácia Pereira & Barreto possui alguns produtos desta categoria, sendo que normalmente são indicados nas seguintes situações: nas quais é necessário um maior aporte calórico e nutricional, quando existe dificuldade na deglutição e mastigação ou em determinadas patologias.

Para além destes, a Farmácia Pereira & Barreto também possui produtos dietéticos de uso pediátrico. Nestes incluem-se as farinhas lácteas, os boiões de fruta e ainda leites em pó para bebé. Os leites estão normalmente distinguidos de acordo com a idade para a qual são indicados e de acordo com as necessidades que o bebé apresenta.

8. Outros serviços prestados

8.1. Medição de parâmetros e serviços de enfermagem

A medição de parâmetros bioquímicos tais como, a glicemia e o colesterol total, e a medição da pressão arterial, são bastante importantes, uma vez que permitem avaliar o estado de saúde do doente como também efetuar o seu seguimento e monitorização dos (1).

Na Farmácia Pereira & Barreto tive oportunidade de realizar várias medições destes parâmetros, sendo que a medição da pressão arterial foi a mais pedida pelo utente. Quando me era solicitada, encaminhava o utente para a zona de atendimento personalizado, pedia-lhe para se sentar e aguardar 5 minutos. Tive em atenção em questionar ao utente se fumou ou bebeu café nos 30 minutos anteriores, e procurava saber como costumavam ser os seus valores de pressão arterial. Seguidamente efetuava a medição, recorrendo a um medidor de pressão arterial automático. Após obter os resultados, analisava e informava ao utente dos seus valores, facultando orientações e indicações caso não estivessem dentro dos valores de referência.

Para além da pressão arterial, também tive oportunidade de medir a glicemia capilar e o colesterol total. Tive sempre o cuidado de fazer a higiene das mãos e colocar luvas, e desinfetar o dedo do utente no qual se ia fazer a picada. Ligava o aparelho de medição e colocava a tira de teste correspondente ao parâmetro que pretendia medir. Com a ajuda de uma lanceta fazia uma pequena picada na extremidade do dedo e tentava obter uma amostra suficiente de sangue para a medição. De seguida colocava a amostra de sangue na tira, e enquanto aguardava para valor, limpava o dedo do utente com uma compressa. Depois de ler os resultados obtidos informava o utente e facultava orientações conforme fosse necessário. Como o meu estágio se realizou durante um período de temperaturas baixas, uma das dificuldades que senti na medição destes parâmetros foi conseguir obter uma amostra suficiente de sangue, uma vez que os utentes na sua maioria estavam com as mãos muito frias. Nestas situações antes de efetuar a medição, tentava sempre pedir ao utente para aquecer um pouco as mãos, a fim de facilitar o processo.

Para além da medição destes parâmetros, a Farmácia Pereira & Barreto também faz serviços de enfermagem, sendo estes da responsabilidade da enfermeira Laura Domingues. Os serviços mais frequentes foram a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de vacinação, administração de injetáveis e a realização de curativos.

8.2. Dispensa de medicação para lar de idosos

A Farmácia Pereira & Barreto também fornece medicação para o lar da Santa Casa da Misericórdia de Monção. Esta tarefa é efetuada de quatro em quatro meses, uma vez que é feita a rotatividade entre as quatro farmácias existentes no centro da vila. O lar envia as receitas dos utentes à farmácia, e esta é responsável pela cedência dos respetivos medicamentos. Na Farmácia Pereira & Barreto só um dos colaboradores está encarregue por esta função, sendo que dispensa as receitas e identifica cada caixa de medicamento com o nome do utente correspondente, a fim de se evitar enganos e de facilitar a distribuição no lar. Posteriormente, toda a medicação é colocada numa caixa devidamente identificada, e um funcionário da Santa Casa é responsável por ir levantar à farmácia.

Durante o meu período de estágio tive oportunidade de observar todo este processo.

8.3. Comparticipação municipal de medicamentos

A Câmara Municipal de Monção na tentativa de minimizar situações de fragilidade social, atribui anualmente uma comparticipação municipal, que visa ajudar pessoas idosas que possuam baixo rendimento e que tenham elevados encargos financeiros associados à aquisição de medicamentos. Esta comparticipação corresponde à comparticipação de 75% do encargo do utente, na compra de medicamentos mediante receita médica do SNS (19). Sendo assim, a câmara atribui um cartão com um saldo de 160 euros a cada beneficiário, desde que comprovada a sua carência económica, sendo que tem a validade de um ano.

A Farmácia Pereira & Barreto, assim como as restantes farmácias do concelho, aderiu a este projeto solidário, permitindo que os seus utentes possam usufruir da comparticipação, desde que apresentem o cartão e as receitas médicas.

O profissional de saúde valida a receita e dispensa a medicação normalmente, introduzindo manualmente no programa a comparticipação correspondente, que será a comparticipação do regime geral ou regime especial que o utente usufrua mais a comparticipação da Câmara. Assim, no final do atendimento são impressos: o recibo que é destinada ao utente, e um documento de faturação destinado à farmácia. Este documento é afixado a uma folha de papel branca, carimbada e assinada pelo profissional de saúde e assinada também pelo utente. Para além disto, o profissional de saúde deve manter atualizado o registo da conta corrente dos beneficiários, através do portal informático disponível para o efeito, descontando no cartão o valor de comparticipação municipal que o utente utilizou (19). Encontra-se no anexo 2, um exemplo do documento de faturação, estando assinalado o valor da comparticipação municipal que deve ser descontado no cartão do beneficiário.

Até ao dia 8 de cada mês após a aquisição dos medicamentos pelos beneficiários, a farmácia tem de enviar à câmara, um documento comprovativo de todos os montantes a pagar a título de participação em medicamentos, a fim de regularizar a situação e ser reembolsada (19).

8.4. Preparação de medicamentos

Como anteriormente referido, a Farmácia Pereira & Barreto não realiza a preparação de medicamentos manipulados, uma vez que este tipo de medicação raramente é solicitada pelos utentes. Desta forma, não é rentável à farmácia, a aquisição de matérias-primas e outros produtos necessários à manipulação, uma vez que pode ocorrer a expiração do prazo de validade antes do escoamento total do reagente.

Por outro lado, as preparações extemporâneas são prática corrente no dia-a-dia de uma farmácia. Este tipo de preparações, devido à instabilidade que apresentam após a reconstituição, exigem que a preparação seja feita antes da utilização do medicamento e aquando da cedência ao utente. Como exemplo, encontram-se as suspensões de antibióticos, destinados principalmente à utilização em população pediátrica.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de observar e ainda preparar este tipo de medicação. Inicialmente, é feita a agitação do frasco que contém o medicamento, para que o pó se solte completamente das paredes do recipiente. De seguida, adiciona-se metade do volume total de água e agita-se de forma vigorosa, a fim de garantir a máxima dispersão do pó. Por fim, perfaz-se com a restante água, até à marca de enchimento que consta no respetivo frasco, e agita-se novamente para garantir a correta homogeneização da formulação. No momento da cedência ao utente, deve-se fornecer informações relativas ao modo de conservação e alertar para a agitação do medicamento antes de cada administração.

9. Valormed

Os resíduos dos medicamentos ou outros produtos de saúde tem um impacto muito grande no ambiente e na saúde pública quando não são geridos de forma correta. Para contrariar esta situação e prevenir a poluição, existe uma sociedade sem fins lucrativos, responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, denominada Valormed. A Valormed foi criada em 1999, com o objetivo de organizar e integrar as diversas operações relacionadas com a gestão dos resíduos gerados pelo setor farmacêutico, reunindo os principais agentes do circuito do medicamento: a indústria farmacêutica, os distribuidores farmacêuticos e a farmácia comunitária (20).

Uma vez que a farmácia comunitária constitui um local de recolha deste tipo de resíduos, é muito importante a colaboração da mesma na divulgação e sensibilização da população, para a obtenção de uma maior adesão e uma melhor gestão (13).

A Farmácia Pereira & Barreto aderiu à Valormed, e permite que os seus utentes possam usufruir deste sistema e contribuir eles próprios para a saúde de todos. Assim sendo, é feita a recolha de medicamentos que os utentes já não precisam ou que estejam fora de prazo, de embalagens e material envolvido no acondicionamento (cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, blisters, ampolas e bisnagas) e de material usado para facilitar a administração de medicamentos (colheres, copos, seringas doseadoras, conta-gotas e cânulas) (20). Estes resíduos são colocados em contentores de cartão específicos, identificados com o logotipo da Valormed, que vêm acompanhados de três fichas (ficha da farmácia, do contentor e do armazenista). Assim que o contentor se apresenta cheio ou assim que atinja a carga máxima admissível, este é fechado e verifica-se se encontra em bom estado de conservação. De seguida, são preenchidas as fichas com o nome da farmácia, o código da Associação Nacional de Farmácias (ANF), peso do contentor e assinatura do colaborador, para posteriormente serem recolhidos pelos armazenistas, os quais devem preencher com a data e respetiva rúbrica. Relativamente à ficha da farmácia, esta é arquivada na farmácia durante dois anos (13).

Durante o meu período de estágio participei na recolha destes resíduos e observei uma grande aderência à Valormed por parte da população monçanense, o que me deixou bastante satisfeita e orgulhosa.

10. Farmacovigilância

A farmacovigilância é um “conjunto de atividades direcionadas para a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou outros problemas de segurança relacionados com o medicamento, que visa melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da saúde pública” (21).

Pode participar na farmacovigilância, qualquer profissional de saúde ou qualquer cidadão (seja o utente ou familiar do utente) desde que suspeite de uma Reação Adversa a um Medicamento (RAM), notificando-a através do portal RAM ou preenchendo o formulário de notificação através do *site* da Infarmed. A notificação é muito importante quer para detetar novas reações adversas como para quantificar e avaliar reações adversas já descritas. As notificações serão depois avaliadas pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), responsável pela monitorização da segurança dos medicamentos, que depois analisa e avalia se é necessário implementar medidas de segurança (21).

O farmacêutico no exercício da sua atividade deve notificar com a maior brevidade possível a suspeita de uma reação adversa, que possa estar relacionada com o uso de um medicamento, e deve obter a máxima informação possível, especialmente: a descrição da reação adversa; duração, gravidade e evolução; relação dos sinais e sintomas com o medicamento; data de início e suspensão do medicamento; lote; via de administração e indicações; outros medicamentos que o utente tome concomitantemente; entre outros (1).

Na Farmácia Pereira & Barreto, durante o meu período de estágio, não presenciei nenhuma notificação de reação adversa.

11. Gestão e contabilidade da farmácia

Uma das competências do diretor técnico é a gestão e a contabilidade da farmácia. Esta gestão engloba a gestão dos recursos humanos e materiais e a gestão financeira. Na Farmácia Pereira & Barreto o Dr. Nuno é o responsável por toda a gestão, sendo que a contabilidade é feita por um contabilista designado para o efeito.

11.1. Faturação e conferência do receituário

As receitas materializadas e manuais apesar de serem cada vez menos frequentes, comparadas com as receitas desmaterializadas, tem de ser conferidas para posteriormente serem enviadas às entidades correspondentes e a farmácia ser reembolsada com o valor das participações.

A conferência do receituário é uma tarefa que começa no ato do atendimento ao utente. O profissional de saúde antes de dispensar a medicação deve verificar se todos os elementos obrigatórios estão presentes, a fim de validar a receita e de proceder à sua dispensa. Posteriormente, deve ser impresso no verso da receita o documento de faturação, e deve estar carimbada e assinada pelo profissional de saúde, sendo que também deve constar a assinatura do utente.

Após o atendimento, na Farmácia Pereira & Barreto, as receitas são colocadas num cesto específico, para posteriormente serem conferidas. Durante o dia, as receitas são retiradas dos cestos e organizadas por lote e por ordem numérica. Cada lote corresponde a uma entidade de participação e pode ir até 30 receitas (22).

Seguidamente, cada receita é conferida novamente tendo em atenção todos os elementos necessários à sua validação, como também deve ser verificado se a receita foi dispensada dentro da validade, se os medicamentos dispensados correspondem aos que constam na receita, se o organismo registado está de acordo com o da receita, se apresenta assinatura do

profissional de saúde responsável pela venda assim como o carimbo da farmácia, e se o utente assinou. Se for detetada alguma anomalia numa receita, esta deve ser separada das restantes e deve-se retificar se possível com o doente, médico ou organismo, conforme o caso. No caso de estar tudo concordante é impresso o verbete de identificação do lote, e no último dia de cada mês procede-se ao seu fecho, a fim de se iniciar os lotes do mês seguinte.

Até ao dia 10 do mês seguinte ao da aquisição dos medicamentos, o receituário é enviado às entidades competentes (22), sendo que as receitas referentes ao SNS são enviadas por correio para o Centro de Conferência de Faturação (CCF) e as receitas correspondentes aos outros organismos de comparticipação são enviadas à ANF. Esta última é responsável por distribuir o receituário às entidades correspondentes. Após a análise do receituário pelas entidades, e caso esteja tudo conforme, a farmácia é reembolsada com o valor das comparticipações.

12. Qualidade dos serviços farmacêuticos

A farmácia comunitária é um estabelecimento de saúde cuja prioridade, a par da dispensa de medicamentos, é a satisfação dos clientes. No entanto, para que a farmácia tenha uma boa imagem e uma boa interação com os utentes, esta deve proporcionar um serviço de máxima qualidade e que suprima as necessidades da população. Para isso, existe o sistema de gestão de qualidade na qual o diretor técnico é responsável pelo seu estabelecimento, documentação, implementação, manutenção e melhoria contínua do mesmo (1).

A Farmácia Pereira & Barreto, na tentativa de melhorar a sua gestão e rentabilidade associou-se à comunidade Glintt. A Glintt é uma empresa de consultoria que se baseou na metodologia *Kaizen* (*The Kaizen Institute*) com a missão de crescer vendas, aumentar a rentabilidade e racionalizar investimentos, implementando culturas de melhoria contínua (23) (24). Deste modo, esta equipa ajuda a melhorar a gestão da farmácia, incidindo na otimização dos vários processos integrados na rotina diária da mesma através de uma fase de diagnóstico e de um projeto de melhoria. Dedicou-se à análise da eficiência operacional, gestão económica/financeira, gestão de recursos humanos e gestão comercial e de marketing, a fim de obter um retorno de investimento e uma gestão saudável deste estabelecimento (23).

A Farmácia Pereira & Barreto, durante o meu período de estágio, encontrava-se na fase de diagnóstico. Nesta primeira fase a equipa da Glintt implementou na farmácia o quadro *Kaizen*. Este quadro é bastante completo, integrando vários mapas para uma melhor organização e comunicação da equipa profissional da farmácia, entre os quais: mapa de tarefas; mapa de horário/férias e de folgas; mapa de presenças; área de comunicação; quadro de campanhas e de montras em vigor; indicadores de validades, de produtos sem consumo e de vendas; sugestão de melhorias e o quadro PDCA (*Plan, Do, Check, Act*). Este último corresponde às etapas necessárias para garantir a melhoria contínua, desde traçar objetivos e planear (*Plan*), fazer e

concretizar (*Do*), verificar e avaliar o que foi feito (*Check*) e, por último, agir e melhorar (*Act*). No anexo 3 encontram-se algumas imagens relativas ao quadro *Kaizen*, implementado na Farmácia Pereira & Barreto.

Durante o estágio realizado tive a oportunidade de presenciar o trabalho deste serviço de consultoria que visitou várias vezes a farmácia reunindo-se com os colaboradores para propor algumas alterações, detetar algumas anomalias e tentar solucioná-las. Entre as alterações propostas foi sugerido, por exemplo, alterar a disposição da farmácia e alterar o programa de SPharm para Sifarma. No entanto, todas as modificações tem de ser avaliadas pela direção técnica, uma vez que exigem um grande investimento por parte da farmácia, apesar de todo o investimento ter retorno *a posteriori*.

A Farmácia Pereira & Barreto também preza pela formação de todos os seus colaboradores, uma vez que sempre que um novo produto é comercializado na farmácia, os profissionais de saúde assistem a uma pequena formação. Estas formações fornecem aos colaboradores mais conhecimento acerca do produto, a fim de o puderem indicar de forma segura e eficaz. Durante o meu período de estágio, presenciei várias formações nomeadamente de produtos da gama *Curaprox*®, *Panadol Gripus*® e *Vibrocil*®.

13. Conclusão

A farmácia comunitária é um espaço de saúde que tem uma grande influência na vida dos utentes, que depositam uma grande confiança nos profissionais de saúde que se apresentam atrás do balcão de atendimento. Desta forma, o farmacêutico, como especialista do medicamento, deve conseguir responder às situações que lhe aparecem e deve estar constantemente atualizado, a fim de garantir que o utente recebe um tratamento de elevada qualidade, eficácia e segurança.

Para mim, o estágio curricular em farmácia comunitária foi bastante importante e produtivo, na medida em que me permitiu consolidar o conhecimento adquirido durante o percurso académico e forneceu-me a prática e experiência do mundo real.

Tive a oportunidade de participar em todas as fases do circuito do medicamento e perceber que, apesar de algumas funções não serem tão perceptíveis para o público em geral, estabelecem um papel crucial no funcionamento e na qualidade do serviço prestado. Durante o atendimento ao público percebi que cada atendimento é único e específico para o utente em questão, e que é muito importante saber mais acerca do estado de saúde do utente, a fim de assegurarmos que recebe o tratamento adequado. O farmacêutico estabelece assim um pilar na promoção da saúde e no uso racional do medicamento.

Todos os profissionais da equipa Farmácia Pereira & Barreto são excelentes e competentes no exercício das suas funções. Durante o meu período de estágio tive o prazer de trabalhar e aprender com cada um dos colaboradores, que se mostraram sempre muito atenciosos e disponíveis para me poder ajudar. A Farmácia Pereira & Barreto desempenhou um papel muito importante na minha formação e contribui, desta forma, para o meu crescimento pessoal e profissional.

14. Referências bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), 3ª edição, Conselho Nacional da Qualidade, 2009.
2. Portaria n.º 277/2012, de 12 de Setembro, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED-Gabinete Jurídico e Contencioso, 2012.
3. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED-Gabinete Jurídico e Contencioso, 2014.
4. Deliberação n.º 1500/2004 de 7 de Dezembro, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED-Gabinete Jurídico e Contencioso, 2004.
5. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED-Gabinete Jurídico e Contencioso, 2007.
6. SoftReis, Disponível em http://www.softreis.pt/wp/?page_id=1811. Acedido a 23 de outubro de 2017.
7. Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200, INFARMED, 2015.
8. Prista LN, Alves AC, Morgado R, Lobo JS. Tecnologia Farmacêutica - Volume I, 8ª edição, Fundação Calouste GulBenkian, 2011;10.
9. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED-Gabinete Jurídico e Contencioso, 2006.
10. Portaria n.º 224/2015, de 27 de Julho, Diário da República, 1.ª série, N.º 144, 27 de julho de 2015.
11. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, Infarmed, Ministério da saúde, ACSS, 2015; Disponível em http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa_20151029.pdf/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfef790. Acedido a 20 de novembro de 2017.
12. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED-Gabinete Jurídico e Contencioso, 2004.
13. Manual de Procedimentos da Farmácia Comunitária. Valormed, 2015; Disponível em <http://www.valormed.pt/paginas/10/qualidade-e-ambiente>. Acedido a 5 de dezembro de 2017.
14. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro, Diário da República, 1.ª série, N.º 209, 28 de Outubro de 2009.

15. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED-Gabinete Jurídico e Contencioso, 2009.
16. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, Diário da República, 1.ª série, N.º 147, 28 de junho de 2003.
17. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED-Gabinete Jurídico e Contencioso, 2008.
18. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, Diário da República, 1.ª série, N.º 118, 21 de junho de 2010.
19. Regulamento de Comparticipação Municipal em Medicamentos, Município de Monção, 2015; Disponível em http://www.cm-moncao.pt/portal/page/moncao/portal_municipal/social/COMPARTICIPA%C7%C3O%20MEDICAMENTOS; Acedido a 5 de novembro de 2017.
20. Valormed; Disponível em <http://www.valormed.pt>; Acedido a 5 de dezembro de 2017.
21. INFARMED; Disponível em http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia; Acedido a 18 de dezembro de 2017.
22. ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde IP. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de faturas do SNS. junho de 2017. Disponível em <https://www.ccf.min-saude.pt/portal/page/portal/publico/DownloadPublicacoes/ManuaisdeRelacionamento>; Acedido a 8 de novembro de 2017.
23. Glintt; Disponível em www.glintt.com. Acedido a 17 de dezembro de 2017.
24. Kaizen Institute; Disponível em <https://pt.kaizen.com>; Acedido a 17 de dezembro de 2017.

Capítulo 2 - Desenvolvimento de nanoemulsões termorreversíveis para administração nasal de fenitoína.

1. Introdução

A fenitoína é um fármaco antiepilético usado no controlo da epilepsia, nomeadamente no tratamento de crises parciais e do tipo tónico-clónicas generalizadas (1). Encontra-se disponível em formulações para administração oral e intravenosa, sendo que esta última é utilizada como tratamento de segunda linha para o controlo do Estado de Mal Epilético (2,3).

Por sua vez, tanto a administração oral como a intravenosa possuem algumas desvantagens. Após a administração oral de fenitoína, esta apresenta uma absorção errática e a concentração plasmática máxima apenas é atingida dentro de 3 - 12 horas após a sua ingestão, para além de que existe uma grande variabilidade inter-individual (4,5). Além disso, a fenitoína é um fármaco que apresenta uma janela terapêutica estreita (10 - 20 µg/mL), associada a uma cinética de eliminação saturável, e quando a dose deste fármaco se encontra acima do intervalo terapêutico podem ocorrer sinais de toxicidade no Sistema Nervoso Central (SNC) (5,6). Por outro lado, a administração intravenosa de fenitoína, apesar de apresentar um início de ação mais rápido, a infusão deverá ser feita de forma lenta, a fim de se evitar alguns efeitos secundários, como por exemplo hipotensão e arritmias cardíacas(1,7). Adicionalmente, ainda podem surgir alguns problemas, como reações no local da infusão e tromboflebitides (7,8). Esta via constitui um processo invasivo e requer que a administração seja feita por profissionais de saúde habilitados (3,7), constituindo uma limitação em situações de emergência. Desta forma, torna-se interessante a procura de uma via alternativa para a entrega de fenitoína, que possa contribuir para a diminuição de algumas destas desvantagens.

Desta forma, a administração intranasal de fármacos tem vindo a despertar, ao longo dos anos, cada vez mais interesse por parte dos investigadores como uma via alternativa para o tratamento de doenças neurológicas, incluindo a epilepsia (9-11). Esta administração, como é realizada a partir da cavidade nasal, permite que a substância terapêutica consiga aceder, através dos nervos trigeminal e olfativo, diretamente ao SNC, contornando assim a barreira hemato-encefálica (12,13). Desta forma, será possível a administração de uma menor dose de substância, existindo uma menor exposição sistémica ao fármaco, traduzindo-se numa diminuição dos efeitos secundários e da toxicidade. Através desta via ainda é evitado o trato gastrointestinal e o metabolismo hepático de primeira passagem, o que não acontece quando a administração é feita por via oral (11,14). A administração intranasal proporciona ainda um

início de ação terapêutica rápido, o que se torna útil em situações patológicas que carecem de alguma emergência como o caso do Estado de Mal Epilético, para além de que é um método não invasivo, não doloroso e de fácil administração (14,15). Devido às vantagens e benefícios que esta via apresenta, constitui uma opção bastante apelativa para a aplicação de agentes neuroterapêuticos, como a fenitoína.

No entanto, para a obtenção de uma formulação destinada a ser administrada pela via intranasal, é necessário ter em conta alguns aspetos que podem influenciar a sua viabilidade e eficácia, tais como as propriedades físico-químicas do fármaco e a anatomia e fisiologia da cavidade nasal (16). A fenitoína é um fármaco que possui baixa solubilidade em água, o que dificulta a sua incorporação em formulações aquosas (5,17). Para além disso, é uma molécula pouco potente a nível farmacológico, sendo necessária uma elevada dose para surgir efeito terapêutico (por via intravenosa, uma dose contém 250 mg de fenitoína sódica) (2). Por outro lado, as enzimas de degradação, a *clearance* mucociliar, assim como o volume limitado, são algumas das limitações existentes ao nível da cavidade nasal. As enzimas hidrolíticas fazem parte dos mecanismos de defesa contra organismos estranhos, e podem metabolizar o fármaco após a administração nasal e afetar a sua absorção (16). A utilização de pró-fármacos, ou a encapsulação do fármaco em nanopartículas, são algumas abordagens que parecem ser eficazes na estabilização do fármaco, aumentando a resistência à degradação metabólica (13,16). O movimento mucociliar, outro mecanismo de defesa, impede que a formulação fique retida na cavidade nasal, afetando assim a sua absorção para o SNC (13). A adição de certos excipientes à formulação, como agentes mucoadesivos e substâncias gelificantes ou substâncias que aumentem a viscosidade da preparação, permitem aumentar o tempo de contacto entre a mucosa e a formulação, proporcionando assim uma maior absorção de fármaco (10). O volume reduzido da cavidade nasal constitui uma característica muito importante para a administração de fármacos através desta via. A fim de garantir que uma dose suficiente de substância ativa é disponibilizada, a formulação deve ser concentrada, o que se traduz num problema para fármacos hidrofóbicos e pouco potentes, como é o caso da fenitoína. Como forma de ultrapassar esta limitação, podem ser adicionados à formulação surfactantes e co-solventes a fim de se aumentar a sua solubilidade, podem também usar-se (nano)emulsões ou nanopartículas, como também se pode recorrer a pró-fármacos hidrossolúveis (16).

A fosfenitoína de sódio é um pró-fármaco da fenitoína e apresenta uma maior solubilidade aquosa (12). Desta forma, torna-se interessante a sua utilização, permitindo aumentar a concentração de fenitoína total na formulação (18), ultrapassando-se o problema da concentração de fármaco e do baixo volume da cavidade nasal. Assim sendo, para a preparação de uma formulação intranasal, estas abordagens devem ser tidas em atenção, e a combinação de várias estratégias podem contribuir para uma melhor eficácia desta via de administração.

O desenvolvimento de uma nanoemulsão termorreversível contendo fenitoína para administração nasal poderá ser útil na medida em que este tipo de formulação, para além de

proteger o fármaco da degradação enzimática, também permite a incorporação do seu pró-fármaco (18,19). A adição de um excipiente gelificante vai contribuir para que a formulação fique retida mais tempo na cavidade nasal e desta forma contrariar a *clearance* mucociliar (10).

Com este trabalho experimental pretendeu-se obter uma nanoemulsão de fenitoína, com capacidade para gelificar à temperatura fisiológica da cavidade nasal, e estudar o impacto de vários fatores nas propriedades reológicas da formulação. O trabalho teve lugar no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, de março de 2017 a julho de 2017. Durante esse período houve também a oportunidade de divulgação de alguns resultados, em formato de *póster*, no *XII Annual CiCS-UBI Symposium* (Anexo 4).

As secções que se seguem tentam explicar alguns conceitos relativamente aos geles termorreversíveis, às nanoemulsões e a uma formulação desenvolvida anteriormente, para um melhor entendimento do trabalho aqui apresentado.

1.1. Gel termorreversível

Como anteriormente descrito, para a obtenção de uma formulação destinada a ser administrada por via intranasal, é necessário ter em conta algumas características, relativas à anatomia e fisiologia da cavidade nasal.

O movimento mucociliar é um dos fatores que interfere na extensão da absorção do fármaco para o SNC (16). Este movimento, que combina a ação do muco e dos cílios existentes na cavidade nasal, constitui um mecanismo de defesa do organismo contra a inalação de partículas estranhas para o sistema respiratório (20). Após a aplicação de uma formulação na cavidade nasal, esta tende a ser eliminada por este mecanismo, para o trato gastrointestinal através da nasofaringe, o que faz com que menos fármaco esteja disponível no local de absorção (16,20). A adição de substâncias mucoadesivas e/ou agentes gelificantes à formulação vão aumentar o tempo de residência do fármaco na cavidade nasal, por diminuição da *clearance* mucociliar, e assim aumentar a sua biodisponibilidade (10,20).

Têm sido utilizados sistemas de gelificação *in situ* como forma de aumentar o tempo de contacto entre a formulação e a mucosa nasal. Dentro destes sistemas encontram-se os geles termorreversíveis (20). A sua utilidade para administração nasal dá-se na medida em que este gel à temperatura ambiente encontra-se no estado líquido, o que facilita a sua administração e manipulação. Por sua vez, quando entra em contacto com a temperatura fisiológica, ocorre a gelificação da preparação, permitindo assim um maior tempo de retenção na cavidade nasal (10,20,21).

O Pluronic é um co-polímero em bloco anfifílico que possui características gelificantes por ação da temperatura, a determinadas concentrações (22). Este polímero é constituído por três blocos: um bloco central com características hidrofóbicas (de polioxipropileno) e dois blocos laterais com características hidrofílicas (de polioxietileno) (23). Quando se dá a subida de temperatura, ocorre a desidratação das cadeias laterais, resultando no aumento do número de estruturas micelares, ocorrendo a gelificação da preparação aquosa (24). Este polímero têm sido utilizado em algumas formulações para administração intranasal de fármacos, incluindo antiepiléticos. Serralheiro et al. (2014, 2015) utilizaram o Pluronic nas suas formulações de Carbamazepina e Lamotrigina, como agente gelificante, e o Carbopol, um polímero mucoadesivo, como forma de aumentar o tempo de residência do fármaco no local de absorção (9,11).

1.2. Nanoemulsões

Uma emulsão é um sistema heterogéneo que se caracteriza pela mistura de dois líquidos imiscíveis (água e óleo), na qual um dos líquidos se encontra dividido sob a forma de pequenas gotículas no seio de outro. Desta forma, coexistem duas fases na emulsão, a fase dispersa (ou interna) que corresponde ao líquido dividido, e a fase dispersante (ou externa). Dependendo do líquido que constitui cada fase, podemos ter dois tipos de emulsão, uma emulsão O/A, quando o óleo corresponde à fase dispersa e a água à fase dispersante, e uma emulsão A/O, quando o inverso acontece (25,26).

No entanto, para que ocorra a formação de uma emulsão é geralmente necessário fornecer alguma energia ao sistema, que pode ser sob a forma de agitação, para que o líquido da fase interna se divida em pequenos glóbulos e se mantenha disperso. Como as emulsões são sistemas termodinamicamente instáveis, assim que cessa a agitação, as gotículas da fase dispersa tendem a unir-se, a fim de diminuir a área de superfície de contacto entre as duas fases e consequentemente voltar ao estado de energia livre inicial (25-27).

Para facilitar a dispersão da fase interna na externa, evitar a separação das fases e aumentar o tempo de estabilidade da emulsão, é adicionado ao sistema um terceiro elemento, o agente emulsivo (surfactante ou tensoativo) (25). Este é responsável por formar uma película que se encontra adsorvida à superfície das duas fases, que vai retardar a coalescência das gotículas da fase interna e permitir que o sistema se mantenha disperso durante mais tempo (26). A escolha do agente emulsivo vai depender do seu grau de afinidade para a fase oleosa ou para a fase aquosa, sendo que o líquido no qual ele for mais solúvel corresponderá à fase contínua da emulsão (25-27). Os agentes emulsivos encontram-se classificados numa escala numérica denominada por Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (EHL), cujo valor aumenta à medida que o emulgente se torna mais hidrófilo. Desta forma, quando se pretende obter uma emulsão do tipo

A/O deve-se escolher um agente emulsivo cujo valor de EHL se encontre entre 3 a 9. No caso de se pretender uma emulsão O/A, então o EHL do agente emulsivo deverá estar entre 8 a 16 (26).

Apesar da utilização destas substâncias na emulsão, passado algum tempo após a sua preparação poderão ocorrer alguns fenómenos de instabilidade, nomeadamente os seguintes: floculação, formação de creme, coalescência e maturação ou envelhecimento de Ostwald. No entanto algumas destas alterações, como a floculação e a formação de creme, são processos reversíveis, que através de uma simples agitação é possível restaurar a aparência inicial da emulsão. Já os outros fenómenos quando acontecem são irreversíveis, não permitindo desta forma a reconstituição da mesma (26,28).

Ora as nanoemulsões são um tipo de emulsão que se caracteriza por um tamanho da gotícula da fase dispersa muito reduzido, geralmente entre os 20 e os 200 nm (29-31). Estes sistemas, apesar de não serem termodinamicamente estáveis, apresentam uma cinética de desestabilização muito lenta, o que lhes confere uma maior resistência aos fenómenos de alteração, nomeadamente à floculação, formação de creme e coalescência (30-32). A sua aplicação para administração de fármacos por via intranasal parece ser uma opção atrativa devido ao tamanho reduzido que a gotícula apresenta, o que proporciona uma maior área de superfície de absorção e um aumento da permeabilidade através da mucosa nasal (19,33). Para além disso, este sistema permite que o fármaco esteja protegido dos mecanismos de degradação químicos e biológicos, o que também pode contribuir para o aumento da biodisponibilidade do fármaco no SNC (19).

No caso de fármacos hidrofóbicos que apresentam baixa solubilidade aquosa, como é o caso da fenitoína (12), a obtenção de uma nanoemulsão do tipo O/A é útil, na medida em que permite incorporar a substância ativa nas gotículas da fase oleosa. Para além disso, pode-se ainda utilizar o seu pró-fármaco e dissolvê-lo na fase aquosa da nanoemulsão, a fim de se aumentar a concentração de fármaco na formulação e contornar o pequeno volume da cavidade nasal (16,18).

As nanoemulsões permitem também a incorporação de agentes mucoadesivos e de substâncias gelificantes (33). Foram realizados estudos de nanoemulsões mucoadesivas contendo fármacos com ação no SNC como o caso da Olanzapina e Respidona (fármacos utilizados no tratamento da esquizofrenia), e o Zolmatriptano (utilizado para o tratamento enxaqueca) em que foi demonstrada uma entrega eficiente do fármaco ao cérebro, tornando promissor este sistema de formulação por via nasal (19,33,34). A incorporação dos polímeros, acima mencionados, na fase aquosa da nanoemulsão, capaz de aumentar a viscosidade e transformar-se em gel à temperatura fisiológica, pode ser uma opção para contrariar a *clearance* mucociliar e melhorar a biodisponibilidade da fenitoína.

Desta forma, torna-se interessante o estudo e desenvolvimento de uma nanoemulsão termorreversível de fenitoína, atualmente inexistente, devido às possíveis vantagens que esta formulação pode vir a apresentar.

1.3. Trabalho prévio

Para o desenvolvimento deste trabalho experimental teve-se por base um trabalho anterior, cujo foco também incidiu no desenvolvimento de nanoemulsões de fenitoína para administração nasal. Assim, foram tidos em conta os resultados obtidos no trabalho desenvolvido por Diana Peixoto (18), que teve como objetivo geral a otimização da fase oleosa, a fim de conseguir uma maior solubilização da fenitoína e obter um tamanho de gotícula “nano”.

Nesse trabalho, a fase oleosa final (após otimização) continha cerca de 20 % (m/m) de óleo (Miglyol 812), 45 % (m/m) de surfactante hidrofílico (Tween 80), 34% (m/m) de co-solvente (Transcutol P) e 0,75% (m/m) de fenitoína. O óleo permitiu a solubilização da fenitoína, uma vez que esta molécula constitui um fármaco hidrofóbico, como anteriormente referido. A associação de uma elevada percentagem de surfactante hidrofílico possibilitou a utilização de um método de emulsificação espontânea, por adição faseada da fase externa à fase interna, levando à formação de uma nanoemulsão sem fornecer muita energia ao sistema. A adição de co-solvente contribuiu tanto para melhorar a solubilidade do fármaco como aumentar a estabilidade da emulsão. A emulsão que continha na sua constituição esta fase oleosa foi a que manteve durante mais tempo a fenitoína solubilizada, não se verificando a precipitação da mesma. Para além disso, o tamanho de gotícula obtido para esta emulsão encontrava-se muito próximo do limite de 200 nm e o índice de polidispersão foi relativamente baixo.

Apesar da otimização da fase oleosa, esta não permitiu uma dosagem de fenitoína suficiente, razão pela qual foi adicionado à fase aquosa o pro-fármaco fosfenitoína de sódio, a fim de se obter uma dosagem equivalente de fenitoína mais elevada. Esta estratégia foi considerada promissora para o desenvolvimento de uma nanoemulsão termorreversível de fenitoína.

2. Objetivo

Dando continuidade ao trabalho anterior descrito (18), onde foi otimizada a fase interna de uma nanoemulsão, o objetivo geral deste trabalho experimental foi otimizar a fase aquosa de uma nanoemulsão de fenitoína para administração intranasal, com capacidade de gelificar à temperatura fisiológica. Na Tabela 2.1 encontram-se os atributos a alcançar e a sua justificação.

Tabela 2.1 Perfil de atributos-alvo da nanoemulsão termorreversível de fenitoína.

Atributo	Alvo	Justificação
pH	6,5 - 7,5	O pH ideal para uma formulação destinada a ser administrada pela via nasal e que não provoque irritação nem dano à mucosa, deve-se encontrar entre 4,5 - 6,5 (13). Por outro lado um pH mais básico (pH de 6-11) contribui tanto para o aumento da viscosidade da formulação como para a sua bioadesividade (devido à presença do Carbopol) (22). Desta forma optou-se por alcançar um pH próximo da neutralidade.
Dosagem de fenitoína total	>> 1 mg/ml	À dose de 0,4 mg/Kg a fenitoína não foi quantificável em estudos farmacocinéticos (8). O objetivo é obter uma dose superior num volume máximo de 12 µl por murganho de 30 g, para estudos farmacocinéticos (0,4*0,03/0,012=1 mg/ml).
Temperatura de gelificação	25 - 30 °C	A temperatura de gelificação da formulação deve ser superior a 25 °C, para não gelificar à temperatura ambiente, e deve ser inferior a 30 °C, para garantir que a formulação se encontre gelificada à temperatura intranasal do murganho (32 - 35 °C) (9,21).
Tamanho médio de gotícula da fase interna	< ou ~ 230 nm	Pretende-se que a otimização da fase externa não altere significativamente o tamanho de gotícula obtido no trabalho anterior (18), pois um tamanho reduzido confere uma maior estabilidade cinética e contribui para um aumento da permeabilidade através da mucosa nasal (29,31).
Índice de polidispersão	< ou ~ 0,312	De igual modo, espera-se que a otimização da fase aquosa também não altere o índice de polidispersão obtido no trabalho anterior (18). Um baixo índice de polidispersão indica uma uniformidade do tamanho de gotícula da fase interna, que confere uma maior estabilidade à preparação (30).
Tonicidade	Isotónica ou ligeiramente hipertónica	Soluções isotónicas são geralmente usadas para administração nasal (35). Apesar de soluções fortemente hipertónicas serem desaconselhadas, a hipertonidade da formulação favorece a permeação de fármaco através da mucosa nasal (13,16). Em estudos de farmacocinética de prova de conceito, com sacrifício dos animais, este aspeto ainda assim é de menor importância.

Mais especificamente, foi objetivo deste trabalho determinar a concentração ideal do polímero termorreversível, e avaliar a influência da emulsificação e do fármaco na viscosidade e temperatura de gelificação, esperando não prejudicar as características de osmolalidade e dispersão de tamanho das preparações. A concentração de fenitoína total presente na formulação foi projetada para estudos farmacocinéticos futuros e não para concentrações terapêuticas. Numa fase final do trabalho, pretendeu-se averiguar se as características de viscosidade e gelificação da nanoemulsão eram adequadas à administração *in vivo* por instilação em murganhos.

3. Materiais e Métodos

3.1. Matérias-primas

Neste trabalho experimental foram utilizadas várias matérias-primas no desenvolvimento das emulsões termorreversíveis. Na fase aquosa da emulsão foram incluídas as seguintes: água ultra-pura, obtida por um sistema de purificação Milli-Q® da Milli-Pore (Billerica, Massachusetts, Estados Unidos da América); poloxâmico 407 (Pluronic® F-127, ref. P2443) adquirido à Sigma-Aldrich (Alemanha); e carbómero, nomeadamente o Carbopol 971P (ref. CBP1052) que foi gentilmente cedido pela Lubrizol (Bélgica). Na fase oleosa incorporou-se um triglicérido de cadeia média (Migylol 812), o polissorbatos 80 (Tween 80) e o éter monoetílico de dietilenoglicol (Transcutol P), comprados à Acofarma® (Barcelona, Espanha). Relativamente aos fármacos, a fosfenitoína de sódio (> 99%) foi oferecida pela JPN Pharma (Mumbai, Índia), e a Fenitoína ácida (5,5-difenil-hidantoína, > 99%) foi adquirida à Acrós Organics (Geel, Bélgica).

3.2. Preparação dos geles termorreversíveis e medição de pH

A preparação do gel termorreversível baseou-se no trabalho desenvolvido por Serralheiro et al. (11), variando a concentração de Pluronic F-127, mantendo-se constante a concentração de Carbopol a 0,2% (m/m). Relativamente à água utilizada, apesar de esta ser ultra-pura, antes da sua incorporação na preparação foi realizada uma filtração adicional, a fim de garantir a ausência de partículas indesejáveis que pudessem interferir de forma negativa na formulação e prejudicassem a determinação do tamanho de gotícula em estudos posteriores. Todas as matérias-primas utilizadas foram pesadas em balança de precisão (0,001 g), a fim de se obter a percentagem mássica desejada.

Foram preparados quatro geles sem adição de fármaco nos ensaios iniciais, com sucessivas otimizações do método de preparação, e um outro nos ensaios finais, cujas composições e valores de pH final são apresentados na Tabela 2.2.

Tabela 2.2 Composição quantitativa final dos geles termorreversíveis, sem adição de fármaco, obtidos por diferentes métodos nos ensaios realizados e respetivos valores de pH.

Método	Geles termorreversíveis	% (m/m) de Pluronic	% (m/m) de Carbopol	pH Final
1	GT(P<18%)	-17,9	-0,18	7,02
	GT(P≈16%)	-16,1	-0,18	7,23
2	GT(P=15%)	14,97	0,20	7,00
3	GT(P=18%)	17,98	0,20	6,66
	GT(P=17%) *	17,04	0,20	6,66

GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; % (m/m) - Percentagem em massa; * Gel termorreversível preparado no ensaio piloto *in vivo*.

No método 1 começou-se por dissolver o Pluronic na água, seguida de agitação magnética à temperatura ambiente. Para a dissolução completa deste polímero, a preparação foi deixada na câmara frigorífica sob agitação de rolos durante um período mínimo de 24 h. De seguida adicionou-se o Carbopol à preparação anterior, e procedeu-se da mesma forma para a sua dissolução. Por fim efetuou-se o acerto de pH, na câmara frigorífica, para valores entre 6,5 e 7,5.

No método 2 procedeu-se da mesma forma que o método anterior, no entanto em vez de se adicionar logo no início a massa total de água, apenas se adicionou uma proporção, e de seguida dissolveram-se os reagentes pela mesma ordem e pelo mesmo método de dissolução. Posteriormente efetuou-se o acerto de pH, à temperatura ambiente. Antes da remoção do eletrodo do gel, a solução foi colocada num copo com gelo, a fim de o fluidificar e de uma menor massa ficar retida no eletrodo. Por fim perpez-se com água até à massa final de solução pretendida.

No método 3, o qual se considerou como o método final, começou-se por dispersar o Carbopol numa proporção de água (não equivalente à massa total de água no gel), seguida de agitação magnética à temperatura ambiente. Para uma melhor dispersão deste polímero, deixou-se o preparado na câmara frigorífica, num agitador de rolos, durante um período mínimo de 24 h. Após a dispersão completa do Carbopol, procedeu-se ao ajuste de pH à temperatura ambiente. Por fim adicionou-se o Pluronic e perpez-se com água, até à massa final de gel pretendida. Para uma dispersão completa do Pluronic procedeu-se à agitação na câmara frigorífica, num agitador de rolos.

Para além destas preparações, foram também preparados geles com adição de fosfenitoína de sódio. Nos ensaios iniciais preparou-se um gel a 18% (m/m) de Pluronic; nos ensaios finais prepararam-se 3 lotes de gel a 17% (m/m) de Pluronic, ambos a 0,2% (m/m) de Carbopol e 2,5% (m/m) de fosfenitoína de sódio (Tabela 2.3). Primeiramente começou-se por preparar uma solução de fosfenitoína de sódio a 5% (m/m), tendo em conta a percentagem de humidade do pó descrita no respetivo certificado de análise (25,48% de humidade). Adicionou-se a massa de fosfenitoína à água e agitou-se no vórtex a fim de solubilizar completamente o pró-fármaco. Na preparação dos geles foi usado um procedimento semelhante ao método 3 dos geles sem

FOS. Começou-se por adicionar o Carbopol num pequeno volume de água, seguida de agitação magnética à temperatura ambiente. Para uma completa dispersão colocou-se na câmara frigorífica no agitador de rolos durante um período mínimo de 24 h. De seguida adicionou-se uma massa equivalente a metade da massa total de gel pretendida da solução de fosfenitoína, a fim de se obter uma concentração de 2,5% (m/m), e procedeu-se a uma ligeira agitação magnética. Posteriormente, efetuou-se a medição de pH à temperatura ambiente, adicionou-se o Pluronic e perpez-se com água até à massa final desejada, seguida de agitação magnética. Por fim, o preparado foi deixado na câmara frigorífica, num agitador de rolos, durante um período mínimo de 24 h para completa dissolução do polímero. Na Tabela 2.3 encontram-se representadas as percentagens mássicas obtidas para cada um dos constituintes dos geles com adição de fármaco e respetivo valor de pH.

Tabela 2.3 Composição quantitativa final dos geles termorreversíveis, com adição de fármaco, obtidos nos ensaios realizados e respetivos valores de pH.

	% (m/m) de Pluronic	% (m/m) de Carbopol	% (m/m) de Fosfenitoína	pH
GT+FOS(P=18%)	18,02	0,20	2,50	6,63
1GT+FOS(P=17%)*	16,99	0,20	2,51	6,93
2GT+FOS(P=17%)*	17,01	0,20	2,51	6,99
3GT+FOS(P=17%)*	17,00	0,21	2,50	6,99

GT - Gel termorreversível; FOS - Fosfenitoína de sódio; P - Pluronic; % (m/m) - Percentagem em massa; * Gel termorreversível preparado no ensaio final.

Os frascos de preparação foram pesados antes e depois da preparação do gel termorreversível a fim de se determinar a massa final de gel e recalculas as concentrações reais de cada constituinte. Todos os geles termorreversíveis foram conservados a 4 °C até serem utilizados na preparação das emulsões.

3.3. Preparação da fase oleosa

A fase oleosa foi preparada de acordo com o trabalho desenvolvido por Diana Peixoto (18), usando Miglyol 812 (óleo), Tween 80 (surfactante hidrofílico) e Transcutol P (co-solvente). Para a sua preparação procedeu-se a uma pesagem cumulativa das matérias-primas seguida de uma ligeira agitação. Ao longo deste trabalho prepararam-se duas fases oleosas sem adição de fármaco, designadas FO1 e FO2. Nas fases oleosas contendo fármaco, adicionou-se fenitoína ácida a 1% (m/m) a uma fração destas preparações, com agitação no vórtex a fim de se solubilizar efetivamente a substancia ativa (obtendo FO1.1^{PHT}, FO1.2^{PHT} e FO2.1^{PHT}). Na Tabela 2.4 são apresentadas as percentagens mássicas de cada uma das matérias-primas nas fases oleosas preparadas.

Tabela 2.4 Composição real, em percentagem mássica [% (m/m)], das matérias-primas presentes nas fases oleosas preparadas ao longo do trabalho experimental.

	FO1	FO2	FO1.1 ^{PHT}	FO1.2 ^{PHT}	FO2.1 ^{PHT}
Miglyol 812	20,20	20,05	20,00	20,00	19,85
Tween 80	45,70	45,85	45,24	45,24	45,39
Transcutol P	34,10	34,10	33,76	33,76	33,76
Fenitoína	-	-	1,00	1,00	1,00

FO - Fase Oleosa; PHT - Fenitoína.

3.4. Preparação das nanoemulsões

As nanoemulsões foram preparadas à percentagem teórica de 10% (m/m) de fase oleosa e 90% (m/m) de fase aquosa (gel termorreversível ou água), numa massa final de 2,5 g.

O procedimento adotado na preparação das emulsões contendo gel por fase externa foi o seguinte: pesaram-se 0,25 g de fase oleosa num frasco, seguidos de 0,10 g de fase aquosa. Para a sua homogeneização recorreu-se a agitação no vórtex durante 30 s. Por fim adicionou-se a restante massa de gel, e voltou-se a agitar no vórtex durante mais 30 s. A preparação das emulsões foi feita mantendo ambas as fases num copo com gelo, a fim de reduzir a temperatura e diminuir a viscosidade do gel, facilitando assim a sua pipetagem para o frasco. Por fim deixou-se a emulsão em repouso à temperatura ambiente.

Nas emulsões em que se usou como fase aquosa a água e não o gel termorreversível, o método usado foi semelhante ao anterior, exceto que uma delas foi preparada com as fases à temperatura ambiente (Emulsão^{Amb.}), e a outra a fase oleosa e a água encontravam-se imersas num copo com gelo (Emulsão^{Frio}). Na Tabela 2.5 encontram-se representadas as percentagens em massa de cada uma das fases nas emulsões preparadas durante os ensaios iniciais, usando a FO1 e a FO1.1^{PHT}.

Tabela 2.5 Percentagem real, em massa, das fases oleosa e aquosa, presentes em cada emulsão preparada nos ensaios iniciais.

	% (m/m) de Fase oleosa	% (m/m) de Gel termorreversível	% (m/m) de Água ultra-pura
Emulsão ^{GT} (P=18%)	10,00	90,00	-
Emulsão ^{GT} (P<18%)	10,00	90,00	-
Emulsão ^{GT} (P=16%)	10,00	90,00	-
Emulsão ^{GT} (P=15%)	10,28	89,72	-
Emulsão ^{GT+FOS} (P=18%)+PHT	10,00	90,00	-
Emulsão ^{Amb.}	9,64	-	90,36
Emulsão ^{Frio}	9,45	-	90,55

GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; FOS - Fosfenitoína de sódio; PHT - Fenitoína; Amb. - Ambiente.

Nos ensaios finais, utilizaram-se como fases aquosas os geles GT+FOS(P=17%) e com cada gel desenvolveram-se duas emulsões, nas quais se utilizaram as fases oleosas FO1.2^{PHT} e FO2.1^{PHT}. Estas formulações foram desenvolvidas sob condições mais controladas, uma vez que não se utilizou um copo com gelo, mas sim um banho de água termostaticado a 15 °C para colocar ambas as fases e a emulsão. Juntou-se a fase oleosa com a fase aquosa nas mesmas proporções que os métodos anteriores, e colocou-se no banho de água durante 5 min. De seguida submeteu-se a agitação magnética durante 30 s a 800 rpm. Adicionou-se a restante fase aquosa, e colocou-se mais uma vez no banho seguido de agitação magnética. Por fim, deixou-se a emulsão em repouso à temperatura ambiente. No total prepararam-se seis emulsões, cujas percentagens em massa de cada fase encontram-se representadas na Tabela 2.6. Para além destas emulsões ainda se preparou uma para administração *in vivo*, na qual a fase aquosa foi constituída por uma mistura do 1GT+FOS(P=17%) e 3GT+FOS(P=17%), e a fase oleosa foi uma mistura da FO1.2^{PHT} e FO2.1^{PHT}. Esta emulsão denominou-se por Emulsão^{GT+FOS(P=17%)+PHT} (Tabela 2.6).

Tabela 2.6 Percentagem em massa das fases, oleosa e aquosa, presentes em cada emulsão preparada nos ensaios finais e ensaio piloto *in vivo*.

	% (m/m) de fase oleosa	% (m/m) de fase aquosa
Emulsão ^{1GT+FOS(P=17%)+PHT}	10,05	89,95
Emulsão ^{1GT+FOS(P=17%)+PHT}	10,09	89,91
Emulsão ^{2GT+FOS(P=17%)+PHT}	10,07	89,93
Emulsão ^{2GT+FOS(P=17%)+PHT}	10,12	89,88
Emulsão ^{3GT+FOS(P=17%)+PHT}	10,07	89,93
Emulsão ^{3GT+FOS(P=17%)+PHT}	10,10	89,90
Média	10,08	89,92
Desvio Padrão	0,02	0,02
Emulsão ^{GT+FOS(P=17%)+PHT}	9,95	90,05

GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; FOS - Fosfenitoína de sódio; PHT - fenitoína.

3.5. Medição do tamanho de gotícula da fase interna

Para a determinação do tamanho médio da gotícula da fase interna das emulsões e respetivo índice de polidispersão (PDI), recorreu-se a uma técnica de determinação por espalhamento dinâmico de luz, através da utilização do instrumento Zetasizer Nano ZS, da Malvern (Malvern, Reino Unido), associado ao *software* Zetasizer (versão 7.12).

Cada amostra de emulsão foi diluída 25 vezes, ou outra se indicado, em água ultra-pura filtrada, em cuvetes descartáveis. A medição foi efetuada cerca de 30 min após a preparação de cada emulsão e a uma temperatura de 20 °C. Como índice de refração e viscosidade do meio dispersante usaram-se os valores da água, e para a fase dispersa recorreu-se a um índice de refração igual a 1,466, calculado mediante os índices de refração dos seus constituintes.

3.6. Medição da viscosidade

Para a medição da viscosidade utilizou-se um viscosímetro rotativo com geometria cone-prato, (reómetro *Brookfield DV3TRVCP*), acoplado ao *software Rheocalc T* (versão 1.1.13). Ao viscosímetro associou-se um banho de água termostaticado para controlo e estabilização da temperatura. Para cada medição foram usados 500 µL de amostra, previamente arrefecida num copo com gelo, e foi utilizado o cone *CPA-52Z* para a determinação. A viscosidade foi determinada em função de duas variáveis, nomeadamente da temperatura e da velocidade de cisalhamento.

Para medição da viscosidade em função da velocidade, colocou-se o banho de água estabilizado à temperatura desejada. De seguida selecionou-se uma velocidade de rotação de cone, cujo valor de torque fosse superior a 20%, e foi-se aumentando em intervalos de 10 ou 20 rpm, até um máximo de 250 rpm ou até atingir um torque de 100%. Em cada velocidade deixou-se estabilizar a amostra e registaram-se os respetivos valores de viscosidade. Depois de se atingir a velocidade máxima, alterou-se a velocidade de rotação do cone para a primeira velocidade, ou outra velocidade de rotação baixa, conforme indicado, e manteve-se constante para se poder iniciar o estudo em função da temperatura. Foram-se registando os valores de viscosidade durante uma subida em rampa da temperatura até aos 35 °C ou até ser possível a medição. Nos ensaios finais, em cada patamar de temperatura esperou-se cerca de 5 min para estabilização da amostra.

3.7. Medição da osmolalidade

Na determinação da osmolalidade das formulações preparadas, recorreu-se ao osmómetro *Osmomat 3000*, da *Gonotec* (Berlim, Alemanha), previamente calibrado com água purificada e padrões a 300 e 850 mOsmol. Em cada medição utilizou-se 50 µL de volume de amostra, e cada amostra foi medida em triplicado.

3.8. Animais e ensaio piloto in vivo

O estudo piloto *in vivo* foi desenvolvido com 9 murganços machos, da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, com pesos entre 30 - 40 g. Os murganços encontravam-se num ambiente com condições controladas, nomeadamente: ciclos de 12 h de luz/escuro, a uma temperatura de 20 ± 2 °C e uma humidade relativa de $50 \pm 5\%$. Os ensaios foram desenvolvidos em conformidade com Diretiva Europeia de 2010 (*Directive 2010/63/EU*) que regula a proteção dos animais usados em estudos científicos.

Os 9 murganhos foram divididos em 3 grupos, um para cada das 3 formulações a testar, nomeadamente um gel sem fármaco [GT(P=17%)], um gel com fármaco [2GT+FOS(P=17%)] e uma emulsão com fármaco [Emulsão^{GT+FOS(P=17%)+PHT}]. Em cada grupo (caixa), cada murganho foi pesado individualmente e distinguido com riscas na cauda (1,2 e 3). Antes de ser feita a administração da formulação na cavidade nasal, os murganhos foram anestesiados com uma injeção intraperitoneal de uma solução de Pentobarbital a 20 mg/mL (obtida através de uma diluição de uma solução stock a 200 mg/mL), à dose de 80 mg/Kg. A administração das formulações foi realizada com a ajuda de cateter de ponta flexível associado a uma seringa de 50 µL (Hamilton®, USA) em apenas uma narina. Para uma fácil aspiração da formulação, as formulações foram colocadas previamente num copo com gelo para se encontrarem mais fluidas. O volume de formulação aplicado foi de acordo com o peso do murganho (12 µL/30 g).

3.9. Análise estatística

Para o tratamento dos dados obtidos nos diferentes estudos efetuados, recorreram-se a vários modelos estatísticos existentes no *software* GraphPad Prism, versão 6.01.

Nos ensaios iniciais, para se poderem comparar temperaturas de gelificação de várias amostras, obtidas a velocidades de corte diferentes, sem confundir valores de viscosidade que não são comparáveis nestas condições, decidiu-se transformar os valores de viscosidade aparente em viscosidade relativa. Através do GraphPad Prism, foi possível a obtenção da viscosidade relativa, recorrendo-se à equação 1.

$$Y = \frac{Y}{K} \quad (1)$$

Onde Y representa, neste estudo, os valores de Viscosidade Relativa, o Y da fração corresponde aos valores de Viscosidade Aparente e o K corresponde a uma constante para cada amostra, que neste caso foi a viscosidade aparente à temperatura de 20 °C.

Na análise dos dados da viscosidade em função da temperatura recorreu-se a um modelo estatístico de regressão não linear do tipo sigmoide, utilizado habitualmente para análise de curvas dose-resposta, denominado no *software* como *log (agonist) vs response (Variable slope - four parameters)* (Figura 2.1).

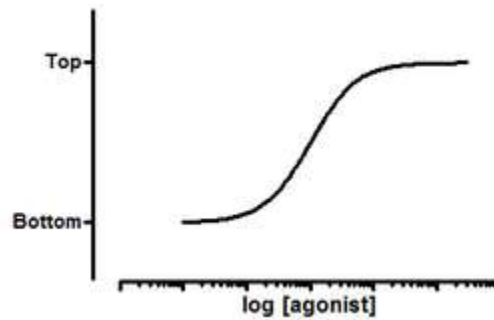


Figura 2.1 Modelo da curva $\log(\text{agonist})$ vs response (Variable slope - four parameters) obtida no software GraphPad Prism, versão 6.01 (36).

A equação que define este modelo encontra-se representada de seguida (equação 2) (36). Os termos foram renomeados e adaptados para a curva viscosidade em função da temperatura. A sua aplicação foi efetuada nas curvas onde foi possível o seu ajuste e nas quais se obteve uma curva do tipo sigmoide, definindo-se no software um valor de *Bottom* superior a 0,0.

$$Y = \text{Bottom} + \frac{(\text{Top} - \text{Bottom})}{(1 + 10^{((\text{LogEC50} - X) \cdot \text{Hillslope}))}} \quad (2)$$

Sendo assim, o Y corresponde à viscosidade; o *Bottom*, que é o patamar inferior da curva, corresponde à Viscosidade pré-transição ou Viscosidade relativa (V_r) pré-transição (quando se usaram os valores de viscosidade relativa na curva); o *Top*, patamar superior da curva, passou a designar-se por Viscosidade pós-transição ou V_r pós-transição; o *LogEC50* (logaritmo da concentração de fármaco que produz 50% da resposta) corresponde à T_{G50} , ou seja, temperatura à qual o gel se encontra 50% gelificado; e por último o *Hillslope* que corresponde ao declive da curva.

Através deste software, ainda se efetuou a segunda derivada da equação acima referida, com o objetivo de determinar o valor de temperatura que corresponde à aceleração máxima no aumento da viscosidade, que se nomeou como T_{MAX} . Este parâmetro corresponde à temperatura a qual se assumiu que se inicia, de forma clara, o processo de gelificação.

No estudo da viscosidade em função da velocidade de cisalhamento também se usou um modelo de regressão não linear denominado no software como *one phase decay* (Figura 2.2). Este modelo representa uma curva de decaimento exponencial onde é possível determinar o valor de Y quando X é igual a zero.

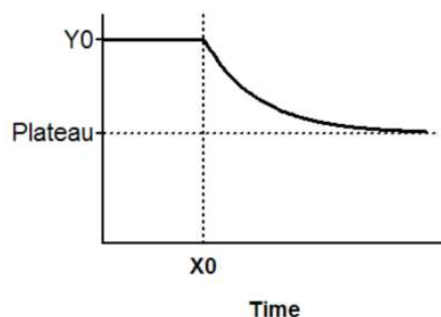


Figura 2.2 Curva de regressão não linear do modelo *one phase decay* do GraphPad Prism, versão 6.01 (37).

A sua adaptação a uma curva viscosidade em função da velocidade permitiu prever a viscosidade em repouso da preparação quando a velocidade é nula. A equação 3 (37) representa este modelo, a qual foi adaptada para a curva pretendida.

$$Y = (Y0 - Plateau) * \exp(-K * X) + Plateau \quad (3)$$

Onde Y representa a viscosidade; X a velocidade de cisalhamento; Y0 a viscosidade quando a velocidade é nula; o *Plateau*, a viscosidade a elevadas velocidades; e K representa uma constante.

As medições efetuadas em triplicado foram tratadas na forma de Média ± Desvio Padrão assim como a análise de amostras em replicado. O método de comparação utilizado na análise de valores de diferentes curvas (nomeadamente de TG₅₀, Viscosidade em repouso e *Plateau*) foi o teste F, considerando-se uma diferença estatisticamente significativa um valor de $p < 0,05$.

4. Resultados e discussão

4.1. Ensaio iniciais

Inicialmente foram realizados alguns ensaios com o objetivo de selecionar a concentração ideal de Pluronic a utilizar na fase aquosa da emulsão, e otimizar o método de preparação para obtenção da formulação final.

4.1.1. Otimização do método de preparação

Numa primeira fase deste trabalho experimental, foram preparados geles termorreversíveis com diferentes concentrações de Pluronic [20%, 18% e 15% (m/m)], mantendo a concentração

de Carbopol a 0,2% (m/m). Nos dois primeiros geles (20% e 18%) foi usado o mesmo método de preparação, nomeadamente o Método 1 já descrito na seção 3.2. No entanto, o acerto de pH apenas foi efetuado no final da preparação, o que originou algumas dificuldades na medição, devido à elevada viscosidade da preparação, mesmo a 4 °C, e condicionou a concentração real dos polímeros devido a perdas de amostra e diluição da mesma. Assim, após o ajuste de pH, foi necessário recalcular as concentrações dos polímeros (valores apresentados na Tabela 2.2). Porém é de realçar que para o cálculo destas concentrações não se teve em consideração a massa de gel que ficou retida no eletrodo do medidor de pH, devido à elevada viscosidade dos geles, e por isso estas concentrações apresentam ainda alguma incerteza associada nos seus valores. As dificuldades sentidas com a utilização deste procedimento motivou a escolha de outro método mais eficaz e preciso para a preparação dos geles termorreversíveis.

Assim, na preparação do gel com 15% (m/m) de Pluronic e 0,2% (m/m) de Carbopol [GT(P=15%)], optou-se por dissolver os reagentes numa pequena porção de água, seguida de acerto de pH, e só no final é que se fez até à massa final de gel desejada. O acerto de pH realizou-se à temperatura ambiente, sendo que no final se procedeu ao arrefecimento do gel. Uma vez que este fluidifica com a diminuição da temperatura, foi possível remover o eletrodo com um mínimo possível de solução retida.

Dada a incerteza das concentrações dos dois geles preparados inicialmente, decidiu-se fazer ainda um novo gel com uma concentração de 18% (m/m) de Pluronic e 0,2% (m/m) de Carbopol [GT(P=18%)], com o objetivo de o comparar com os dois geles iniciais. Este gel, no entanto, já apresentaria uma maior viscosidade do que o GT(P=15%), e por isso iria ser difícil a medição de pH. Desta forma para a sua preparação recorreu-se ao Método 3 (descrito na seção 3.2). Neste método decidiu-se dissolver o Carbopol e ajustar logo o pH, antes de se adicionar o Pluronic (neutro), fazendo com que seja muito mais fácil a medição de pH à temperatura ambiente uma vez que este último iria aumentar a viscosidade do gel em resposta à temperatura. Através deste novo procedimento conseguiu-se ultrapassar todos os problemas acima referidos, sendo este o método considerado como o método final.

4.1.2. Temperatura de gelificação dos veículos

A partir dos geles já descritos (Tabela 2.2), foram preparadas as respetivas emulsões, constituídas por 10% de fase oleosa e 90% de fase aquosa (Tabela 2.5). O efeito da concentração de Pluronic e da emulsificação na temperatura de gelificação foi efetuado fazendo variar a temperatura, mantendo-se a velocidade de rotação do cone constante. No entanto, uma vez que para as várias preparações foram utilizadas velocidades diferentes, não é possível a comparação direta dos valores de viscosidade aparente. A fim de não induzir em erro, optou-se por expressar os resultados em valores de viscosidade relativa (por referência à viscosidade a 20 °C) (Figura 2.3). Desta forma, apenas é evidenciada a temperatura que induz um aumento

brusco da viscosidade (gelificação). Outro fator a ter em atenção será o facto que nestes ensaios iniciais, em cada valor de temperatura não houve uma estabilização da amostra (os valores foram registados durante uma rampa de subida de temperatura).

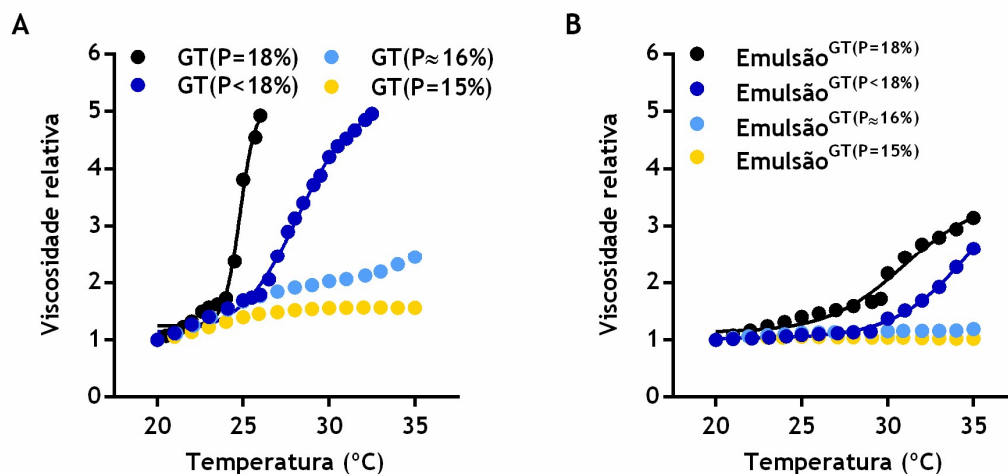


Figura 2.3 Variação da viscosidade relativa em função da temperatura para as diferentes preparações desenvolvidas nos ensaios iniciais. No gráfico A apresentam-se as curvas obtidas para os geles termorreversíveis e no gráfico B encontram-se as curvas das respetivas emulsões. Os pontos representam os dados experimentais e as linhas as funções obtidas por regressão não linear (modelo *log(agonist) vs. response - Variable slope (four parameters)* do GraphPad Prism, versão 6.01); GT - Gel termorreversível; P - Pluronic.

Nas preparações GT(P=18%), GT(P<18%) (Figura 2.3A), Emulsão^{GT(P=18%)} e Emulsão^{GT(P<18%)} (Figura 2.3B) deu-se a determinada temperatura um grande aumento da viscosidade relativa, mais acentuado nos geles que nas respetivas emulsões, indicativo da ocorrência de gelificação (transição sol-gel). Nas preparações GT(P≈16%) e GT(P=15%), apesar de haver um ligeiro aumento da viscosidade relativa com o aumento da temperatura, a existência de transição não é evidente, sendo que nas respetivas emulsões o aumento não é perceptível.

Para se determinar de forma mais objetiva o intervalo de temperatura à qual ocorre a gelificação destas preparações, recorreu-se a um modelo estatístico de regressão não linear do tipo sigmoide, habitualmente usado na modelação das curvas dose-resposta (denominada no *software* utilizado como *log(agonist) vs. response - Variable slope (four parameters)*). Conforme explicado na secção de materiais e métodos, determinados parâmetros foram renomeados com termos que dizem respeito ao fenómeno de gelificação em função da temperatura, tais como a TG₅₀, V_r pré-transição e a V_r pós-transição. No entanto, a adaptação deste modelo apenas foi realizada nas curvas das formulações em que se prevê que ocorra a gelificação, nomeadamente o GT(P=18%), GT(P<18%), Emulsão^{GT(P=18%)} e Emulsão^{GT(P<18%)} (Tabela 2.7). Nestes casos, foi encontrado um bom ajuste do modelo aos dados, conforme demonstram os valores elevados de R².

Tabela 2.7 Resultados da análise de regressão não linear da Viscosidade relativa em função da temperatura e determinação da T_{AMAX} .

	GT(P=18%)	GT(P<18%)	Emulsão ^{GT(P=18%)}	Emulsão ^{GT(P<18%)}
Parâmetros				
V_r pré-transição	1,247	1,112	1,129	1,020
V_r pós-transição	5,132	5,162	3,467	4,063
TG ₅₀ (°C)	24,8	28,1*** ###	30,9* ###	34,8
HillSlope	0,965	0,268	0,197	0,196
Desvio Padrão				
V_r pré-transição	0,078	0,057	0,077	0,017
V_r pós-transição	0,321	0,111	0,322	0,636
TG ₅₀ (°C)	0,1	0,1	0,7	0,9
HillSlope	0,207	0,018	0,046	0,021
Intervalos de confiança a 95%				
V_r pré-transição	1,071 - 1,423	0,992 - 1,232	0,963 - 1,295	0,984 - 1,056
V_r pós-transição	4,407 - 5,858	4,928 - 5,397	2,771 - 4,163	2,677 - 5,449
TG ₅₀ (°C)	24,5 - 25,1	27,9 - 28,4	29,4 - 32,5	32,9 - 36,8
HillSlope	0,498 - 1,432	0,229 - 0,306	0,097 - 0,297	0,149 - 0,243
Graus de liberdade				
	9	17	13	12
R ²	0,9848	0,9963	0,9751	0,9963
N	13	21	17	16
T_{AMAX} (°C)				
	24,2	25,9 - 26,1	28,0 - 28,1	31,8 - 32,0

V_r - Viscosidade relativa; TG₅₀ - Temperatura de gelificação para o qual o gel se encontra 50% gelificado; T_{AMAX} - Temperatura de aceleração máxima (temperatura à qual se inicia a gelificação); GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; * $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$ nas diferenças relativas à Emulsão^{GT(P<18%)}; ### $p \leq 0,001$ nas diferenças relativas ao GT(P=18%) (teste F).

Relativamente aos GT(P=18%) e GT(P<18%), a diminuição da concentração de Pluronic provocou um aumento da TG₅₀, verificando-se o mesmo com as respetivas emulsões. Quando se compara a TG₅₀ dos geles com a TG₅₀ das emulsões é visível um retardamento na temperatura à qual ocorreu o processo de gelificação. No que diz respeito à possível emulsão de interesse, verifica-se que a Emulsão^{GT(P=18%)} apresenta uma TG₅₀ de aproximadamente 31 °C, o que indica que a gelificação ocorre perto do intervalo pretendido, enquanto que a Emulsão^{GT(P<18%)} encontra-se 50% gelificada a uma temperatura demasiado elevada (perto dos 35 °C).

Nos casos em que existiu má definição da viscosidade máxima (após transição), seja por incapacidade do equipamento medir intervalos de viscosidade muito elevados num mesmo ensaio mantendo a velocidade de corte constante, quer porque a transição não se completa à temperatura máxima avaliada, existe maior incerteza no valor de TG₅₀. É também por este motivo que o intervalo de confiança do TG₅₀ foi maior nas emulsões. Contudo, o momento inicial de aceleração máxima no aumento da viscosidade foi possível (quase sempre) definir bem experimentalmente. Por esta razão, efetuou-se a análise da segunda derivada da função, com

a finalidade de prever a temperatura à qual se inicia o processo de gelificação, denominada T_{AMAX} (Tabela 2.7). Os valores de T_{AMAX} obtidos para o GT(P=18%) e GT(P<18%), foram inferiores aos das respectivas emulsões, o que demonstra uma vez mais, que a emulsão atrasa o início da gelificação. Adicionalmente, e como já seria de prever, uma maior concentração de Pluronic na formulação origina uma diminuição do valor de T_{AMAX} , o que também já foi evidenciado na análise dos valores de TG_{50} .

Desta forma verifica-se que os geles gelificam a uma temperatura próxima da temperatura ambiente, enquanto que a Emulsão^{GT(P<18%)} apresenta uma T_{AMAX} próxima dos 32 °C, uma temperatura acima do intervalo desejável (25 - 30 °C). Assim, a emulsão preparada com uma fase aquosa contendo 18% (m/m) de Pluronic e 0,2% (m/m) de Carbopol (Emulsão^{GT(P=18%)}), indicava ser, neste momento a mais adequada para administração intranasal. A temperatura à qual começou a gelificar (por volta dos 28 °C) é superior à temperatura ambiente habitual, e a uma temperatura de 31°C a emulsão já se encontra 50% gelificada, garantindo desta forma a retenção da formulação na cavidade nasal.

4.1.3. Viscosidade aparente dos veículos

Para além do estudo da viscosidade relativa em função da temperatura, também foi realizado o estudo da viscosidade aparente em função da velocidade de cisalhamento. Neste estudo manteve-se a temperatura constante a 20 °C. Esta análise permite comparar a viscosidade entre formulações e perceber o efeito que a velocidade de cisalhamento tem no comportamento reológico do fluido, bem como estimar a viscosidade em repouso. Na Figura 2.4 encontram-se representado os gráficos relativos a este estudo.

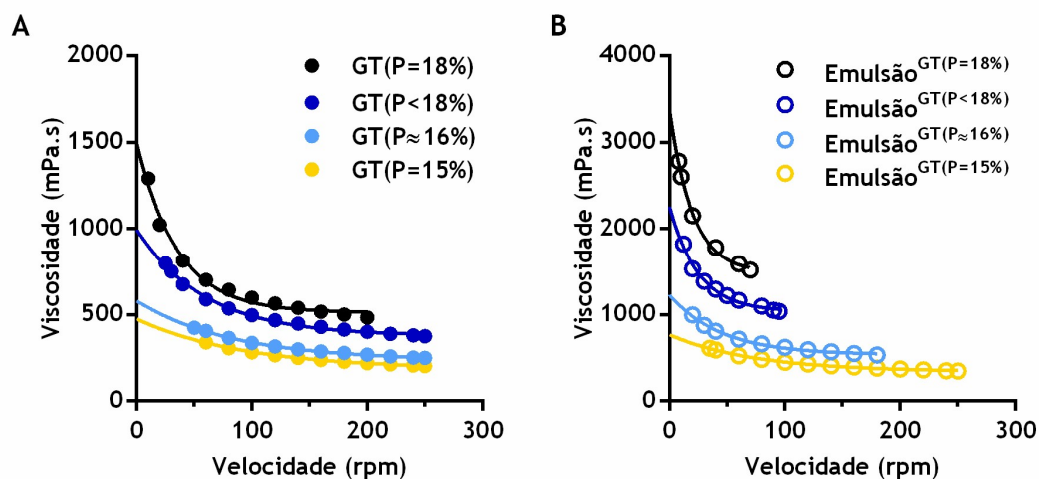


Figura 2.4 Variação da viscosidade aparente com o aumento da velocidade de rotação do cone para as diferentes preparações obtidas nos ensaios iniciais. No gráfico A estão presentes as curvas relativas aos geles e no gráfico B as curvas das emulsões. Os pontos correspondem aos dados obtidos experimentalmente e as linhas às funções de regressão não linear (modelo *one phase decay*, do GraphPad Prism, versão 6.01). GT - Gel termorreversível; P - Pluronic;

Verificou-se que, à temperatura de 20 °C, os geles (Figura 2.4A) e as emulsões (Figura 2.4B) que continham uma concentração de Pluronic mais elevada, apresentaram valores de viscosidade também mais elevados, como seria de esperar. Comparando a viscosidade dos geles com as emulsões, verificou-se que estas últimas são muito mais viscosas que os geles (de notar que foram usadas escalas diferentes entre os dois gráficos). Isto indica que a formulação sob a forma de emulsão aumenta a viscosidade da preparação. Ao nível do comportamento reológico dos fluidos podemos definir que estas preparações constituem fluidos não newtonianos com comportamento pseudoplástico, dada a diminuição da viscosidade com o aumento da velocidade de rotação do cone. Esta característica é útil, na medida em que nos dá informação de que a viscosidade da preparação diminui quando administrada em altas velocidades, como o caso da pulverização ou por instilação com um cateter estreito (por exemplo), facilitando desta forma o processo de administração. No entanto, assim que a formulação se encontrar na cavidade nasal, a viscosidade tenderá a aumentar e retornar ao seu valor inicial (valor da viscosidade em repouso), uma vez que já não se verifica essa tensão de cisalhamento. Esta propriedade, associada ao aumento da temperatura na cavidade nasal, vai contribuir para que a formulação fique retida tempo suficiente na cavidade nasal.

A fim de determinar a viscosidade da preparação quando esta se encontra em repouso, realizou-se a adaptação de um modelo estatístico de regressão não linear do tipo decaimento exponencial (intitulada no *software* utilizado como *One phase decay*). Neste modelo Y_0 corresponde à viscosidade em repouso e o *Plateau* à viscosidade mínima, a elevadas velocidades de cisalhamento (já descrito na secção 3.9). Conforme demonstrado pelos valores elevados de

R², verifica-se que houve um ajuste adequado do modelo aos dados obtidos (Tabela 2.8 e Tabela 2.9).

Tabela 2.8 Resultados da análise de regressão não linear da viscosidade em função da velocidade de cisalhamento, à temperatura de 20 °C, para os diferentes geles dos ensaios iniciais.

	GT(P=18%)	GT(P<18%)	GT(P≈16%)	GT(P=15%)
Parâmetros (rpm)				
Viscosidade em repouso	1494	993 ^{###}	580 ^{##}	475 [#]
<i>Plateau</i>	512	377 ^{###}	234	184 ^{###}
Desvio Padrão				
Viscosidade em repouso	52,9	22,3	9,4	6,7
<i>Plateau</i>	16,5	7,2	3,2	2,5
Intervalos de confiança a 95%				
Viscosidade em repouso	1372 - 1616	944 - 1042	558 - 601	459 - 490
<i>Plateau</i>	474 - 551	362 - 393	227 - 242	178 - 189
Graus de liberdade	8	11	9	8
R²	0,9883	0,9951	0,9986	0,9992
N	11	14	12	11

GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; [#]*p* < 0,05; ^{##}*p* < 0,01 e ^{###}*p* < 0,001 nas diferenças relativas ao GT(P=18%) (teste *F*).

Tabela 2.9 Resultados da análise de regressão não linear da viscosidade em função da velocidade de cisalhamento para as diferentes emulsões dos ensaios iniciais.

	Emulsão ^{GT(P=18%)}		Emulsão ^{GT(P<18%)}	Emulsão ^{GT(P≈16%)}	Emulsão ^{GT(P=15%)}
Temperatura	15 °C	20 °C	20 °C	20 °C	20 °C
Parâmetros (rpm)					
Viscosidade em repouso	871	3377	2254 ^{###}	1228 ^{###}	766 ^{###}
<i>Plateau</i>	385	1492	1034 ^{###}	535 ^{###}	339 ^{###}
Desvio Padrão					
Viscosidade em repouso	16,5	112,0	92,5	36,3	12,1
<i>Plateau</i>	6,5	48,8	27,9	11,8	4,7
Intervalos de confiança a 95%					
Viscosidade em repouso	834 - 907	3020 - 3733	2027 - 2480	1142 - 1313	739 - 793
<i>Plateau</i>	371 - 400	1336 - 1647	966 - 1103	508 - 563	328 - 349
Graus de liberdade	10	3	6	7	10
R²	0,9959	0,9965	0,9888	0,9940	0,9975
N	13	6	9	10	13

GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; ^{###}*p* < 0,001 na diferença relativa à Emulsão^{GT(P=18%)} medida a 20 °C (teste *F*).

As preparações que apresentaram uma viscosidade em repouso e no *Plateau* mais elevada correspondem ao GT(P=18%) e à Emulsão^{GT(P=18%)}, como já seria de esperar. Os seus valores de viscosidade poderão afetar quer o manuseamento da preparação à temperatura de 20 °C como a sua administração a elevadas velocidades. Por outro lado as preparações com uma concentração de Pluronic menor, nomeadamente o GT(P=15%) e a Emulsão^{GT(P=15%)}, apresentaram

valores de viscosidade inferiores. No entanto, todas as preparações eram demasiado viscosas a esta temperatura, isto porque a sua pipetação durante a manipulação à temperatura ambiente era difícil, sendo nas preparações mais concentradas, impraticável. Por este motivo era sempre necessária uma refrigeração prévia das formulações antes do seu manuseamento. Para além disso as preparações com menor concentração de Pluronic não aparentavam gelificar no estudo anterior.

4.1.4. Efeito da adição de fármaco

Apesar da viscosidade elevada que a Emulsão^{GT(P=18%)} apresentou à temperatura de 20 °C, esta emulsão pareceu ser promissora para os ensaios iniciais com adição de fármaco. Desta forma prepararam-se um gel contendo fosfenitoína de sódio a uma concentração de 2,5% (m/m), GT+FOS(P=18%) (Tabela 2.3), e a respetiva emulsão, cuja fase oleosa incluía fenitoína a 1% (m/m), Emulsão^{GT+FOS(P=18%)+PTH} (Tabela 2.5). A concentração total de fármaco nesta preparação é equivalente a 15 mg/g de fenitoína ácida. Tal como nas preparações anteriores, foi efetuada a determinação da viscosidade em função da temperatura (Figura 2.5) e da velocidade de cisalhamento (Figura 2.6) para perceber a influência do fármaco nas propriedades reológicas das formulações.

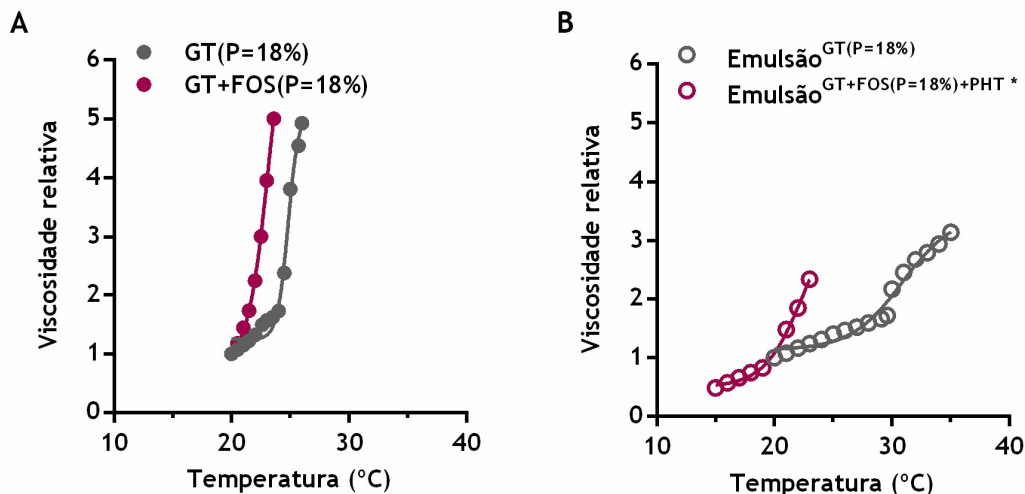


Figura 2.5 Variação da viscosidade relativa em função da temperatura para as preparações desenvolvidas com adição de fármaco. No gráfico A encontram-se representadas as curvas relativas às fases aquosas e no gráfico B apresentam-se as curvas das emulsões. Os pontos representam os dados experimentais e as linhas as funções obtidas por regressão não linear (modelo *log (agonist) vs. response - Variable slope (four parameters)* do GraphPad Prism, versão 6.01). As curvas a cor cinza referem-se às preparações já reportadas na figura anterior, como forma de comparação. GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; FOS - Fosfenitoína de sódio; PHT - Fenitoína. * Curva obtida com estabilização da amostra em cada patamar de temperatura.

O comportamento do gel contendo fármaco foi muito semelhante ao do gel sem adição de fosfenitoína de sódio, no entanto a adição de fármaco à fase aquosa parece ter antecipado a temperatura da transição sol-gel (Figura 2.5A). No gráfico B da mesma figura, relativo às emulsões, pode-se constatar o mesmo, apesar de ter havido uma diferença muito maior no intervalo de temperatura de gelificação entre as emulsões do que a observada nos gels.

O valor de T_{G50} do gel com fármaco (Tabela 2.10) não foi significativamente diferente ao do gel sem fármaco (Tabela 2.7) ($p = 0,3027$), e o mesmo aconteceu nas respectivas emulsões ($p = 0,4262$), apesar de nestas os valores de T_{G50} aparentemente exibirem uma diferença à volta de $9\text{ }^{\circ}\text{C}$. No entanto é de referir que os intervalos de confiança dos valores de T_{G50} foram elevados devido à dificuldade de caracterizar bem a parte final da transição sol-gel, como já anteriormente referido. A partir da análise dos valores de T_{AMAX} é possível constatar uma grande diferença na temperatura à qual se iniciou a gelificação, sendo estes valores mais credíveis uma vez que apenas foi possível uma correta avaliação da viscosidade no início da transição. Assim, a Emulsão^{GT(P=18%)} começou a gelificar à volta dos $28\text{ }^{\circ}\text{C}$, enquanto que a emulsão com fármaco antecipa em muito o início da gelificação, para cerca dos $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tabela 2.10 Resultados da análise de regressão não linear da Viscosidade relativa em função da temperatura e determinação da T_{AMAX} das preparações iniciais contendo fármaco.

	GT+FOS(P=18%)	Emulsão ^{GT+FOS(P=18%)+PHT}
Parâmetros		
V_r pré-transição	0,874	0,503
V_r pós-transição	7,213	3,702
T_{G50} ($^{\circ}\text{C}$)	23,1	22,5
HillSlope	0,513	0,262
Desvio Padrão		
V_r pré-transição	0,073	0,062
V_r pós-transição	0,585	1,051
T_{G50} ($^{\circ}\text{C}$)	0,2	1,1
HillSlope	0,047	0,061
Intervalos de confiança a 95%		
V_r pré-transição	0,673 - 1,076	0,345 - 0,662
V_r pós-transição	5,589 - 8,838	1,000 - 6,404
T_{G50} ($^{\circ}\text{C}$)	22,6 - 23,5	19,8 - 25,3
HillSlope	0,382 - 0,645	0,105 - 0,420
Graus de liberdade		
R^2	4	5
R^2	0,9994	0,9950
N	8	9
T_{AMAX} ($^{\circ}\text{C}$)		
T_{AMAX} ($^{\circ}\text{C}$)	21,9 - 22,0	20,2 - 20,5

V_r - Viscosidade relativa; T_{G50} - Temperatura de gelificação para o qual o gel se encontra 50% gelificado; T_{AMAX} - Temperatura de aceleração máxima (temperatura à qual se inicia a gelificação); GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; FOS - Fosfenitoína de sódio; PHT - Fenitoína.

Comparando agora os valores de T_{G50} do gel com fármaco e da respetiva emulsão parece também não haver diferença significativa entre os seus valores ($p = 0,6875$), e os valores de T_{AMAX} parecem indicar que a emulsão começa a gelificar um pouco mais cedo que o próprio gel. Este facto não se verificava nos ensaios sem adição de fármaco, cuja emulsão retardava o processo de gelificação.

Nos estudos da viscosidade em função da velocidade de cisalhamento, é notável que a adição de fármaco às preparações originou uma diminuição da viscosidade (Figura 2.6). Isto pode ser indicativo de uma possível interação entre o Carbopol e a fosfenitoína de sódio. De facto, sabe-se que a viscosidade do Carbopol diminui na presença de eletrólitos fortes (22). Neste caso, a fosfenitoína de sódio funciona como eletrólito levando à redução da viscosidade das preparações. Para além disso, é também notável a perda de alguma pseudoplasticidade. Na verdade, a diferença da viscosidade em repouso para a viscosidade a elevadas velocidades foi muito pequena no gel com fármaco (Tabela 2.11 e Figura 2.6A). No entanto uma vez que não se realizou a medição da viscosidade a velocidades baixas, existe uma elevada incerteza na viscosidade em repouso estimada para o GT+FOS(P=18%), que pode explicar o elevado valor de p quando se compara a viscosidade em repouso dos dois geles ($p = 0,6080$) (Tabela 2.8 e Tabela 2.11). Relativamente à viscosidade da emulsão contendo fármaco (Figura 2.6B) esta foi constante e de 312 mPa·s (assumiu-se o valor obtido à velocidade mais elevada, de 250 rpm). Comparando a viscosidade em repouso da emulsão que não contem fármaco ($871 \pm 16,5$ mPa·s) (Tabela 2.9), com este valor, a diferença foi significativa ($p < 0,0001$). É de referir que a medição da viscosidade em função da velocidade das emulsões foi efetuado a uma temperatura de 15 °C, uma temperatura abaixo da temperatura ambiente, o que contribui para uma maior fluidificação da preparação e por isso na obtenção de valores de viscosidade em repouso menores comparativamente aos geles.

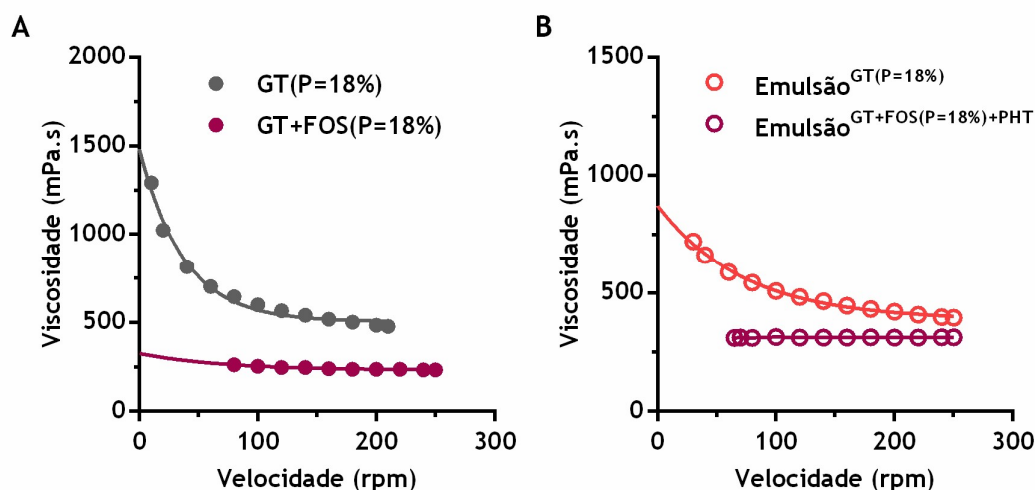


Figura 2.6 Variação da viscosidade aparente com o aumento da velocidade de rotação do cone para as preparações contendo fármaco e sem adição de fármaco, obtidas nos ensaios iniciais. No gráfico A estão presentes as curvas relativas aos géis, obtidas a uma temperatura constante de 20 °C. A curva a cor cinza refere-se à preparação do ensaio anterior, GT (P=18%), encontrando-se repetida neste gráfico para facilitar a comparação. No gráfico B estão representadas as curvas das emulsões, obtidas a 15 °C. A Emulsão^{GT(P=18%)} corresponde à emulsão preparada no ensaio anterior, no entanto foi feita uma nova medição a 15 °C. Os pontos correspondem aos dados obtidos e as linhas às funções de regressão não linear (modelo *one phase decay*, do GraphPad Prism, versão 6.01), excepto na Emulsão^{GT+FOS(P=18%)+PHT} que a linha corresponde à união dos pontos. GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; FOS - Fosfenitoína de sódio; PHT - Fenitoína.

Tabela 2.11 Resultados da análise de regressão não linear da viscosidade em função da velocidade de cisalhamento para o gel com adição de fármaco do ensaio inicial.

	Parâmetro ± Desvio Padrão (mPa·s)		Intervalo de confiança a 95% (mPa·s)		Graus de liberdade	R ²	N
	Viscosidade em repouso	Plateau	Viscosidade em repouso	Plateau			
GT+FOS(P=18%)	325 ± 16,5	231 ± 1,9	286 - 365	226 - 235	7	0,9844	10

GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; FOS - Fosfenitoína de sódio.

4.1.5. Grau de dispersão e otimização do método de preparação das emulsões

Para além dos estudos da viscosidade, também foi efetuada a determinação do tamanho de gotícula da fase interna e respetivo PDI, para todas as emulsões preparadas nestes ensaios iniciais. Contudo, dada a elevada polidispersão que as emulsões apresentavam, não foi possível a determinação do diâmetro hidrodinâmico médio (dados não apresentados).

A fim de se perceber se a temperatura à qual foi feita a emulsão influenciava a formação da nanoemulsão, e para eliminar a possível interferência do Pluronic e Carbopol na dispersão de

tamanhos no Zetasizer, foi realizado um estudo no qual se comparou o tamanho de gotícula de duas emulsões cuja fase aquosa era constituída apenas por água (Tabela 2.12).

Tabela 2.12 Resultados obtidos na determinação do tamanho de gotícula da fase interna e respetivo índice de polidispersão. Os resultados encontram-se apresentados na forma de média \pm desvio padrão.

	Z - ave (nm)	PDI
Emulsão ^{Frio}	232,4 \pm 1,7	0,278 \pm 0,033
Emulsão ^{Amb.}	197,8 \pm 2,3	0,330 \pm 0,026

Z-ave - Diâmetro hidrodinâmico médio, em nanómetros, obtido por análise de cumulantes, de três medições da mesma amostra; PDI - Índice de polidispersão; Amb. - Ambiente.

A emulsão preparada com as fases, oleosa e aquosa, colocadas num copo com gelo (Emulsão^{Frio}), apresenta um tamanho de partícula um pouco maior que a emulsão preparada com as fases à temperatura ambiente. Relativamente ao PDI, este parece aumentar na Emulsão^{Amb.}, no entanto apresenta valores baixos para os dois tipos de emulsão. Desta forma a temperatura à qual é elaborada a emulsão pode estar a influenciar na obtenção dos valores de tamanho de gotícula e de PDI. Nos ensaios finais na tentativa de haver um melhor controlo da temperatura à qual se desenvolviam as emulsões e de garantir, ao mesmo tempo, a fácil pipetagem para os frascos, optou-se por usar um banho de água termostaticado a 15 °C. Desta forma foi garantida a fluidez da fase aquosa (gel termorreversível) e ao mesmo tempo procurou-se obter tamanho de gotícula e PDI adequados.

4.1.6. Osmolalidade das preparações

Os estudos da osmolalidade apenas foram efetuados nas preparações que continham uma concentração de Pluronic igual a 18% (m/m), uma vez que inicialmente estas formulações pareciam ser promissoras para os ensaios finais. Na análise da Tabela 2.13 é possível verificar um aumento dos valores de osmolalidade nas emulsões comparativamente aos geles, e um aumento quando é adicionado fármaco às preparações. Este resultado já era espectável uma vez que existe um aumento de soluto no meio devido à miscibilidade do co-solvente, presente na fase oleosa, com a fase aquosa, e à presença de fosfenitoína na fase externa. Desta forma obtiveram-se geles ligeiramente hiperosmóticos e emulsões bastante hiperosmóticas. Ora para administração intranasal é de interesse a obtenção de formulações isotónicas ou ligeiramente hipertónicas. No entanto, pode não haver uma correspondência direta entre a osmolalidade e a tonicidade da preparação, uma vez que esta última refere-se à concentração de solutos que não conseguem atravessar a membrana biológica. Prevê-se que o co-solvente permeie rapidamente a membrana nasal e por isso não contribua para a tonicidade da preparação. No entanto, se a permeação do Transcutol for mais lenta que o movimento da água, a hipertonicidade da formulação pode provocar toxicidade nasal. Mesmo a contribuição do fármaco dependerá da velocidade com que for absorvido.

Tabela 2.13 Valores de osmolalidade obtidos nas preparações constituídas por 18% (m/m) de Pluronic, apresentados na forma de média \pm desvio padrão.

	Formulações	Osmolalidade média (mOsmol/Kg)
Sem adição de fármaco	GT(P=18%)	409,0 \pm 7,6
	Emulsão ^{GT(P=18%)}	1087,7 \pm 10,3
Com adição de fármaco	GT+FOS(P=18%)	683,3 \pm 36,9
	Emulsão ^{GT+FOS(P=18%)+PHT}	1503,7 \pm 32,6

GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; FOS - Fosfenitoína de sódio; PHT - Fenitoína.

4.2. Ensaios finais

Nos ensaios iniciais sem adição de fármaco, a Emulsão^{GT(P=18%)} parecia ser promissora. Contudo quando foi adicionado fármaco ocorreu uma antecipação no processo de gelificação para os 20 °C. Desta forma, a emulsão Emulsão^{GT+FOS(P=18%)+PHT} foi considerada não ser ainda ideal para administração intranasal. Sendo assim, decidiu-se diminuir a concentração de Pluronic na formulação nos ensaios finais para 17% (m/m), para tentar obter um valor de T_{AMAX} e TG_{50} no intervalo desejável (25 - 30 °C).

Foram elaborados três geles constituídos por 17% (m/m) de Pluronic, 0,2% (m/m) de Carbopol e 2,5% (m/m) de fosfenitoína de sódio (Tabela 2.3). Com cada gel foram desenvolvidas duas emulsões (usando as fases oleosas FO1.2^{PHT} e FO2.1^{PHT}), obtendo-se um total de 6 emulsões. De realçar que as fases oleosas possuíam fenitoína a 1% (m/m) (Tabela 2.6). A concentração total de fármaco foi equivalente a aproximadamente 15 mg/g de fenitoína ácida, tal como a obtida nos ensaios iniciais.

Quanto ao tamanho de gotícula da fase interna, foi possível verificar que as emulsões apresentavam um tamanho médio um pouco mais elevado que o pretendido, sendo que o índice de polidispersão obtido foi desta vez relativamente baixo (Tabela 2.14). De referir que o valor de viscosidade usado como meio dispersante foi o da água. No entanto, as emulsões preparadas, mesmo sendo diluídas 25 vezes, muito provavelmente apresentam uma viscosidade maior que a viscosidade da água o que poderá influenciar os resultados obtidos, e os valores reais serem na verdade inferiores. Como forma de averiguar o grau de interferência da viscosidade assumida para o meio dispersante na determinação do tamanho da gotícula, foram simulados resultados assumindo uma viscosidade de 1,5 e 2 mPa·s (valores de viscosidades aleatórios e superiores a 1,0031 mPa·s).

Tabela 2.14 Tamanho médio da gotícula da fase interna de cada emulsão desenvolvida nos ensaios finais e respetivo índice de polidispersão, assumindo diferentes valores de viscosidade do meio dispersante.

	Z - ave (nm)	PDI	Z - ave (nm)	PDI	Z - ave (nm)	PDI
Viscosidade do MD (mPa·s)	1,0031 (Água)		1,5		2	
Emulsão ¹ GT+FOS(P=17%)+PHT	332,8	0,232	222,1	0,232	166,7	0,232
Emulsão ¹ GT+FOS(P=17%)+PHT	394,1	0,362	263,1	0,362	197,4	0,362
Emulsão ² GT+FOS(P=17%)+PHT	522,5	0,598	348,8	0,598	261,7	0,598
Emulsão ² GT+FOS(P=17%)+PHT	281,8	0,175	188,1	0,175	141,1	0,175
Emulsão ³ GT+FOS(P=17%)+PHT	343,2	0,212	229,1	0,212	171,9	0,212
Emulsão ³ GT+FOS(P=17%)+PHT	275,3	0,179	183,7	0,179	137,9	0,179
Média	358,3	0,293	239,2	0,293	179,5	0,293
Desvio Padrão	83,5	0,150	55,8	0,150	41,8	0,150

Z-ave - Diâmetro hidrodinâmico médio, em nanómetros, obtido por análise de cumulantes, de 3 medições da mesma amostra; PDI - Índice de polidispersão; MD - Meio dispersante; GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; FOS - Fosfenitoína de sódio; PHT - Fenitoína.

Assumindo valores de 1,5 e 2 vezes superiores ao da água para a viscosidade do meio dispersante, há uma diminuição significativa do tamanho da gotícula da fase interna na mesma proporção de 1,5 e 2 vezes (Tabela 2.14). Porém não se conhece a viscosidade exata do meio dispersante das emulsões diluídas, sabe-se apenas que será maior que a viscosidade da água. Desta forma o tamanho de gotícula da fase interna será menor que $358,3 \pm 83,5$ nm, mas não se pode afirmar que será de facto semelhante ao valor de referência da formulação de que se partiu de 230 nm.

Cerca de uma semana depois da preparação das emulsões foi visível a formação de creme, que corresponde a um fator de instabilidade que ocorre em emulsões. No entanto, uma nanoemulsão, devido ao pequeno tamanho de gotícula que apresenta, é mais resistente a estes mecanismos (30-32). Este facto poderá indicar que realmente o tamanho obtido não tenha sido ainda o ideal. Por outro lado, estas formulações encontravam-se refrigeradas (4 °C) durante o tempo de armazenamento. A diminuição da temperatura contribui para a diminuição da viscosidade da formulação. Desta forma, as gotículas apresentam uma maior facilidade de movimento no fluido, o que pode ter contribuído para a desestabilização da formulação. Posto isto, torna-se complicado a definição exata do tamanho de gotícula da fase interna.

Os estudos da viscosidade em função da velocidade foram realizados a uma temperatura constante de 15 °C, devido à elevada viscosidade observada à temperatura ambiente. A determinação da viscosidade em função da temperatura efetuou-se a uma velocidade constante de 40 rpm e iniciou-se a uma temperatura de 15 °C. Na Figura 2.7 encontram-se representados os dados obtidos sob a forma da média e desvio padrão dos geles e das emulsões. A viscosidade dos geles e das emulsões não variou com a velocidade de cisalhamento, caracterizando-se estas preparações como fluidos newtonianos (Figura 2.7A). No entanto, nos ensaios iniciais, o gel com adição de fármaco [GT+FOS(P=18%)] apresentava ainda algumas características de fluido não newtoniano. Esta diferença pode ser devida à temperatura à qual se realizou o teste neste

estudo (15 °C), inferior à do ensaio inicial (20 °C). Devido à sua baixa viscosidade a 15 °C, o torque obtido foi menor que 10%, o que pode originar alguma percentagem de erro nas determinações da viscosidade e fazer com que a esta temperatura os geles apresentem comportamento newtoniano. Por outro lado, segundo Prudhomme et al. (1996), um gel contendo Pluronic apresenta um comportamento reológico newtoniano quando o polímero se encontra em baixas concentrações, ou quando o gel contém elevadas concentrações de Pluronic mas a baixas temperaturas (38). Neste caso, para além do Pluronic, o gel incorporava também na sua constituição, o Carbopol e o pró-fármaco. Através do estudo anterior, verificou-se que a fosfenitoína de sódio diminui a viscosidade da preparação. Este fator associado à temperatura à qual foi efetuada a medição (15°C) e à diminuição da concentração de Pluronic presente (17% (m/m)) relativamente ao GT+FOS(P=18%), podem contribuir para a existência de menos estruturas micelares e desta forma alterar o comportamento reológico da preparação. Posto isto, para a determinação da viscosidade em repouso destas preparações assumiu-se que a viscosidade se mantém constante com a velocidade de corte. Considerou-se assim, que o valor da viscosidade em repouso corresponda ao valor da viscosidade à velocidade máxima medida (250 rpm), ou seja à qual se conseguiu um valor de torque maior e por isso de maior confiança. Assim, a viscosidade que os geles apresentam em repouso será de $32 \pm 2,0$ mPa·s , e nas emulsões será de $181 \pm 14,8$ mPa·s .

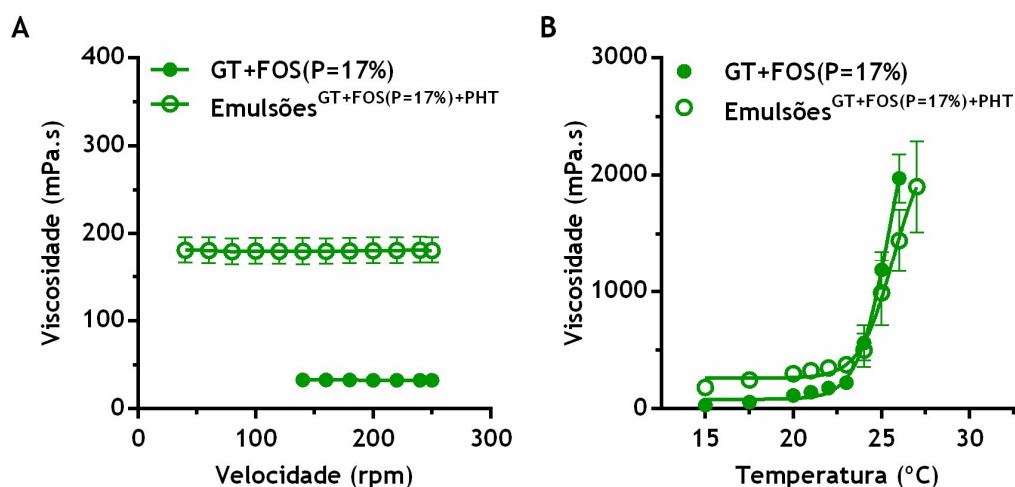


Figura 2.7 Viscosidade das preparações finais. Variação da viscosidade em função da velocidade de cisalhamento, a uma temperatura constante de 15 °C (Gráfico A) e em função da temperatura, a uma velocidade constante de 40 rpm (Gráfico B). Apresentam-se os valores médios obtidos e respetivos desvios padrões para os geles e as emulsões (N=3 e N=6, respetivamente). No gráfico A as linhas dizem respeito à união dos pontos e no Gráfico B referem-se às curvas obtidas por regressão não linear (modelo *log (agonist) vs response Variable slope (four parameters)* do GraphPad Prism, versão 6.01). GT - Gel Termorreversível; P - Pluronic; FOS - Fosfenitoína de sódio; PHT - Fenitoína.

Quando se manteve a velocidade de corte constante e se alterou a temperatura (Figura 2.7B), os geles e as emulsões apresentaram curvas de viscosidades muito semelhantes, como

anteriormente previsto. A temperaturas mais elevadas foi visível um aumento do desvio padrão nos valores de viscosidade, que pode ser explicado pelo facto de, apesar de se aguardar 5 min em cada temperatura antes de se obter o ponto de viscosidade, se ter verificado que o valor de viscosidade não estabilizava e continuava sempre a aumentar. Este aumento contínuo da viscosidade pode ter contribuído para a variação nos valores de viscosidade entre as emulsões e entre os geles, como se observa no Figura 2.7B. Após a análise dos valores de T_{G50} é visível não ter havido diferença na temperatura à qual se encontram 50% gelificadas ($p = 0,8313$), o que está de acordo com os valores de T_{AMAX} , sendo que tanto os geles como as emulsões começam a gelificar aos 24 °C (Tabela 2.15). Esta temperatura é superior comparativamente com o valor de T_{AMAX} da emulsão contendo 18% (m/m) de Pluronic do ensaio anterior (20,2 - 20,5 °C) (Tabela 2.10), mas ligeiramente inferior ao que se pretendia. Por outro lado, se se garantir uma temperatura inferior ou igual a 15 °C antes da preparação ser administrada, o facto de gelificar aos 24 °C não irá prejudicar a administração e garante que à temperatura intranasal se encontre gelificada.

Tabela 2.15 Resultados da análise de regressão não linear da viscosidade em função da temperatura para os geles e emulsões preparados nos ensaios finais.

	GT+FOS(P=17%)	Emulsões ^{GT+FOS(P=17%)+PTH}
Parâmetros		
Viscosidade pré-transição	80	261
Viscosidade pós-transição	2993	2283
TG ₅₀ (°C)	25,5	25,7
HillSlope	0,486	0,461
Desvio Padrão		
Viscosidade pré-transição	28,9	35,8
Viscosidade pós-transição	632,1	306,3
TG ₅₀ (°C)	0,4	0,4
HillSlope	0,087	0,097
Intervalos de confiança a 50%		
Viscosidade pré-transição	21 - 140	189 - 332
Viscosidade pós-transição	1685 - 4301	1669 - 2897
TG ₅₀ (°C)	24,6 - 26,3	24,9 - 26,4
HillSlope	0,305 - 0,667	0,266 - 0,655
Graus de liberdade		
	23	56
R ²	0,9803	0,9142
N	27	60
T_{AMAX} (°C)		
	24,3	24,4

TG₅₀ - Temperatura de gelificação para o qual o gel se encontra 50% gelificado; T_{AMAX} - Temperatura de aceleração máxima (temperatura à qual se inicia a gelificação); GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; FOS - Fosfenitoína de sódio; PHT - Fenitoína.

Nos estudos de osmolalidade, os três geles apresentaram uma osmolalidade inferior às emulsões, as quais têm valores demasiado elevados, na ordem dos 1400 mOsmol/Kg (Tabela 2.16), caracterizando-se desta forma como hiperosmóticas.

Tabela 2.16 Valores de osmolalidade médios para cada preparação e valor médio para os geles e emulsões desenvolvidas nos ensaios finais.

	Osmolalidade média (mOsmol/Kg)	Valor médio e Desvio Padrão (mOsmol/Kg)
1GT+FOS(P=17%)	624,7	626,3 ± 2,3
2GT+FOS(P=17%)	629,0	
3GT+FOS(P=17%)	625,3	
Emulsão¹GT+FOS(P=17%)+PHT	1399,0	1396,7 ± 25,5
Emulsão¹GT+FOS(P=17%)+PHT	1392,7	
Emulsão²GT+FOS(P=17%)+PHT	1434,7	
Emulsão²GT+FOS(P=17%)+PHT	1411,0	
Emulsão³GT+FOS(P=17%)+PHT	1384,0	
Emulsão³GT+FOS(P=17%)+PHT	1359,0	

GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; FOS - Fosfenitoína de sódio; PHT - Fenitoína.

Para avaliar a exequibilidade da administração in vivo de preparações com diferentes propriedades reológicas, foi realizado um ensaio piloto, muito preliminar, em murganhos. Neste estudo fez-se a comparação entre um gel com e sem fosfenitoína de sódio e uma emulsão com fármaco em ambas as fases. A concentração dos polímeros nos geles corresponde à concentração usada nos ensaios finais [17% (m/m) de Pluronic e 0,2% (m/m) de Carbopol]. O gel sem adição de fármaco foi preparado pela primeira vez neste ensaio [GT(P=17%)], enquanto o gel com o pró-fármaco foi selecionado aleatoriamente entre os três geles desenvolvidos no ensaio final [2GT+FOS(P=17%)]. A emulsão foi desenvolvida por uma mistura de fases aquosas e oleosas do estudo anterior, a fim de se aproveitarem as soluções elaboradas. Esta emulsão apresentava uma concentração total de fármaco equivalente a aproximadamente 15 mg/g de fenitoína ácida, tal como a verificada nos estudos anteriores. Desta forma, é possível administrar uma dose de fármaco que se espera poder ser quantificável em estudos farmacocinéticos futuros, aproximadamente 6 mg/Kg de peso de murganho (>> aos 0,4 mg/Kg, que originou níveis abaixo do limite de quantificação em estudos anteriores (8)).

Foi primeiramente feita a caracterização das preparações antes da administração aos murganhos. O tamanho médio de gotícula da fase interna da emulsão foi medido em amostras diluídas 25 e 250 vezes (Tabela 2.17). A amostra mais diluída preparou-se com o objetivo de a viscosidade do meio dispersante se aproximar mais do valor da água e posteriormente ser feita a comparação dos tamanhos. O PDI obtido foi baixo em ambas as amostras e o tamanho médio um pouco maior que o pretendido. De realçar que a emulsão diluída 250 vezes apresentou um tamanho médio de gotícula inferior, comparativamente à amostra diluída 25 vezes. No entanto, é de referir, que deveriam ter sido feitos replicados, como forma de garantir que a redução de tamanho se deve efetivamente à diluição e não a fatores de medição. Adicionalmente,

deveriam ter sido feitas mais amostras com diluições crescentes, com o intuito de se determinar qual a diluição a partir da qual já não há variação no tamanho de gotícula, mas sem prejudicar a sua deteção pelo aparelho.

Tabela 2.17 Determinação do tamanho médio de gotícula da fase interna e respetivo índice de polidispersão para a Emulsão^{GT+FOS(P=17%)+PHT}.

Diluição 25×				Diluição 250×			
Z - ave (nm)		PDI		Z - ave (nm)		PDI	
Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
334,1	3,7	0,180	0,028	303,7	4,4	0,210	0,028

Z-ave (nm) - Diâmetro hidrodinâmico médio, em nanómetros, obtido pela análise de cumulantes, de três medições da mesma amostra; PDI - Índice de polidispersão; DP - Desvio padrão.

No estudo da viscosidade em função da velocidade de cisalhamento verificou-se, uma vez mais, a diferença no comportamento reológico de uma preparação sem fármaco e com adição de fármaco (Figura 2.8). O gel sem fármaco apresentou um comportamento não newtoniano e pseudoplástico, tal como se verificou nos geles preparados no ensaio inicial. O 2GT+FOS(P=17%) e a emulsão apresentaram um comportamento newtoniano a 15 °C, como se constatou no anteriormente.

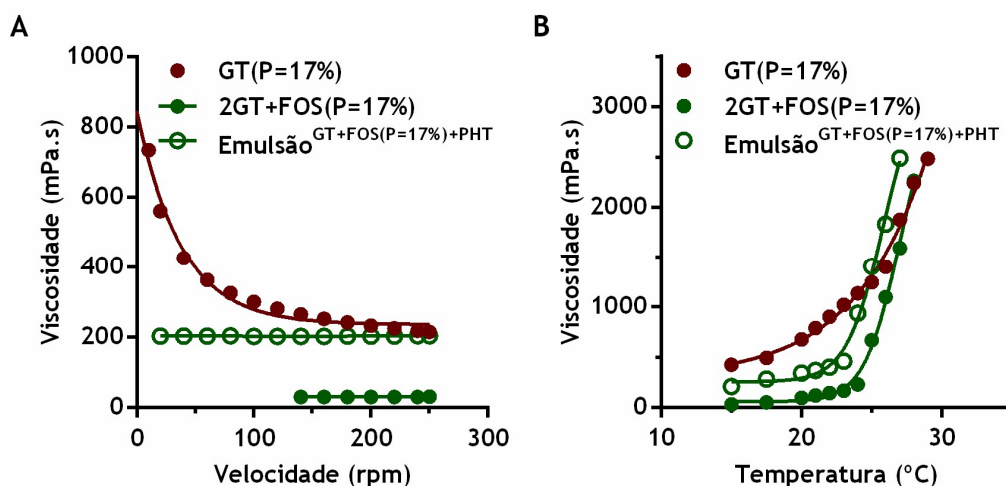


Figura 2.8 Variação da viscosidade em função da velocidade de cisalhamento, a uma temperatura constante de 15 °C (Gráfico A), e em função da temperatura, a uma velocidade constante de 40 rpm (Gráfico B). Apresentam-se os valores de viscosidade obtidos para os geles e as emulsões, sob a forma de pontos. No gráfico A as linhas das curvas das preparações com fármaco dizem respeito à união dos pontos e a linha do gel sem fármaco corresponde à curva obtida por regressão não linear do modelo *One phase decay*, do GraphPad Prism, versão 6.01. No Gráfico B as linhas referem-se às curvas obtidas por regressão não linear do modelo *log (agonist) vs response Variable slope (four parameters)* do mesmo software. GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; FOS - Fosfenitoína de sódio; PHT - Fenitoína.

Assim as viscosidades do 2GT+FOS(P=17%) e da Emulsão^{GT+FOS(P=17%)+PHT} foram de 31 e 205 mPa.s, respetivamente. De referir, mais uma vez, que os valores de torque obtidos na medição do gel

com fármaco foram menores que 10%, o que confere menor exatidão aos valores. Com o GT(P=17%) foi possível a adaptação do modelo de regressão não linear (Tabela 2.18). A viscosidade em repouso para este gel, a 15 °C, foi bastante superior relativamente ao 2GT+FOS(P=17%) ($p < 0,0001$) e à Emulsão^{GT+FOS(P=17%)+PHT} ($p = 0,0120$), o que pode dificultar o processo de administração aos murganhos. No entanto verificou-se que a elevadas velocidades de cisalhamento (*Plateau*), o valor de viscosidade foi mais próximo da viscosidade da emulsão contendo fármaco.

Tabela 2.18 Resultados da análise de regressão não linear da viscosidade em função da velocidade para o gel sem adição de fosfenitoína de sódio preparado no ensaio piloto *in vivo*.

	Parâmetro ± Desvio Padrão (mPa·s)		Intervalo de confiança a 95% (mPa·s)		Graus de liberdade	R ²	N
	Viscosidade em repouso	<i>Plateau</i>	Viscosidade em repouso	<i>Plateau</i>			
GT(P=17%)	846 ± 33,7	236 ± 8,8	771 - 920	216 - 255	11	0,9831	14

GT - Gel termorreversível; P - Pluronic;

No estudo da viscosidade em função da temperatura (Figura 2.8B), verificou-se uma vez mais a semelhança das curvas entre o gel e a emulsão com adição de fármaco. Relativamente ao gel sem adição de fármaco a transição sol-gel aconteceu num intervalo grande de temperatura, sendo que o seu ponto de início não é tão evidente como nas formulações com fármaco. Neste gel não foi possível o ajuste do modelo estatístico (*log (agonist) vs response - Variable slope (four parameters)*) dada a ambiguidade da curva obtida, existindo uma elevada incerteza quanto à viscosidade pós-transição e ao valor de TG₅₀. Por este motivo o modelo de regressão não linear apenas foi usado nas formulações contendo fármaco (Tabela 2.19). Mais uma vez não houve diferença significativa nos valores de TG₅₀ entre as duas preparações ($p = 0,2028$). A temperatura à qual o 2GT+FOS(P=17%) começou a gelificar (T_{AMAX}) foi próxima do valor médio de T_{AMAX}, dos geles [GT+FOS(P=17%)], obtido no ensaio anterior (24,3 °C) (Tabela 2.15), e também à T_{AMAX} da respetiva emulsão (Tabela 2.19). Desta forma sabe-se que as formulações com fármaco irão começar a gelificar na cavidade nasal a uma temperatura de sensivelmente 24 - 25 °C, sendo que aos 26 - 27 °C já se encontrarão 50% gelificadas. Por isso, é esperada a retenção da formulação e tempo suficiente para que a absorção de fármaco ocorra. No entanto, mediante os estudos da viscosidade com a velocidade, concluiu-se que as formulações têm de ser administradas frias podendo demorar mais tempo a atingir a temperatura de 24 °C. Se demorar demasiado tempo, a preparação poderá escorrer da cavidade nasal antes de se iniciar o processo de gelificação.

Tabela 2.19 Resultados da análise de regressão não linear da viscosidade em função da temperatura para o gel e emulsão com adição de fármaco preparados no ensaio piloto *in vivo*.

	2GT+FOS(P=17%)	Emulsão ^{GT+FOS(P=17%)+PHT}
Parâmetros		
Viscosidade pré-transição	56	254
Viscosidade pós-transição	3254	3390
TG ₅₀ (°C)	27,0	25,9
HillSlope	0,340	0,327
Desvio Padrão		
Viscosidade pré-transição	30,6	47,9
Viscosidade pós-transição	491,4	594,2
TG ₅₀ (°C)	0,4	0,6
HillSlope	0,047	0,060
Intervalos de confiança a 95%		
Viscosidade pré-transição	0 - 129	137 - 371
Viscosidade pós-transição	2092 - 4416	1936 - 4844
TG ₅₀ (°C)	26,0 - 28,0	24,5 - 27,2
HillSlope	0,229 - 0,451	0,180 - 0,474
Graus de liberdade		
	7	6
R2	0,9957	0,9933
N	11	10
T_{AMAX} (°C)		
	25,3	24,1

TG₅₀ - Temperatura de gelificação para o qual o gel se encontra 50% gelificado; T_{AMAX} - Temperatura de aceleração máxima (temperatura à qual se inicia a gelificação); GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; FOS - Fosfenitoína de sódio; PHT - Fenitoína.

Relativamente aos valores de osmolalidade destas três preparações foi possível observar mais uma vez a contribuição da fosfenitoína de sódio e do co-solvente (Tabela 2.20). As preparações com fármaco são hiperosmóticas, no entanto podem apresentar uma tonicidade inferior à osmolalidade devido às razões já apontadas anteriormente. Por sua vez o gel sem fármaco apresenta uma osmolalidade bastante inferior.

Tabela 2.20 Valores de osmolalidade obtidos nas preparações do ensaio piloto *in vivo*. Os resultados são apresentados na forma de média ± desvio padrão.

	GT(P=17%)	2GT+FOS(P=17%)	Emulsão ^{GT+FOS(P=17%)+PHT}
Osmolalidade (mOsmol/Kg)	362,3 ± 1,5	623,7 ± 4,0	1454,3 ± 12,7

GT - Gel termorreversível; P - Pluronic; FOS - Fosfenitoína de sódio; PHT - Fenitoína.

Por fim estas preparações foram administradas *in vivo* na cavidade nasal de murganhos anestesiados. Com alguma otimização do processo de enchimento da seringa, foi exequível a administração das três formulações frias, com viscosidades e comportamento reológico bastante diferentes.

5. Conclusão

O objetivo deste trabalho de investigação foi desenvolver uma nanoemulsão de fenitoína, com capacidade de gelificar à temperatura intranasal do murganho. Para isso, efetuou-se a otimização da fase aquosa, constituída por gel termorreversível, e avaliou-se a interferência da emulsificação e da presença de fármaco na viscosidade e temperatura de gelificação da formulação. Parâmetros como a osmolalidade, a determinação do tamanho de gotícula da fase interna e o índice de polidispersão foram medidos, a fim de se caracterizar as formulações obtidas e esperar que não ocorressem alterações relativamente a dados obtidos num trabalho anterior.

Sem adição de fármaco, apenas as formulações que continham Pluronic a 18% (m/m) ou uma concentração ligeiramente menor, pareceram gelificar. Tanto nos geles como nas emulsões, a diminuição da concentração de Pluronic provocaram a diminuição da viscosidade em repouso e um aumento no valor de T_{G50} e de T_{AMAX} . As emulsões, comparativamente aos geles, aumentaram a viscosidade mas atrasaram o processo de gelificação.

A adição de fármaco à emulsão diminuiu os valores de viscosidade em repouso e antecipou a transição sol-gel, o que levou a que nos ensaios finais se diminuísse a concentração de Pluronic na formulação. Apesar de se ter usado menos Pluronic, o valor de T_{AMAX} obtido (24°C) encontrou-se abaixo do intervalo pretendido. Isto indica que será necessária ainda uma maior diminuição na concentração de Pluronic, a fim de a emulsão gelificar entre os 25 - 30 °C. Adicionalmente, a adição de fármaco às formulações pareceu interferir com o comportamento reológico da preparação. Nos geles verificou-se uma diminuição da pseudoplasticidade quando é adicionado fosfenitoína de sódio à solução. Nas respetivas emulsões constatou-se que há alteração de comportamento não newtoniano para newtoniano quando se adiciona fármaco em ambas as fases.

Apesar das diferenças reológicas entre gel e emulsão, ou das preparações com e sem fármaco, ficou demonstrado que a administração in vivo é exequível. No entanto, a viscosidade em repouso das emulsões com fármaco, a 20 °C, aparentou ser ainda demasiado elevada sendo necessária a sua refrigeração antes de qualquer manipulação ou administração. Em estudos futuros poderá ser útil retirar o carbopol da formulação, uma vez que este contribui para o aumento da viscosidade da preparação e por isso dificulta a manipulação da mesma. Para além disso, ao não usar Carbopol, o valor de T_{AMAX} tenderá a aumentar e assim já se poderá encontrar dentro do intervalo pretendido, não sendo necessária a diminuição da concentração de Pluronic. Contudo, o Carbopol é um agente mucoadesivo e ao ser retirado da formulação, pode não ser garantida a retenção eficaz da mesma na cavidade nasal.

Relativamente aos estudos de osmolalidade, os valores obtidos encontram-se acima daquilo que foi proposto inicialmente, sendo que todas as preparações revelaram ser hiperosmóticas. No

entanto a osmolalidade pode não corresponder à tonicidade da preparação, contando que o co-solvente atravessasse a mucosa nasal e não contribua como um soluto para a tonicidade.

Quanto ao tamanho da gotícula da fase interna das emulsões, os resultados não foram conclusivos devido à incerteza acerca da viscosidade da preparação após diluição. Ainda assim o valor estimado por excesso de ~350 nm foi relativamente bom, tendo em conta que o método de preparação corresponde a emulsificação espontânea. Adicionalmente, os valores de PDI foram baixos, e todos inferiores ao valor alvo. A utilização de um gel termorreversível com as características apresentadas, como fase aquosa da emulsão, não interfere, portanto, na polidispersão da formulação.

Considerando todos os fatores, pode ser concluído que este tipo de formulação é promissora para avaliação da biodistribuição da associação de fenitoína e fosfenitoína em modelos animais. Um último esforço poderá ser ainda feito diminuindo a concentração de Pluronic, como proposto, por exemplo para 16%. Ficou igualmente claro que, mudando o fármaco, as características poderão ser alteradas, e haverá necessidade de nova otimização da formulação.

6. Referências bibliográficas

1. Guldiken B, Rémi J, Noachtar S. Cardiovascular adverse effects of phenytoin. *J Neurol.* 2015;263(5):861-70.
2. INFARMED. Infomed. Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/lista.php>; Acedido em 14 de setembro de 2017.
3. Mendes-Ribeiro JA, Antunes AP, Bentes C, Dias C, Bento C, Campos MM. Estado de mal epiléptico: propostas de normas e recomendações no âmbito da LPCE. *LPCE - Comissão Estado Mal Epiléptico.* 2012;2:1-44.
4. Anderson GD, Saneto RP. Current oral and non-oral routes of antiepileptic drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64(10):911-8.
5. Atef E, Belmonte AA. Formulation and in vitro and in vivo characterization of a phenytoin self-emulsifying drug delivery system (SEDDS). *Eur J Pharm Sci.* 2008;35(4):257-63.
6. Ae K, Kavalci C, Bayraktar N, Bacanlı D, Tr A, Ta G, et al. Treatment with lipid emulsion decreases high levels of phenytoin in rats . 2017;25-9.
7. Maulika P, Kalpen P, Ankita P. Formulation and evaluation of phenytoin complexes for dissolution enhancement. 2014;5(2):275-97.
8. Serralheiro A. Intranasal Delivery of Antiepileptic Drugs: Non-clinical Evaluation of Pharmacokinetics and Brain Biodistribution. 2015. 264-291.
9. Serralheiro A, Alves G, Fortuna A, Falcão A. Intranasal administration of carbamazepine to mice: A direct delivery pathway for brain targeting. *Eur J Pharm Sci.* 2014;60(August 2015):32-9.
10. Warnken ZN, Smyth HDC, Watts AB, Weitman S, Kuhn JG, Williams RO. Formulation and device design to increase nose to brain drug delivery. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2016;35:213-22.
11. Serralheiro A, Alves G, Fortuna A, Falcão A. Direct nose-to-brain delivery of lamotrigine following intranasal administration to mice. *Int J Pharm.* 2015;490(1-2):39-46.
12. Antunes Viegas D, Rodrigues M, Francisco J, Falcão A, Alves G, Santos AO. Development and application of an ex vivo fosphenytoin nasal bioconversion/permeability evaluation method. *Eur J Pharm Sci.* 2016;89:61-72.
13. Khan AR, Liu M, Khan MW, Zhai G. Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route. *J Control Release.* 2017;268(September):364-89.
14. Kälviäinen R. Intranasal therapies for acute seizures. *Epilepsy Behav.* 2015;49:303-6.
15. Patel Z, Patel B, Patel S, Pardeshi C. Nose to Brain Targeted Drug Delivery bypassing the Blood-Brain Barrier : An overview. *Drug Invent Today.* 2012;4(12):610-5.

16. Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA. A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. *J Control Release*. 2016;237:147-59.
17. Bialer M. Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs). *Adv Drug Deliv Rev*.
18. Peixoto D. Otimização da Fase Oleosa de Nanoemulsões de Fenitoína. 2017.
19. Abdou EM, Kandil SM, Miniawy HMFE. Brain targeting efficiency of antimigrain drug loaded mucoadhesive intranasal nanoemulsion. *Int J Pharm*. 2017;529(1-2):667-77.
20. Kaur P, Garg T, Rath G, Goyal AK. In situ nasal gel drug delivery: A novel approach for brain targeting through the mucosal membrane. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol*. 2016;44(4):1167-76.
21. Sousa J, Alves G, Oliveira P, Fortuna A, Falcão A. Intranasal delivery of ciprofloxacin to rats: A topical approach using a thermoreversible in situ gel. *Eur J Pharm Sci*. 2017;97:30-7.
22. Rowe R, Sheskey P, Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. *Handb Pharm excipients*, Sixth Ed. 2009;110-113;506-509.
23. Chen J, Zhou R, Li L, Li B, Zhang X, Su J. Mechanical, rheological and release behaviors of a poloxamer 407/poloxamer 188/carbopol 940 thermosensitive composite hydrogel. *Molecules*. 2013;18(10):12415-25.
24. Singh RMP, Kumar A, Pathak K. Mucoadhesive in situ nasal gelling drug delivery systems for modulated drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2013;10(March):115-30.
25. Maali A, Mosavian MTH. Preparation and Application of Nanoemulsions in the Last Decade (2000-2010). *J Dispers Sci Technol*. 2013;34(1):92-105.
26. Prista L, Alves A, Morgado R, Lobo J. *Tecnologia Farmacêutica*. 8.^a Edição. Volume I. Fundação Calouste Gulbenkian; 2011; 597-613.
27. Matos M, Laca A, Rea F, Iglesias O, Rayner M, Gutiérrez G. O/W emulsions stabilized by OSA-modified starch granules versus non-ionic surfactant: Stability, rheological behaviour and resveratrol encapsulation. *J Food Eng*. 2018;222:207-17.
28. Drelich A, Gomez F, Clausse D, Pezron I. Evolution of water-in-oil emulsions stabilized with solid particles. Influence of added emulsifier. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp*. 2010;365(1-3):171-7.
29. Chen H, Khemtong C, Yang X, Chang X, Gao J. Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs. *Drug Discov Today*. 2011;16(7-8):354-60.
30. Lalani J, Baradia D, Lalani R, Misra A. Brain targeted intranasal delivery of tramadol: Comparative study of microemulsion and nanoemulsion. *Pharm Dev Technol*. 2015;20(8):992-1001.
31. Tadros T, Izquierdo P, Esquena J, Solans C. Formation and stability of nano-emulsions. *Adv Colloid Interface Sci*. 2004;108-109:303-18.

32. Anton N, Vandamme TF. Nano-emulsions and micro-emulsions: Clarifications of the critical differences. *Pharm Res.* 2011;28(5):978-85.
33. Kumar M, Misra A, Mishra AK, Mishra PP, Pathak K. Mucoadhesive nanoemulsion-based intranasal drug delivery system of olanzapine for brain targeting. *J Drug Target.* 2008;16(10):806-14.
34. Kumar M, Misra A, Babbar AK, Mishra AK, Mishra P, Pathak K. Intranasal nanoemulsion based brain targeting drug delivery system of risperidone. *Int J Pharm.* 2008;358(1-2):285-91.
35. European pharmacopoeia 8.4. 792-793.
36. GraphPad Software. Disponível em: https://www.graphpad.com/guides/prism/6/curve-fitting/index.htm?reg_dr_stim_variable.htm; Acedido a 13 de fevereiro de 2018.
37. GraphPad Software [Internet]. Disponível em: https://www.graphpad.com/guides/prism/6/curve-fitting/index.htm?reg_exponential_decay_1phase.htm; Acedido a 13 de fevereiro de 2018.
38. Prud'homme RK, Wu G, Schneider DK. Structure and Rheology Studies of Poly(oxyethylene-oxypropylene-oxyethylene) Aqueous Solution. *Langmuir.* 1996;12(20):4651-9.

Anexos

Anexo 1 - Lista de medicamentos abrangidos pelo “Projeto Via Verde do Medicamento”.

Lista de medicamentos extraída da Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200 de 15/02/2015, “Projeto Via Verde do Medicamento”.

Medicamento	Nº registo
Symbicort 80/4,5µg/dose	3515087
Symbicort 160/4,5µg/dose	3514080
Symbicort 320/9µg/dose	4073680
Atrovent Unidose	2368280
Spiriva 18µg/dose	3984481
Budenofalk 2mg/dose, espuma retal	5282025
Budenofalk OD, 9mg, granulado GR	5354923
Salofalk, 1g/dose, espuma retal	4275582
Salofalk enemas, 4g/60mL, suspensão retal	4352886
Risperdal Consta 25mg/2mL	4753588
Risperdal Consta 37,5mg/2mL	4753687
Risperdal Consta 50mg/2mL	4753786
Mysoline, 250 mg, comprimido	5637400
Asacol 400mg, 60 comp. GR	8676817
Asacol 800mg, 60 comp. GR	5179627
Innohep 10.000 U.I. Anti-Xa/0,5mL	2816783
Innohep 14.000 U.I. Anti-Xa/0,7mL	2817385
Innohep 18.000 U.I. Anti-Xa/0,9mL	2817989
Sandimmun Neoral 25mg, 50 cáps.	8742718
Sandimmun Neoral 50mg, 30 cáps.	8742768
Sandimmun Neoral 100mg, 50 cáps.	8742726
Lovenox 20mg/0,2mL, 6 unidades	2308682
Lovenox 40mg/0,4mL, 6 unidades	2308781
Lovenox 60mg/0,6mL, 6 unidades	2841781
Lovenox 80mg/0,8mL, 6 unidades	2841989

Anexo 2 - Exemplo de um documento de faturação de dispensa com participação municipal.

FARMACIA PEREIRA & BARRETO
 Dir.Téc: DrºNuno A.Bártoło Calçada
 Nº.Contrib.: 505391821 Telef.: 251 652 2

 Beneficiário:
 N.Receita:
 Data: 15-01-2018 Op 18

 Ent. 100X CM (97RSP) Lote 1 Rec. 4

Código	Designação	Qtd		
PVP	Pr.Refª %	SNS Comp. Utente		
5552179	LEVOTIROXINA SÓDICA RATIO 0.	1		
2,53	2,53 4%	2,40 0,10 0,03		
5907183	TRIATEC COMPOSTO FORTE 5 MG	1		
8,32	8,29 4%	7,86 0,33 0,11		
8322628	VENTILAN INALADOR AER 100 MC	1		
3,75	3,20 14%	3,04 0,53 0,18		
----- Total:				
PVP	Qtd	SNS	Comp.	Utente
14,60	3	13,32	0,96	0,32

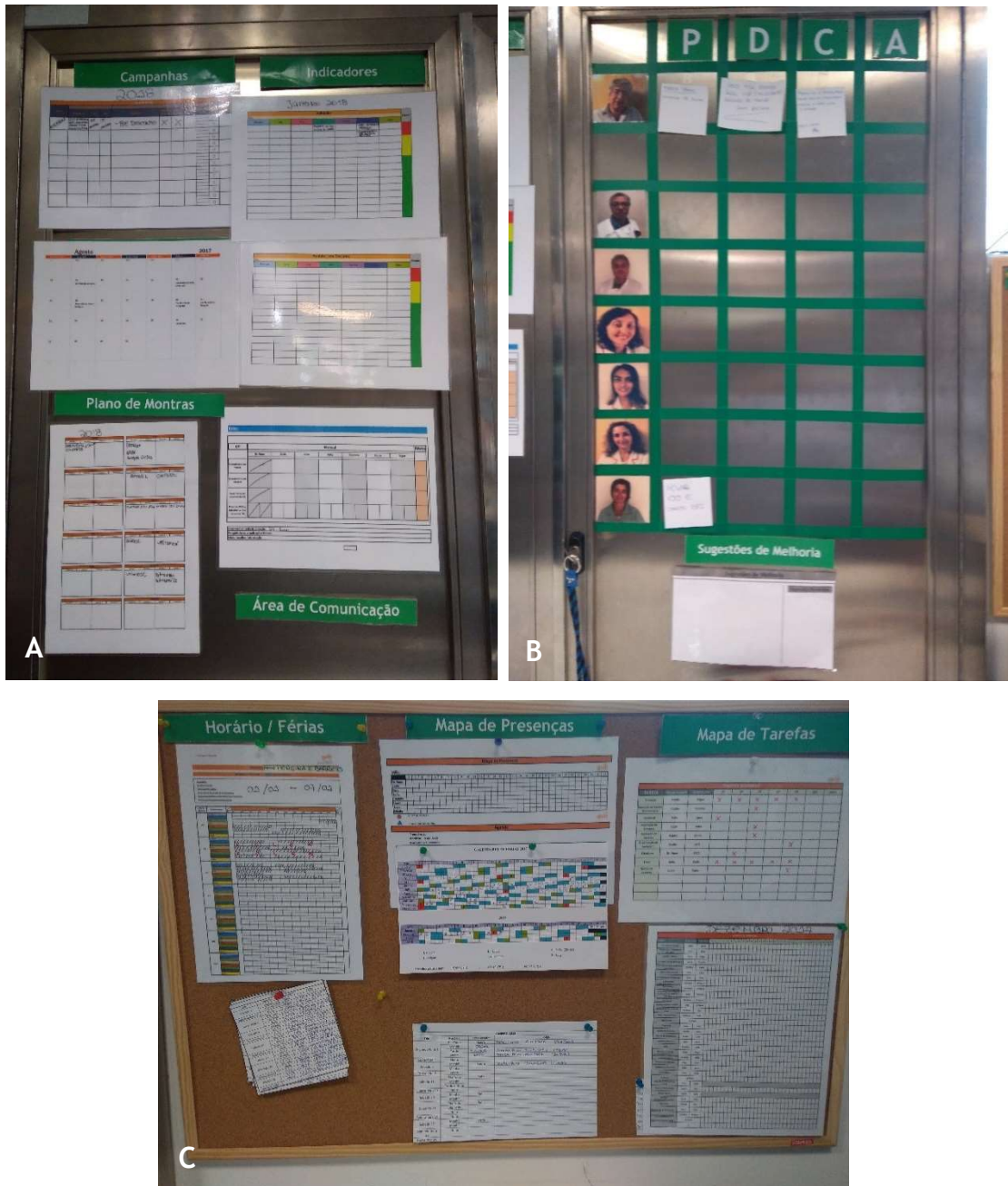
 Declaro que:
 Me foram dispensadas as 3 embalagens
 de medicamentos constantes da receita e
 prestados os conselhos sobre a sua utilização.

Direito de opção:
 Não exerci direito de opção.

Ass.do Utente _____

Valor a descontar na conta corrente dos beneficiários da participação municipal em medicamentos.

Anexo 3 - Imagens do quadro *Kaizen* implementado na Farmácia Pereira & Barreto.



Imagens relativas ao quadro *Kaizen*. Na figura A encontram-se representados, de cima para baixo e da esquerda para a direita, o quadro de campanhas, plano de montras, indicadores de validade, de produtos sem consumo e de vendas, e uma área de comunicação; na figura B apresenta-se o quadro PDCA (*Plan, Do, Check, Act*) e o quadro de sugestões de melhoria; e na figura C consta o quadro de horário/férias, calendário de folgas, mapa de presenças e mapa de tarefas.

Anexo 4 - Comunicação em formato de póster apresentado no XII Annual CiCS - UBI Symposium, Covilhã, 6-7 de julho de 2017.

DEVELOPMENT OF A THERMOREVERSIBLE INTRANASAL FORMULATION OF PHENYTOIN

Isaura Teixeira^{1,2}, Adriana O. Santos^{1,2}

¹ Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal;

² CICS-UBI – Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal;

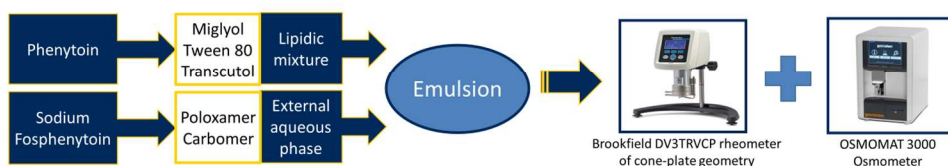
Introduction

Phenytoin is a drug with poor water solubility that acts at the level of the central nervous system (CNS) for the treatment and prevention of epilepsy. Its intranasal administration is of great interest, since the nasal mucosa allows drugs to be partially absorbed directly into the CNS, thus potentially reducing toxic systemic effects.

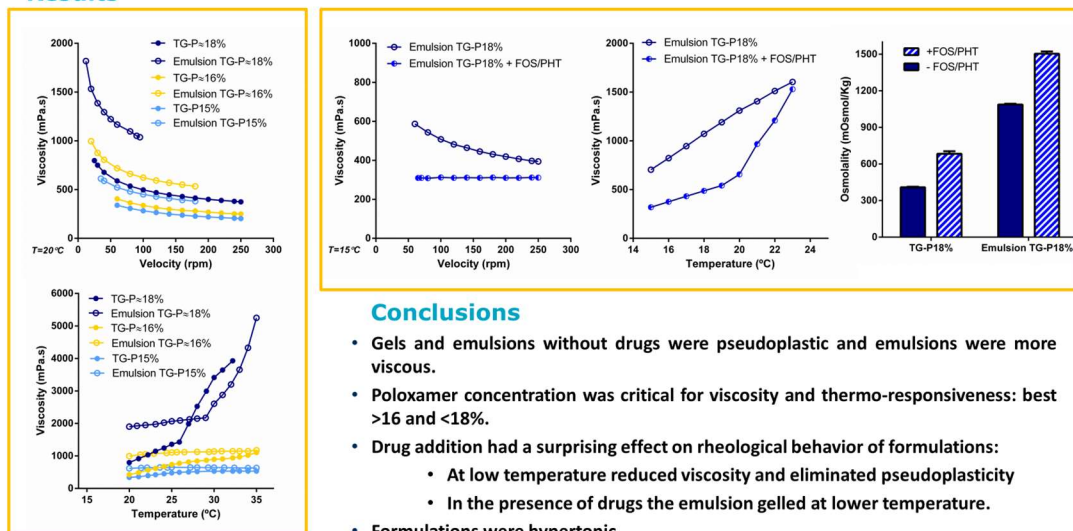
The **objective** of this work was to develop an intranasal formulation of phenytoin that gels at physiological temperature, and to study the impact of formulation factors in the rheological properties of the formulation.

Methods

In order to increase Phenytoin dosage, emulsions were prepared containing phenytoin in the oil phase and the corresponding pro-drug, sodium fosphenytoin, in the aqueous phase. The preparations were adjusted to pH 6.5 - 7.2 and characterized.



Results



Conclusions

- Gels and emulsions without drugs were pseudoplastic and emulsions were more viscous.
- Poloxamer concentration was critical for viscosity and thermo-responsiveness: best >16 and <18%.
- Drug addition had a surprising effect on rheological behavior of formulations:
 - At low temperature reduced viscosity and eliminated pseudoplasticity
 - In the presence of drugs the emulsion gelled at lower temperature.
- Formulations were hypertonic.