



Soluções para problemas comuns

# **Instabilidade na Formulação**

# Objetivos

Informação e ferramentas, revemos os pontos críticos (produção, ferramentas, embalagem e outros processos).

Soluções para os problemas mais comuns.

# Índice

- Introdução aos conceitos mais básicos de instabilidades.
- Factores que influenciam a instabilidade das formulações.
- Incompatibilidades em diferentes formas de dosagem.

# Estabilidade numa Fórmula Magistral

## O que é e como afecta a formulação

O que é a estabilidade numa Fórmula Magistral?

A capacidade de manter as propriedades químicas, físicas, terapêuticas e microbiológicas durante o prazo de validade da fórmula magistral ou do medicamento individualizado.

Consequências da instabilidade de uma fórmula:

- Perda do ingrediente activo (hidrólise, oxidação).
- Alteração da composição do veículo (evaporação da água em cremes O/W ou álcool em soluções).
- Perda de uniformidade da formulação (precipitação, quebra da emulsão, floculação).
- Perda das propriedades organolépticas da formulação (mudança de cor, odor).
- Redução da biodisponibilidade (alterações no pH).
- Produção de materiais potencialmente tóxicos (metabólitos, produtos de oxidação, ácidos).
- Traduzido com a versão gratuita do tradutor - [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator)

# Factores que afectan a estabilidad

- Factores ambientais
- Factores químicos: incompatibilidades
- Contaminação/ instabilidade microbiológica
- Embalagem
- Factores intrínsecos

# Factores Ambientais

## Temperatura:

- Temperatura ambiente (até 25-30°C)
- Frigorífico (2 a 8 °C)
- Congelador (-20 a -10°C)

## Luz:

- Evitar a degradação, formulando rapidamente e utilizando recipientes adequados (topázio ou alumínio).
- Se possível, utilizar uma câmara de atmosfera inerte (nitrogénio), campânula de fluxo laminar ou câmara escura.

## Humidade:

- Pode promover a hidrólise do ingrediente activo.
- O controlo da temperatura e humidade do ambiente é de grande importância para o perfeito estado das nossas PA.
- Outras circunstâncias que podem afectar a preparação de um PA: estar perto de um banho de água, de uma fonte de ar condicionado ou se o ambiente for muito húmido.

# Instabilidades Microbiológicas

## Fontes de poluição:

- Água: Gram-negativo, Pseudomonas. Os microorganismos que podem contaminar a preparação podem ser encontrados na água, ferramentas e recipientes, entre outros.
- Ar: esporos (Penicillium, aspergillus...): Os filtros de ar devem ser limpos.
- Matéria prima: Micrococcus → Ficha técnica.
- Pigmentos: Salmonela.
- Midones: Coliformes.
- Gomas: Actinomycetes.
- Produtos animais: Salmonela, coliformes.
- Pessoal: Coliformes, Staphylococcus, Streptococcus.

Os protocolos de limpeza devem ser reais e devem ser revistos.

# Embalagem

As embalagens para preparações ou fórmulas magistrais devem preencher as condições necessárias para garantir total estabilidade e segurança.

Cada preparação deve ser estudada com o mesmo rigor e seriedade com que estudamos os PA. Uma embalagem correcta assegura uma boa estabilidade e conservação e garante a eficácia do tratamento.

Riscos de embalagem incorrecta:

- Factores físicos ou mecânicos: choques, quedas ou pressões a que a FM está sujeita, especialmente se não estiver devidamente protegida (embalagem secundária).
- Factores ambientais: humidade, temperatura, luz e oxigénio.
- Factores químicos e biológicos, reacções químicas ou contaminação microbiana.

# Embalagem

Para além da sua função protectora, a embalagem, tanto externa como interna, é importante para a identificação e informação sobre o conteúdo.

A embalagem deve conter um folheto ou ficha de informação do doente com todos os aspectos relacionados com o medicamento: dosagem, método de administração, contra-indicações, reacções adversas, utilização correcta e armazenamento.

Desta forma, a Lei 25/1990 sobre Medicamentos estabelece uma dupla função para as embalagens farmacêuticas e, neste caso, para os medicamentos individualizados: proteger o produto e oferecer toda a informação ao paciente/cuidador.

## **Tipo de embalagem:**

- Acondicionamento imediato: esta é a embalagem que entra em contacto directo com o medicamento; esta embalagem segue a terminologia de R.D.2236 / 1993 para embalagem primária.
- Embalagem externa: contém embalagem primária no interior, e é o que se conhece como embalagem secundária.

# Classificação dos diferentes produtos farmacêuticos

Rota da administração	Condição física	Formas mais frequentes	Principais tipos de embalagem
<b>Oral</b>	Formas Líquidas	Xaropes	Boiões de plástico ou vidro
		Soluções, suspensões ou similares	Ampolas ou frascos de plástico ou vidro
	Formas Sólidas	Cápsulas	Tira de bolhas, jarro, saquetas
		Comprimidos	
		Adagas, pastilhas, pastilhas elásticas ou gomas	
Pós ou grânulos			
<b>Rectal</b>	Formas Líquidas	Soluções, suspensões ou similares	Botões de plástico, enemas, ampolas
	Formas Sólidas	Supositórios, pomadas, cremes, géis ou similares	Moldes Supositórios, Boiões, Tubos de Plástico, Tubos de Alumínio

# Classificação dos diferentes produtos farmacêuticos

Rota da administração	Condição física	Formas mais frequentes	Principais tipos de embalagem
<b>Tópica</b>	Formas Líquidas	Soluções, suspensões ou similares	Botes de Plástico, Vidro, Garrafas, Névoas de Aerossóis, Pulverizadores, Pulverizadores
	Formas Semi-sólidas	Pomadas, cremes, géis ou similares	Tubos de plástico, tubos de alumínio. Boiões.
	Formas Sólidas	Pensos transdérmicos, pós compostos	Envelopes. Talqueeras. Frascos doseadores.
<b>Vaginal</b>	Formas Líquidas	Soluções, suspensões ou similares	Frascos. Seringas pré-cheias.
	Formas Semi-sólidas	Pomadas, cremes, géis ou similares	Tubos de plástico. Alumínio. Boiões. Seringas vaginais.
	Formas Sólidas	Ovos	Moldes de ovos
<b>Oftálmica</b>	Formas Líquidas	Soluções, suspensões ou similares	Recipientes de plástico, esterilizados
	Formas Semi-sólidas	Pomadas, cremes, géis ou similares	Tubos de Plástico, Alumínio, Esterilizados

# Classificação dos diferentes produtos farmacêuticos

Rota da administração	Condição física	Formas mais frequentes	Principais tipos de embalagem
<b>Intra-cavitária</b>	Formas Líquidas	Soluções, suspensões ou similares	Frascos de Plástico, Aerossóis, Névoas, Pulverizadores, Sprays
	Formas Semi-sólidas	Pomadas, cremes, géis ou similares	Tubos
<b>Inalatória</b>	Formas Gasosas	Gases	Inaladores, Dispositivos Inalatórios
	Formas Líquidas	Soluções, suspensões ou similares	
	Formas Sólidas	Pós	
<b>Parenteral</b>	Formas Líquidas	Soluções, suspensões ou similares	Botões, bolsas esterilizadas, seringas pré-cheias, canetas
	Formas Sólidas	Pós e liofilizados para injeção	Ampolas, seringas pré-cheias

# Embalagem

## Vidro

O vidro é resistente a alterações físicas e químicas. É o material mais utilizado até à data. As suas normas são regulamentadas pela RFE.

Recomendações:

- Utilizar vidro borossilicatado para evitar superfície alcalina.
- Utilizar amortecedores em caso de possível precipitação de iões do vidro.
- Usar vidro topázio para evitar a fotólise.

# Embalagem

## Vidro

### 3.2.1.

CONTENTORES FARMACÊUTICOS DE VIDRO: O texto desta monografia foi validado em colaboração com a AEMPS (Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde).

Os recipientes de vidro para uso farmacêutico são artigos de vidro destinados a entrar em contacto directo com preparações farmacêuticas. O vidro incolor é muito transparente no espectro visível.

- O vidro colorido é obtido através da adição de pequenas quantidades de óxidos metálicos, escolhidos de acordo com a absorvância espectral desejada.
- O vidro neutro é um vidro borossilicatado contendo quantidades significativas de óxido bórico, óxido de alumínio, álcalis e/ou óxidos de terra alcalinos. Devido à sua composição, o vidro neutro tem uma forte resistência hidrolítica e uma forte resistência ao choque térmico.
- O vidro de silicato de sódio é um vidro de silicato contendo óxidos de metais alcalinos, principalmente óxido de sódio, e óxidos de metais alcalino-terrosos, principalmente óxido de cálcio.
- Devido à sua composição, este vidro tem apenas uma resistência hidrolítica moderada.

# Embalagem

## Vidro

A estabilidade hidrolítica dos recipientes de vidro farmacêuticos é expressa pela resistência oferecida pelo vidro à libertação de substâncias minerais solúveis em água nas condições de contacto prescritas entre a superfície interna do recipiente ou os grânulos de vidro e a água.

A resistência hidrolítica é avaliada através da avaliação do álcali libertado.

De acordo com a sua resistência hidrolítica, os recipientes de vidro são classificados da seguinte forma:

- Recipientes de vidro tipo I: recipientes de vidro neutros, com uma elevada resistência hidrolítica devido à composição química do próprio vidro;
- Recipientes de vidro tipo II: geralmente recipientes de vidro sódico-lima-sílica, com uma elevada resistência hidrolítica resultante de um tratamento de superfície adequado;
- Recipientes de vidro de tipo III: geralmente recipientes de vidro de soda-lima-sílica com apenas resistência hidrolítica moderada.

# Embalagem

## Vidro

As seguintes indicações, em itálico, são recomendações gerais para o tipo de recipiente de vidro que pode ser utilizado para diferentes tipos de preparações farmacêuticas.

**O fabricante de um produto farmacêutico é responsável por assegurar a adequação da embalagem escolhida.**

*Os recipientes de vidro tipo I são adequados para a maioria das preparações, quer sejam ou não para administração parenteral.*

*Os recipientes de vidro tipo II são adequados para a maioria das preparações aquosas ácidas e neutras, quer seja ou não para administração parentérica.*

*Os recipientes de vidro de tipo III são geralmente adequados para preparações não aquosas para administração parenteral, para pós para administração parenteral (excepto para preparações liofilizadas) e para preparações para administração não parenteral.*

Em geral, os recipientes de vidro com uma resistência hidrolítica superior à recomendada acima também podem ser utilizados para um determinado tipo de preparação.

# Embalagem

## Vidro

O recipiente escolhido para uma determinada preparação deve ser tal que o material de vidro não liberte substâncias em quantidades suficientes para afectar a estabilidade da preparação ou para apresentar um risco de toxicidade.

Em casos justificados, poderá ser necessário dispor de informações detalhadas sobre a composição do vidro para que os riscos potenciais possam ser avaliados.

As preparações para administração parentérica são normalmente embaladas em recipientes de vidro transparente, mas o vidro colorido pode ser utilizado para substâncias sensíveis à luz.

O vidro incolor ou colorido é utilizado para outras preparações farmacêuticas. Recomenda-se que todos os recipientes de vidro para preparações líquidas e para pós para administração parentérica permitam uma inspecção visual do seu conteúdo.

# Embalagem

## Vidro: Testes para definir a sua qualidade

Para definir a qualidade dos recipientes de vidro de acordo com a sua utilização prevista, são necessários um ou mais dos seguintes testes.

São efectuados **ensaios de resistência hidrolítica** para definir o tipo de vidro (I, II ou III) e para verificar a sua resistência hidrolítica.

Além disso, os recipientes destinados a preparações parenterais aquosas são submetidos a um **teste de libertação de arsénico** e os recipientes de vidro colorido são submetidos a um **teste de transmissão espectral**.

Todos os testes e os seus limites estão definidos na Farmacopeia Real.

# Embalagem

## Plástico

Os principais materiais plásticos para o fabrico de embalagens farmacêuticas são: POLIOLEFINAS, tipo polietileno (baixa ou alta densidade: HDPE ou LDPE) e POLIPROPILENO (PP), POLICLORETO DE VINIL (PVC), POLIETILENO FTALAT (PET) e outros copolímeros tais como o ACETATO DE ETILENO VINIL (PET-EVA).

Todos eles têm testes específicos de acordo com a Farmacopeia Europeia, com conteúdo específico de aditivos, metais pesados e outros.

Condições a cumprir:

- Compatibilidade química: o produto não deve reagir com o recipiente, nem o recipiente com o produto. Não deve apresentar qualquer alteração, deformação.
- Interação embalagem-produto: Fenómenos de absorção/adsorção.
- Deterioração da embalagem devido ao ataque químico do produto.
- Em produtos de alta densidade (xaropes, pomadas) a adsorção do produto às paredes do recipiente pode tornar difícil esvaziar completamente o recipiente.
- Interação com o ambiente, com a permeação de substâncias gasosas de baixo peso molecular, tais como oxigénio ou vapor de água. Isto é muito importante se o produto for sensível à oxidação e será necessário seleccionar um material que seja ou tenha uma barreira de oxigénio.

# Tipos de Plásticos

Tipo	Símbolo	Características
PETE o PET Código Id: 1	The image shows the standard recycling symbol for PET, which is a triangle with three arrows forming a circle. Inside the triangle is the number '01' and below it, the letters 'PET'.	<ul style="list-style-type: none"><li>• O politereftalato de etileno é um plástico semi-rígido ou rígido, resistente ao impacto.</li><li>• É utilizado para líquidos.</li><li>• É reciclável e aprovado pela FDA.</li></ul>
HDPE Código Id: 2	The image shows the standard recycling symbol for HDPE, which is a triangle with three arrows forming a circle. Inside the triangle is the number '2' and below it, the letters 'HDPE'.	<ul style="list-style-type: none"><li>• O polietileno de alta densidade (HDPE) é um plástico duro, opaco, leve mas forte, pode suportar pesos muito elevados mesmo que seja muito leve.</li><li>• É utilizado para líquidos e sacos.</li><li>• É reciclável e aprovado pela FDA.</li></ul>
PVC Código Id: 3	The image shows the standard recycling symbol for PVC, which is a triangle with three arrows forming a circle. Inside the triangle is the number '3' and below it, the letters 'V'.	<ul style="list-style-type: none"><li>• O Cloro (Cl) é o principal componente utilizado para fazer o Policloreto de Vinilo (PVC), que é um tipo comum de plástico que é biologicamente e quimicamente resistente. Estas duas características ajudam os produtos a manter a integridade dos produtos, incluindo os medicamentos.</li><li>• O vinil transparente é utilizado como embalagem para medicamentos, embalagens em blister, etc.</li><li>• É aprovado pela FDA.</li></ul>

# Tipos de Plásticos

Tipo	Símbolo	Características
LDPE Código Id: 4		<ul style="list-style-type: none"><li>• O polietileno de baixa densidade (PEBD) é a mais fina de todas as resinas e tem a maior resistência ao calor.</li><li>• Devido à sua força e flexibilidade, é utilizado em películas plásticas que requerem vedação térmica. Também pode ser rígido.</li><li>• É aprovado pela FDA e pode não ser reciclável.</li></ul>
PP Código Id: 5		<ul style="list-style-type: none"><li>• O polipropileno (PP) é um plástico rígido, mas menos frágil do que outros plásticos. Pode ser opaco, translúcido ou colorido. Tem um ponto de fusão elevado, o que lhe permite ser seguro no forno e na máquina de lavar louça.</li><li>• É adequado para medicamentos.</li><li>• É aprovado pela FDA e reciclável.</li></ul>
PS Código Id: 6		<ul style="list-style-type: none"><li>• O poliestireno (PS) é um plástico incolor e duro, sem muita flexibilidade. Pode ser feito em espumas ou moldes, utensílios, etc.</li><li>• Resistente ao calor</li><li>• Aprovado pela FDA e pode ser reciclado.</li></ul>
O Código Id: 7		<ul style="list-style-type: none"><li>• O policarbonato ou ácido polilactida (PLA) é feito a partir de uma ou mais resinas plásticas. É utilizado para grandes recipientes de 20L de água e muitos outros tipos de recipientes. Pode conter alimentos.</li><li>• É aprovado pela FDA.</li></ul>

# Características das embalagens plásticas

Características	PVC	HDPE-LDPE	PP	PET	ALUMÍNIO
Resistencia al calor	NÃO	SIM -	SIM	NÃO	SIM
Puede ceder sustancias que afecten al contenido de la FM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
Adsorción de conservantes	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
Contiene sales de : Plomo (Pb), Bario (Ba), Estaño (Sn) o Zinc (Zn)	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
Resistencia al ataque químico de ácidos, bases, sales, humedad, aceites y HC alifáticos	SIM	SIM*	SIM	SIM**	SIM
Resistencia al ataque de éteres, cetonas, HC aromáticos y HC clorados	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM
Impermeabilidad al oxígeno	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
Impermeabilidad al vapor de agua	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
Absorción de azufre y compuestos sulfurosos	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
Impermeabilidad a las esencias y productos volátiles (mentol, eucalipto, alcanfor)	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
Resistencia a oxidantes	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM***

\*Não a >60°C e ácidos fortes; \*\* Não ao sulfato de cobre (outros sais, sim). Ideal para álcoois (<50°C), etileno e propilenoglicol, glicerina, peróxido de hidrogénio, hidroquinonas e trietanolaminas (TEA); \*\*\* é revestido com um verniz epoxifenólico que isola o metal.

Inestabilidade en la formulación

# Embalagem

## Metal

O metal é o material mais frequentemente utilizado para a produção de aerossóis pressurizados, lâminas, tubos e cápsulas para fechos de frascos.

O alumínio (Al) é o metal mais utilizado.

Complexos metálicos, compostos laminados formados por diferentes associações metálicas como o alumínio-polietileno, Al-PVC, Al-PVC, etc.

É utilizado principalmente como embalagem primária para comprimidos e supositórios, uma vez que a selagem térmica das folhas atinge uma condição ótima.

Resina Epoxídica

# Embalagem

Lista de links para o Regulamento de Embalagens de Medicamentos, contida no Catálogo de Prevenção do Sector Farmacêutico:

- [https://www.actasanitaria.com/fileset/doc\\_21691\\_FICHERO\\_NOTICIA\\_6699.pdf](https://www.actasanitaria.com/fileset/doc_21691_FICHERO_NOTICIA_6699.pdf)
- [https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/cursos/Orales\\_liquidadas\\_precongreso.pdf](https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/cursos/Orales_liquidadas_precongreso.pdf)
- [https://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec\\_far/suspensiones.pdf](https://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec_far/suspensiones.pdf)
- <http://www.ehu.eus/reviberpol/pdf/AGO06/aranberri.pdf>
- <https://www.cofgranada.com/ufc/documentos/modulos/Tema%207%20-%20Conservacion%281%29.pdf>

# Preservação e Estabilidade das Fórmulas Magistrais

O farmacêutico fabricante deve assegurar a preservação e estabilidade da preparação durante todo o seu prazo de validade, tanto em termos de estabilidade físico-química como farmacológica, evitando qualquer factor que possa inactivar a FM.

Factores que podem alterar a estabilidade da fórmula:

- Factores intrínsecos, tais como estrutura molecular, possíveis incompatibilidades com PA/excipientes, etc.
- Factores extrínsecos
  - Temperatura: a maioria das reacções tem lugar à medida que a temperatura aumenta.
  - pH: para a maioria deles, a catálise ácido/base específica é o factor mais importante, juntamente com a temperatura de instabilidade da FM.
  - Oxigénio: o contacto do oxigénio com APs pode oxidá-los ou alterar a composição e estabilidade da FM.
  - Luz: a fotodegradação da preparação é outro factor de degradação que pode ser controlado através da utilização de embalagens apropriadas.
  - Força iónica: à medida que a força iónica aumenta, a taxa de reacção entre os iões com cargas opostas diminui e a taxa de reacção entre os iões com cargas semelhantes aumenta, aumentando a instabilidade.
  - Humidade: este é um dos factores de degradação de algumas preparações.
  - Micro-organismos: temos de garantir a ausência de contaminação em toda a FM, tanto durante o processamento como durante o prazo de validade.

## Recomendações para o termo de vigência das fórmulas magistrais

Uma FÓRMULA MAGISTRAL (ou Medicação Individualizada), por definição, deve ser preparada com base numa prescrição para um paciente individual. Isto torna possível preparar a fórmula e limitar o período de validade à duração do tratamento (e assim minimizar os riscos/instabilidades). No entanto, isto não é suficiente para excluir estudos e para determinar a estabilidade e o estado das formulações.

De facto, a Fórmula Nacional reconhece uma série de fórmulas oficinais tipificadas, onde estes estudos são necessários e uma data de validade é estabelecida.

DATA DE EXPIRAÇÃO: em princípio, a duração do medicamento é estabelecida de acordo com o tratamento prescrito, mas muitas vezes não é indicada pelo médico ou pode ser de longa duração. Por vezes também porque a estabilidade da preparação pode ser mais curta do que a duração do tratamento. Por todas estas razões, é lógico que a data de validade seja estabelecida de acordo com os diferentes PA da fórmula, revendo toda a documentação, fichas de dados técnicos e estudos que temos sobre os produtos. Chamamos "Data de expiração" ao tempo em que a fórmula magistral permanecerá estável sem ser manipulada, ou à data após a qual a fórmula não cumpre as especificações.

## Recomendações para o termo de vigência das fórmulas magistrais

Prazo de validade: este é o período de tempo durante o qual a fórmula mantém a sua composição e actividade. É um termo difícil de calcular, porque também pode depender das condições de armazenamento (número de vezes que o recipiente é aberto / fechado, modo de aplicação, higiene do utilizador, quantidade de oxigénio que entra, etc.).

Ao estabelecer um prazo de validade para a fórmula magistral, deve ter-se em conta que:

:

- São preparações extemporâneas, individualizadas e (em princípio) de acção curta.
- A forma farmacêutica deve ser tida em conta.
- A presença de certos excipientes (conservantes, antimicrobianos, antioxidantes, etc.) deve ser considerada.

O uso de embalagem apropriada é muito importante, uma vez que também influencia o prazo de validade da fórmula. Por exemplo: utilizar sempre tubos de alumínio ou plástico para semi-sólidos, uma vez que isto reduz a área de superfície em contacto com o ar e evita a oxidação, ou utilizar garrafas de topázio sempre que o PA for fotossensível.

## Tabela de vida de prateleira

	24 horas	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
<b>Forma Farmacêutica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Soluções de lavagem oftálmicas com conservantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infusões, cozinhadas sem conservantes</li> <li>Soluções orais ou lavagens bucais sem conservantes</li> <li>Soluções sem conservantes para uso externo</li> <li>Suspensões sem conservantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gotas Oftálmicas Esterilizadas e Aquosas</li> <li>Pomadas Aquosas Oftálmicas</li> <li>Soluções de lavagem oftálmicas com conservantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Champôs</li> <li>Emulsões (em frasco com conservante)</li> <li>Gotas nasais</li> <li>Infusões, cozinhadas com conservantes</li> <li>Suspensões com conservantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ampolas</li> <li>Cápsulas</li> <li>Emulsões (em tubo com conservante)</li> <li>Enemas</li> <li>Gel Hidroalcoólico (em tubo, sem conservante)</li> <li>Géis (em tubo com conservante)</li> <li>Gotas oticas anidras</li> <li>Papéis, selos</li> <li>Pastas</li> <li>Pós</li> <li>Pomadas anidras</li> <li>Ungüentos Oftálmicos Anidros.</li> <li>Soluções orais ou Lavagens bucais com conservantes</li> <li>Soluções de uso externo com conservantes</li> <li>Supositórios</li> </ul>

\* Temperatura inferior a 25°C e condições de armazenamento adequadas.

De acordo com o RD. 175/18/2010 de 17 de Dezembro, a data de validade não pode exceder 3 meses no rótulo.

# Exceções

Ingredientes activos que só podem ter um prazo de validade de 1 mês, mesmo que tenham de conter antioxidantes:

- Ácido ascórbico
- Ácido acelaico
- Ácido Retinóico
- Dithranol
- Eritromicina
- Spironolactone
- Hidroquinona
- Ketoconazole
- Permanganato de Potássio
- Peróxido de ureia
- Resorcinol
- Vitamina E
- Óleos e Ácidos Gordos Não Saturados

# Outras considerações

A data de validade deve constar do rótulo e não deve induzir o paciente a utilizar o produto por mais tempo do que o prescrito. Se a data de validade for demasiado longa, pode encorajar a utilização indevida dos preparados ou a sua reutilização por terceiros.

Se encontrarmos datas de validade diferentes na literatura, devemos sempre optar pela mais restritiva.

Se os FM incorporarem APIs oxidáveis, mesmo que contenham antioxidantes, o prazo de validade deve ser reduzido, uma vez que é provável que sejam abertos mais tempo do que o desejado.

## **Aditivos que promovem a estabilidade das Fórmulas Magistrais**

### Aditivo

Substância com características especiais, que é adicionada em pequenas quantidades à preparação, com pouco ou nenhum carácter medicinal e cuja finalidade é modificar as características organolépticas, melhorar o processo de fabrico e/ou conservação.

Podem ser:

- Conservantes, antimicrobianos e antioxidantes.
- Correctores das propriedades organolépticas: aromatizantes, aromatizantes e corantes.

# Conservantes Antimicrobianos

São substâncias bacteriostáticas, que actuam inibindo o seu desenvolvimento e multiplicação.

Impedem o crescimento de fungos e bactérias, ao incorporá-los evitamos o crescimento de fungos e bactérias:

- Alterações das características organolépticas.
- Reacções de sensibilidade.
- Perda de estabilidade.
- Perda da eficácia terapêutica.

As formulações magistrais com elevado teor de água ou ingredientes activos orgânicos naturais (colagénio, extractos de plantas, etc.) são mais susceptíveis à contaminação biológica, pelo que devem ser adicionados conservantes antimicrobianos.

Existem ingredientes activos e excipientes como o ácido bórico, ácido salicílico, timol, essências, colódio, etanol (concentração superior a 15%), fenol, glicerina, propilenoglicol (concentração superior a 20%), ictiol, resorcinol, sais metálicos, iodo e álcool isopropílico, que tornam a sua presença desnecessária a utilização de conservantes antimicrobianos ou apenas é necessário adicionar uma quantidade mínima **na** dos mesmos.

# Conservantes Antimicrobianos

## Características:

- Possuir um amplo espectro antimicrobiano.
- Ser eficaz em baixa concentração e com uma ampla gama de pH.
- Não tóxico, não-irritante e não volátil.
- Ser incolor, inodoro e não alterar o produto.
- Fácil de usar e solúvel em água.
- Estável e eficaz durante todo o prazo de validade.
- Compatível com os outros componentes do FM e com a embalagem.
- Legalmente reconhecido.

# Conservantes Antimicrobianos

## Os mais comumente utilizados

Conservante	% Usado
Nipagin (p-hidroxibenzoato de metilo)	0,1-0,2%
Fenononip (mistura de nipaginas e fenoxietanol)	0,1-0,7%
Dowicil 200 (cloreto de adamantina)	0,1-0,2%
Ácido sórbico	0,1-0,2%
Nipasol (p.hidroxibenzoato de propilo)	0,1-0,2%
Thiomerosal (Timerosal)	0,01-0,1%

Por vezes, é aconselhável combinar vários antimicrobianos, com acção sinérgica, a fim de

- maximizar a actividade ao longo de um período de tempo mais longo.
- reduzir o mais possível as concentrações de conservantes individuais.
- reduzir a possibilidade de resistência.
- explorar o efeito sinérgico.

# Antioxidantes

Evitam a oxidação de PA e excipientes. Quando adicionados à FM facilmente oxidada, podem causar alterações nas características organolépticas, reacções de sensibilidade, perda de estabilidade e eficácia terapêutica.

Uma mudança abrupta na coloração da FM é geralmente uma prova de um processo oxidativo.

Como regra geral: o antioxidante deve ser adicionado ao produto a ser protegido antes de o adicionar ao resto da fórmula.

## Características:

- Ser eficaz em baixas concentrações e numa vasta gama de pH.
- Ser solúvel no meio que está a ser utilizado.
- Não tóxico, não-irritante e não volátil.
- Ser incolor, inodoro e não alterar o produto.
- Fácil de usar.
- Estável e eficaz durante todo o prazo de validade do produto.
- Compatível com todos os outros componentes do FM e da embalagem.
- Legalmente permitido.

# Antioxidantes

## Os mais comumente utilizados

Antioxidante	% Usado
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,01-0,03% fins 0,1%
Hidroxianisol butilado (BHA)	0,005-0,02%
Vitamina E acetato / alfa tocoferol	0,1-0,5% fins 3%
Vitamina C/ ácido ascòrbico	0,1-1,5% fins 5%
Metabissulfito de sódio	0,01-0,1%
Sulfito de sódio	0,01-0,2%
Palmitato de ascorbilo	0,01-0,2%

É por vezes aconselhável combinar vários antioxidantes, com acção sinérgica, para reforçar a sua acção. É também altamente recomendado acrescentar substâncias quelantes, tais como EDTA, que aumentam a acção reagindo com metais pesados e iões catalisadores de oxidação.

# Recomendações para doentes/utilizadores

## Preservação das Fórmulas Magistrais

É altamente recomendável que ao dispensar um FM, o farmacêutico informe o cliente/paciente sobre as instruções de armazenamento.

- Armazenar longe da luz e num local fresco, mas nunca na casa de banho (é um local onde há muita humidade).
- Armazenar num frigorífico, apenas quando necessário, e não como habitualmente (podem ocorrer precipitação e reacções).
- Guardar sempre no recipiente original.
- Fechar sempre bem e manter aberto durante o mais curto espaço de tempo possível.
- Lavar sempre as mãos antes e depois da utilização.
- Consultar o farmacêutico de qualquer alteração na forma, cheiro, sabor ou aparência antes de continuar a utilização.
- Consultar e informar o farmacêutico de qualquer reacção adversa ao doente antes da sua utilização posterior.
- Manter sempre fora do alcance das crianças.
- Deitar sempre fora num ponto SIGRE das farmácias e nunca no lixo.

# Degradação

Nas fórmulas principais devemos ter cuidado com muitos aspectos que fazem parte da sua aprovação por parte das Administrações:

- Farmacocinética
- Biodisponibilidade das drogas
- Estabilidade química e galénica
- Absorção e eliminação
- Tempo de actividade nas condições estabelecidas
- Comportamento ao longo do tempo

Temos a vantagem de todas estas possibilidades serem grandemente reduzidas pela durabilidade da FM, que só existe durante a duração do tratamento. Teremos de unificar os nossos esforços para garantir todas as propriedades durante este tempo.

Quais são as causas que podem levar-nos a não garantir as propriedades dos nossos FMs?

- Degradação QUÍMICA (pode ser causada por hidrólise, oxidação ou fotólise)
- Degradação MICROBIOLÓGICA (conservantes)
- Degradação FÍSICA

# Degradação Física

## Soluções orais

As soluções orais são formas de dosagem particularmente instáveis que podem causar problemas consideráveis, uma vez que são físico-química e microbiologicamente instáveis.

- Perda de aroma.
- Mudança no paladar.
- Presença de sabor devido à embalagem (plástico).
- Precipitação, floculação, coalescência, turbidez.
- descoloração ou descoloração
- Degradação da garrafa de plástico.
- Oxidação de PA e presença de compostos voláteis (mau cheiro).
- Tornando-se viscoso, devido à alteração do pH.
- Interação entre componentes, entre excipientes.

# Degradação Física

## Suspensões orais

As suspensões orais são formas de dosagem mais estáveis físico-quimicamente, mas podem ter problemas tais como

- Ressuspensão difícil e conseqüente erro de dosagem.
- Incorporar o viscosímetro mais adequado.
- Controlo da temperatura.
- Precipitação de AP.
- Flocculação.

# Degradação Física

## Emulsões

- Creaming / Sedimentação: as gotas de óleo são menos densas do que as gotas aquosas e flutuam.
- Flocculação: adesão das gotas sem fusão, controlada por Van der Waals, forças electrostáticas e repulsivas estéreis (estas requerem surfactantes).
- Coalescência: coalescência de gotículas para criar gotas maiores, com eliminação de parte da interface líquido/líquido. São irreversíveis.
- Espessamento das gotículas.

# Incompatibilidades das Bases

Existem APs que podem interagir físico-quimicamente, de várias formas com a base, produzindo a sua decomposição, a curto ou médio prazo. Existem dois tipos de sistemas de auto-ulsificação: iónicos (que também se distinguem em aniónicos e catiónicos) e não-iónicos.

Entre os iónicos temos bases amplamente utilizadas em FM tais como: base Beeler e cremes de base Lanette.

Por exemplo: fórmula base de Beeler.

Álcool cetílico.....	15g
Cera branca/amarela.....	1-2g
Propilenoglicol.....	10g
Sulfato de laurilo de sódio.....	2g
Água purificada qsp.....	100g

O sulfato de laurilo de sódio é um tensoactivo (detergente) com elevado teor de HLB (equilíbrio hidrofílico-lipofílico), que forma emulsões aniónicas com uma fase externa aquosa. O creme à base de lanetas contém álcoois gordos na sua composição que têm carácter aniónico e formam emulsões aniónicas.

Lanette wax.....	24g
Decyl oleate.....	6g
Água purificada Qsp.....	100g

As bases não iónicas consistem geralmente em surfactantes de polioxietilenato (ácidos gordos, éteres ou ésteres de polioxietileno), tais como polissorbatos (Tween), sorbitano e ésteres de ácidos gordos (Span), silicone (Abil WE090), glicídios (Montanov 68). Bases contendo estes tipos de surfactantes já estão disponíveis no mercado: NEO PCL O/W; BASE L-200; XALIFIN-15; BASE SÓFICARNE 1722; etc.

# Incompatibilidades de las Bases Aniónicas

As bases emulsionantes aniónicas são incompatíveis com:

- electrólitos fortes.
- surfactantes catiónicos.
- substâncias orgânicas catiônicas.

A estabilidade pode ser comprometida a um pH inferior a 5.

Ingredientes activos que podem causar incompatibilidades:

- cobre e sulfatos de zinco em alta concentração
- cloridrato de alumínio
- lactato de amónio
- ácido glicólico (tamponado a 3-4)
- ácido láctico a concentrações de pH inferiores a 5
- cloreto de benzalkonium
- cromoglicato de dissódio

# Bases não iónicas

As bases não-iónicas são bastante compatíveis com a maioria das AP, embora haja exceções:

- A hidroquinona, numa concentração superior a 2%, produz a decomposição da base após cerca de 12 horas de ser elaborada.
- O ácido salicílico numa concentração de mais de 3% produz a decomposição quase instantaneamente.

# Outras incompatibilidades

## Adição de óleos e gorduras

Cada base, dependendo do seu poder emulsificante, pode aceitar uma certa quantidade de óleos ou gorduras. Se forem adicionados em excesso, após algumas horas, o óleo ou corpos gordurosos começam a separar-se, formando um exsudado ou sobrenadante (como se estivesse a flutuar ou a emulsão se tivesse partido).

Exemplos:

- A cera de Lanette aceita até ao dobro do seu peso em óleos ou gorduras.
- Neo PCL O/W 25% Neo PCL O/W creme base aceita até 10% de matéria gorda.
- As bases de silicone aceitam entre 5 e 10%.

# Exemplo de Fórmula Magistrais

Prescrição: Ácido salicílico 7%, em emulsão O / W Qsp 100g.

Análise: se formulado com uma base não iónica, como o Neo PCL O/W, não será compatível com esta concentração de ácido salicílico e quebrar-se-á; se formulado com uma base aniónica, como a base Lanette, será compatível e a emulsão manter-se-á.

Prescrição: Ácido glicólico 8-10% em Beelen Qsp 100g base de creme.

Análise: Beelen base creme anioniza e decompõe-se quando se adiciona ácido glicólico, devido ao baixo pH que irá gerar (cerca de 2). Devemos utilizar uma base não iónica para evitar isto.

Prescrição: Digluconato de clorexidina 3%, sulfato de laurilo de sódio 40%, água purificada Qsp 100g.

Análise: se clorexidina (catiónica) for adicionada ao texapon aniónico N-40 (sulfato de laurilo de sódio), produz-se um precipitado semi-líquido leitoso, devido à incompatibilidade dos PA, o que torna o produto claramente ineficaz. Esta formulação tem de ser feita com um surfactante anfotérico (Tegobetaina L-7) que é perfeitamente compatível.

# Forma farmacêutica: unguentos

As pomadas não costumam ter problemas ou incompatibilidades com as AP, uma vez que são um sistema monofásico ao contrário das emulsões (onde os emulsionantes mantêm o sistema bifásico de fase oleosa / fase aquosa).

O único problema pode ocorrer com pomadas hidroabsorventes, onde o sistema de gordura deve ser capaz de aceitar a parte aquosa transportada pela AP.

Prescrição: Ureia 30-40% em vaselina Qsp, 100g extracto de camomila, 15%, em vaselina ou excipiente hidroabsorvente Qsp 100g (pode ser qualquer extr.)

Análise: a vaselina (tanto líquida como em fiação) não é capaz de absorver nem água nem extrato hidroalcoólico ou glicólico, teremos de usar ou lanolina anidra ou uma base de absorção W / O.

# Excipiente Adesivo Oral (Orabase)

A incompatibilidade neste caso deve-se ao facto de que, se os PA forem incorporados sob a forma de solução com um tensoactivo, uma vez que este alcance a mucosa oral dissolver-se-á rapidamente com saliva e não haveria acção terapêutica na área.

Os PA devem ser incorporados finamente pulverizados e misturados com vaselina líquida (excipiente hidrofóbico) porque não são absorvidos e podem realizar a sua acção terapêutica.