



Soluciones a problemas comunes

Inestabilidad en la Formulación

Objetivos

Información y Herramientas, repasamos los puntos críticos (elaboración, utillaje, envasado y resto de procesos).

Soluciones a los problemas más comunes.

Índice

- Introducción a los conceptos más básicos de inestabilidades.
- Factores que influyen en la inestabilidad de las fórmulas magistrales.
- Incompatibilidades en las diferentes formas farmacéuticas.

Estabilidad en una Fórmula Magistral

Qué es y cómo afecta a la formulación

¿Qué es la estabilidad en una fórmula magistral?

Es la capacidad de mantener las propiedades químicas, físicas, terapéuticas y microbiológicas durante el tiempo de validez de la fórmula magistral o medicamento individualizado.

Consecuencias de la inestabilidad de una fórmula:

- Pérdida del principio activo (hidrólisis, oxidación).
- Alteración de la composición del vehículo (evaporación del agua en cremas O/W o del alcohol en soluciones).
- Pérdida de uniformidad de la fórmula (precipitación, rotura de emulsión, floculación).
- Pérdida de las propiedades organolépticas de la fórmula (cambio de color, olor).
- Reducción de la bio-disponibilidad (cambios en pH).
- Producción de materiales potencialmente tóxicos (metabolitos, productos de oxidación, ácidos).

Factores que afectan a la Estabilidad

- Factores ambientales
- Factores químicos: incompatibilidades
- Contaminación/Inestabilidad microbiológica
- Envasado
- Factores intrínsecos

Factores Ambientales

Temperatura:

- Temperatura ambiente (hasta 25-30°C)
- Nevera (2 a 8 °C)
- Congelador (-20 a -10°C)

Luz:

- Evitar la degradación formulando rápido y utilizando envases adecuados (topacio o aluminio).
- Si es posible, utilizar una cámara de atmósfera inerte (nitrógeno), una campana de flujo laminar o una cámara oscura.

Humedad:

- Puede favorecer la hidrólisis del principio activo.
- El control de la temperatura y de la humedad ambiental es de gran importancia para el perfecto estado de nuestros principios activos.
- Otras circunstancias que pueden afectar a la elaboración de una formulación magistral: estar cerca de un baño maría, una fuente de aire acondicionado o si el ambiente es muy húmedo.

Inestabilidades Microbiológicas

Fuentes de contaminación:

- Agua: Gram-negativos, *Pseudomonas*. Se pueden encontrar micro-organismos que pueden contaminar la preparación en el agua, el utillaje y en los envases, entre otros.
- Aire: Esporas (*Penicillium*, *aspergillus*...): Hay que limpiar los filtros de aire.
- Materia prima: *Micrococcus* → Ficha técnica.
- Pigmentos: *Salmonella*.
- Midones: Coliformes.
- Gomas: Actinomicetos.
- Productos animales: *salmonella*, coliformes.
- Personal: Coliformes, *stafilococcus*, *estreptococcus*.

Los protocolos de limpieza han de ser reales y se tienen que revisar

Envasado

El envase para las preparaciones o fórmulas magistrales, debe reunir las condiciones necesarias para garantizar la total estabilidad y seguridad.

En cada preparación se deberá estudiar con el mismo rigor y seriedad que estudiamos los principios activos. El envase correcto asegura una buena estabilidad y conservación y garantiza la eficacia del tratamiento.

Riesgos de un envase incorrecto:

- Factores de tipo físico o mecánico: golpes, caídas o presiones a que se ve sometido la fórmula magistral, principalmente si no debidamente protegida (Envase secundario).
- Factores ambientales: la humedad, la temperatura, la luz y el oxígeno.
- Factores químicos y biológicos, reacciones químicas o contaminación microbiana.

Envasado

Además de la función protectora, el envase, tanto externo como interno, tiene una importancia identificativa e informativa en relación al contenido.

El envase debe recoger un Prospecto u Hoja de información al paciente con todos los aspectos referentes a este medicamento: dosificación , forma de administración, contraindicaciones, reacciones adversas, modo de uso correcto y conservación.

De esta forma la Ley 25/1990 del Medicamento, establece una doble función para los envases farmacéuticos, y, en este caso, los medicamentos individualizados: proteger el producto y ofrecer toda la información al paciente / cuidador.

Tipo de envases:

- Envase inmediato: es el que entra en contacto directo con el medicamento, este envase sigue la terminología del R.D.2236 / 1993 por acondicionamiento primario.
- Envase externo: contiene dentro envase primario, y es lo que se denomina acondicionamiento secundario.

Clasificación de los Diferentes Productos Farmacéuticos

Vía de Administración	Estado Físico	Formas más frecuentes	Principales Tipos de Envases
Oral	Formas Líquidas	Jarabes	Frascos de Plástico o Vidrio
		Soluciones, Suspensiones o Similares	Frascos de Plástico o Vidrio, Ampollas o Viales
	Formas Sólidas	Cápsulas	Tira de Blister, Tarro, Sobres
		Comprimidos	
		Grageas, Píldoras, Chiclets o Gominolas	
Polvos o Granulados			
Rectal	Formas Líquidas	Soluciones, Suspensiones o Similares	Frascos de Plástico, Enemas, Ampollas
	Formas Sólidas	Supositorios, Pomadas, Cremas, Geles o Similares	Moldes de Supositorios, Tarros, Tubos de Plástico, Tubos de Aluminio

Clasificación de los Diferentes Productos Farmacéuticos

Vía de Administración	Estado Físico	Formas más frecuentes	Principales Tipos de Envases
Tópica	Formas Líquidas	Soluciones,Suspensiones o similares	Frascos de Plástico, Vidrio, Botellas, Aerosoles Nebulizadores, Pulverizadores, Sprays
	Formas Semi-sólidas	Pomadas, Cremas, Geles y similares	Tubos de Plástico, Aluminio y Tarros
	Formas Sólidas	Parches transdérmicos, Polvos compuestos	Sobres, Talqueras, Tarros Dosificadores
Vaginal	Formas Líquidas	Soluciones, Suspensiones o similares	Frascos, Jeringas Pre-cargadas
	Formas Semi-sólidas	Pomadas, Cremas, Geles y similares	Tubos de Plástico, Aluminio, Tarros, Jeringas Vaginales
	Formas Sólidas	Óvulos	Moldes de Óvulos
Oftálmica	Formas Líquidas	Soluciones, Suspensiones o similares	Frascos, Plásticos Estériles
	Formas Semi-sólidas	Pomadas, Cremas, Geles y similares	Tubos de Plástico, Aluminio, Estériles

Clasificación de los Diferentes Productos Farmacéuticos

Vía de Administración	Estado Físico	Formas más frecuentes	Principales Tipos de Envases
Intra-cavitária	Formas Líquidas	Soluciones, Suspensiones o similares	Frascos de Plástico, Aerosoles, Nebulizadores, Pulverizadores, Sprays
	Formas Semi-sólidas	Pomadas, Cremas, Geles y similares	Tubos
Inhalatoria	Formas Gaseosas	Gases	Inhaladores, Dispositivos para la Inhalación
	Formas Líquidas	Soluciones, Suspensiones o similares	
	Formas Sólidas	Polvos	
Parenteral	Formas Líquidas	Soluciones, Suspensiones o similares	Botellas, Bolsas Estériles, Jeringas Precargadas, Plumas
	Formas Sólidas	Polvos y liofilizados para Inyectar	Viales, Jeringas Precargadas

Envasado

Vidrio

El vidrio es resistente a los cambios físicos y químicos. Es el material más utilizado hasta ahora. Su normativa está regulada por la RFE.

Recomendaciones:

- Utilizar vidrio borosilicatado para evitar la superficie alcalina
- Utilizar buffers en caso de posible precipitación de iones procedentes del vidrio
- Utilizar vidrio topacio para evitar fotolisis

Envasado

Vidrio

3.2.1.

ENVASES DE VIDRIO PARA USO FARMACÉUTICO: El texto correspondiente a esta monografía ha sido validado en colaboración con la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Los envases de vidrio para uso farmacéutico son artículos de vidrio destinados a entrar en contacto directo con las preparaciones farmacéuticas.

- El vidrio incoloro es muy transparente en el espectro visible.
- El vidrio coloreado se obtiene por la adición de pequeñas cantidades de óxidos metálicos, elegidos en función de la absorbancia espectral deseada.
- El vidrio neutro es un vidrio borosilicatado que contiene cantidades importantes de óxido bórico, óxido de aluminio, óxidos alcalinos y/o alcalinotérreos. Debido a su composición, el vidrio neutro tiene una fuerte resistencia hidrolítica y una fuerte resistencia a los choques térmicos.
- El vidrio sodio-cálcico-silícico es un vidrio silicatado que contiene óxidos de metales alcalinos, principalmente óxido de sodio, y óxidos de metales alcalinotérreos, principalmente óxido de calcio.
- Debido a su composición, este vidrio no presenta más que una resistencia hidrolítica moderada.

Envasado

Vidrio

La estabilidad hidrolítica de los envases de vidrio para uso farmacéutico se expresa por la resistencia ofrecida por el vidrio a la liberación de sustancias minerales solubles en el agua, en las condiciones prescritas de contacto entre la superficie interior del envase o los granos de vidrio y el agua.

La resistencia hidrolítica se evalúa mediante la valoración del álcali liberado.

Según su resistencia hidrolítica, los envases de vidrio se clasifican como sigue:

- Envases de vidrio tipo I: envases de vidrio neutro, con una elevada resistencia hidrolítica debida a la composición química del propio vidrio;
- Envases de vidrio tipo II: habitualmente envases de vidrio sodio-cálcico-silícico, con una elevada resistencia hidrolítica resultante de un tratamiento apropiado de la superficie;
- Envases de vidrio tipo III: habitualmente envases de vidrio sodio-cálcico-silícico con una resistencia hidrolítica sólo moderada.

Envasado

Vidrio

Las siguientes indicaciones, en letra cursiva, constituyen recomendaciones generales relativas al tipo de envase de vidrio que se puede utilizar para diferentes tipos de preparaciones farmacéuticas.

El fabricante de un producto farmacéutico es responsable de garantizar la idoneidad del envase elegido.

Los envases de vidrio tipo I son adecuados para la mayor parte de las preparaciones, sean o no para administración parenteral.

Los envases de vidrio tipo II son adecuados para la mayor parte de las preparaciones acuosas ácidas y neutras, sean o no para administración parenteral.

Los envases de vidrio tipo III son adecuados en general para las preparaciones no acuosas para administración parenteral, para los polvos para administración parenteral (excepto para las preparaciones liofilizadas) y para las preparaciones para administración no parenteral.

En general se pueden utilizar también envases de vidrio con una resistencia hidrolítica superior a la recomendada antes para un tipo particular de preparación.

Envasado

Vidrio

El envase elegido para una preparación dada, debe ser tal que el material de vidrio no libere sustancias en cantidades suficientes para afectar a la estabilidad de la preparación o para presentar riesgo de toxicidad.

En casos justificados, puede ser necesario disponer de información detallada sobre la composición del vidrio, para que se puedan evaluar los riesgos potenciales.

Las preparaciones para administración parenteral se presentan normalmente en envases de vidrio incoloro, pero se puede utilizar vidrio coloreado en el caso de sustancias sensibles a la luz.

El vidrio incoloro o coloreado se utiliza para las otras preparaciones farmacéuticas. Se recomienda que todos los envases de vidrio para las preparaciones líquidas y para los polvos para administración parenteral, permitan la inspección visual del contenido.

Envasado

Vidrio: Ensayos para definir su calidad

Para definir la calidad de los envases de vidrio en función del uso previsto, son necesarios uno o más de los siguientes ensayos.

Los ensayos de **resistencia hidrolítica** se realizan para definir el tipo de vidrio (I, II o III) y para controlar su resistencia hidrolítica.

Además, los envases destinados a las preparaciones parenterales acuosas se someten a un ensayo de **liberación de arsénico** y los envases de vidrio coloreado se someten a un **ensayo de transmisión espectral**.

Todos los ensayos y sus límites están definidos en la Real Farmacopea.

Envasado

Plástico

Los principales materiales plásticos para la fabricación de envases farmacéuticos son: POLIOLEFINAS, Tipo Polietileno (de baja o alta densidad: HDPE o LDPE) y POLIPROPILENO (PP), POLICLORURO DE VINILO (PVC), POLIETILENO FTALAT (PET) y otros copolímeros como el ETILENO ACETATO DE VINILO (PET-EVA).

Todos ellos tienen ensayos específicos según la Farmacopea Europea, con contenido específico de aditivos, metales pesados y otros.

Condiciones que han de presentar:

- Compatibilidad Química: el producto no ha de reaccionar con el envase, ni el envase con el producto. No ha de presentar ninguna alteración, deformación.
- Interacción envase-producto: Fenómenos de Absorción/Adsorción.
- Deterioro del envase por un ataque químico del producto.
- En productos de elevada densidad (jarabes, pomadas) la adsorción del producto a las paredes del envase pueden dificultar el vaciado completo del envase.
- Interacción con el entorno, con la permeación de sustancias gaseosas de bajo peso molecular como oxígeno o vapor de agua. Esto es muy importante si el producto es sensible a la oxidación y será necesario seleccionar un material que sea o tenga una barrera al oxígeno.

Tipos de Plásticos

Tipo	Símbolo	Características
PETE o PET Código Id: 1	The image shows the standard recycling symbol for PET, which consists of a triangle of three arrows forming a circle. Inside the triangle is the number '01' and below it is the text 'PET'.	<ul style="list-style-type: none">• Polietileno tereftalato, es un plástico semi-rígido o rígido, resistentes a los impactos.• Se utiliza para líquidos.• Es reciclable y está aprobado por la FDA.
HDPE Código Id: 2	The image shows the standard recycling symbol for HDPE, which consists of a triangle of three arrows forming a circle. Inside the triangle is the number '2' and below it is the text 'HDPE'.	<ul style="list-style-type: none">• Polietileno de alta densidad (HDPE), es un plástico opaco y duro, ligero pero resistente, puede contener pesos muy altos aunque sea muy ligero.• Se utiliza para líquidos y bolsas.• Es reciclable y está aprobado por la FDA.
PVC Código Id: 3	The image shows the standard recycling symbol for PVC, which consists of a triangle of three arrows forming a circle. Inside the triangle is the number '3' and below it is the text 'V'.	<ul style="list-style-type: none">• El Cloro (Cl) es el componente principal utilizado para elaborar el Cloruro de Polivinilo (PVC), que es un tipo de plástico común y resistente biológicamente y químicamente. Estas dos características ayudan a que los productos conserven la integridad de los productos incluidos los medicamentos.• Se utiliza el vinilo transparente como envase de medicamentos, blisters, etc.• Está aprobado por la FDA.

Tipos de Plásticos

Tipo	Símbolo	Características
LDPE Código Id: 4		<ul style="list-style-type: none">• Polietileno de baja densidad (LDPE) es el más delgado de todas las resinas y el que tiene mayor resistencia al calor.• Por su resistencia y flexibilidad, se utiliza en películas plásticas que requieren termosellado. También puede ser rígido.• Está aprobado por FDA y puede no ser reciclable.
PP Código Id: 5		<ul style="list-style-type: none">• Polipropileno (PP) es un plástico rígido, pero menos frágil que otros plásticos. Puede ser opaco, traslúcido o de color. Tiene un punto de fusión alto, el cual nos permite meterlo en la estufa y el lavavajillas.• Es apto para medicamentos.• Está aprobado por la FDA y es reciclable.
PS Código Id: 6		<ul style="list-style-type: none">• Poliestireno (PS) es un plástico incoloro y duro sin mucha flexibilidad. Puede ser convertido en espumas o en moldes, utensilios, etc.• Resistente al calor• Aprobado por la FDA y puede ser reciclado.
O Código Id: 7		<ul style="list-style-type: none">• Policarbonato o ácido poliláctido (PLA) está hecho con una o con más resinas plásticas. Se usa para grandes envases de 20L de agua y muchos otros tipos de recipientes. Puede contener alimentos.• Está aprobado por la FDA.

Características de los Envases Plásticos

Características	PVC	HDPE-LDPE	PP	PET	ALUMINIO
Resistencia al calor	NO	SI - NO	SI	NO	SI
Puede ceder sustancias que afecten al contenido de la FM	SI	NO	NO	NO	NO
Adsorción de conservantes	SI	NO	NO	NO	NO
Contiene sales de : Plomo (Pb), Bario (Ba), Estaño (Sn) o Zinc (Zn)	SI	NO	NO	NO	NO
Resistencia al ataque químico de ácidos, bases, sales, humedad, aceites y HC alifáticos	SI	SI*	SI	SI**	SI
Resistencia al ataque de éteres, cetonas, HC aromáticos y HC clorados	NO	SI	SI	SI	SI
Impermeabilidad al oxígeno	SI	NO		SI	SI
Impermeabilidad al vapor de agua	SI	NO		SI	SI
Absorción de azufre y compuestos sulfurosos	NO	SI	NO	NO	NO
Impermeabilidad a las esencias y productos volátiles (mentol, eucalipto, alcanfor)		NO		SI	SI
Resistencia a oxidantes	SI	SI	NO	SI	SI***

*No a >60°C ni ácidos fuertes; ** No al sulfato de cobre (resto de sales, sí). Ideal para alcoholes (<50°C), etileno y propilenglicol, glicerina, agua oxigenada, hidroquinonas y trietanolaminas (TEA); *** está recubierto de un barniz epoxifenólico que aísla el metal.

Envasado

Metal

El metal es el material más utilizado para la elaboración de aerosoles a presión, láminas, tubos y cápsulas para el cierre de viales.

Dentro de los metales, el Aluminio (Al) es el más utilizado.

Complejos metálicos, compuestos laminados formados por diferentes asociaciones metálicas como aluminio-polietileno, Al-PVC,.

Se utiliza fundamentalmente como envase primario de comprimidos y supositorios, pues el termosellado de las láminas consigue una condición óptima.

Resina Epoxi

Envasado

Lista de links con la Normativa sobre Envases de Medicamentos, recogida en el Catálogo de Prevención del Sector Farmacéutico:

- https://www.actasanitaria.com/fileset/doc_21691_FICHERO_NOTICIA_6699.pdf
- https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/cursos/Orales_liquiditas_precongreso.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>

Conservación y Estabilidad de las Fórmulas Magistrales

El farmacéutico elaborador debe asegurar la conservación y estabilidad del preparado durante todo el tiempo de validez, tanto por su estabilidad físico-química, como farmacológica, evitando cualquier factor que pueda inactivar la FM.

Factores que pueden alterar la estabilidad de la fórmula:

- Factores intrínsecos, como la estructura molecular, las posibles incompatibilidades con APIs / excipientes, etc
- Factores extrínsecos
 - Temperatura: la mayor parte de reacciones se dan en cuanto aumenta la temperatura.
 - pH: para la mayoría, la catálisis específica ácido / base es el factor de mayor incidencia, junto con la temperatura de inestabilidad de la FM.
 - Oxígeno: el contacto del oxígeno con los APIs, pueden oxidarlos o alterar la composición y estabilidad de la FM.
 - Luz: la fotodegradación del preparado es otro factor de degradación que se puede controlar, utilizando los envases adecuados.
 - Fuerza iónica: a medida que aumenta, la velocidad de reacción entre iones de carga opuesta disminuye y la velocidad de reacción entre iones de carga similar aumenta, incrementando la inestabilidad.
 - Humedad: es uno de los factores de degradación de algunos preparados.
 - Microorganismos: tenemos que garantizar la ausencia de contaminación en toda FM, tanto en toda la elaboración como en el tiempo de validez.

Recomendaciones de Caducidad de las Fórmulas Magistrales

Una FORMULA MAGISTRAL (o Medicamento Individualizado), por definición debe prepararse a través de **una prescripción facultativa para un paciente individualizado**. Esto permite elaborar la fórmula y acotar el plazo de validez a la duración del tratamiento (y así minimizar riesgos / inestabilidades). Aunque no es suficiente como para que no haya estudios ni podamos determinar la estabilidad y condiciones de las fórmulas magistrales.

De hecho, el Formulario Nacional reconoce una serie de fórmulas oficinales tipificadas, donde son necesarios estos estudios y se establece una fecha de caducidad.

FECHA DE CADUCIDAD: en un principio, se establece la duración del medicamento en función del tratamiento prescrito, pero muchas veces, no está indicada por el médico o puede ser de larga duración. A veces también porque la estabilidad del preparado puede ser más corta que la duración del tratamiento. Por todo ello, lo lógico es que la caducidad se establezca en función de los diferentes APIs de la fórmula, revisando toda la documentación, fichas técnicas y estudios que tengamos de los productos. Llamamos "Fecha de Caducidad" al tiempo que la fórmula magistral permanecerá estable sin ser manipulada, o la fecha a partir de la cual la fórmula no cumple especificaciones.

Recomendaciones de Caducidad de las Fórmulas Magistrales

Plazo de validez: es el período de tiempo en que la fórmula mantiene su composición y actividad. Es un término difícil de calcular, porque, además, puede depender de las condiciones de conservación (número de veces que se abre / cierra el envase, modo de aplicación, higiene del propio usuario, cantidad de oxígeno que entra, etc).

A la hora de establecer un plazo de validez para la fórmula magistral, se debe tener en cuenta que:

- son preparados extemporáneos, individualizados y con una duración corta (en principio).
- hay que tener en cuenta la forma farmacéutica.
- hay que considerar la presencia de ciertos excipientes (conservadores, antimicrobianos, antioxidantes, etc.).

El **uso de envases adecuados** es muy importante, ya que también influyen en la caducidad de la fórmula.

Por ejemplo: utilizando siempre tubos de aluminio o plástico para semisólidos, pues se reduce la superficie de contacto con el aire y evitamos la oxidación, o utilizar frascos topacio siempre que el API sea fotosensible.

Tabla de Caducidades (recomendación de modo general, COFGranada)

	24 hrs.	2 semanas	1 mes	3 meses	6 meses
Forma Farmacéutica	<ul style="list-style-type: none"> Soluciones Oftálmicas para lavados con conservantes 	<ul style="list-style-type: none"> Infusiones, cocidos sin conservantes Soluciones Vía Oral o Colutorios sin conservantes Soluciones Uso Externo sin conservantes Suspensiones sin conservantes 	<ul style="list-style-type: none"> Gotas Óticas Estériles, Acuosas Pomadas Oftálmicas Acuosas Soluciones Oftálmicas para lavados con conservantes 	<ul style="list-style-type: none"> Champús Emulsiones (en tarro con conservante) Gotas Nasales Infusiones, cocidos con conservantes Suspensiones con conservantes 	<ul style="list-style-type: none"> Ampollas Cápsulas Emulsiones (en tubo con conservante) Enemas Gel Hidroalcohólicos (en tubo, sin conservante) Geles (en tubo con conservante) Gotas óticas anhidras Papeles, sellos Pastas Pólvoras Pomadas anhidras Pomadas Oftálmicas anhidras. Soluciones vía Oral o Colutorios con conservantes Soluciones Uso Externo con conservantes Supositorios

* Condiciones de temperatura inferior a 25°C y conservación adecuadas.

Según el RD. 175/18/2010 de 17 de diciembre, la fecha de caducidad no puede exceder los 3 meses en la etiqueta.

Excepciones

APIs que solo pueden tener 1 mes de caducidad, aunque tengan que llevar antioxidantes:

- Ácido Ascórbico
- Ácido Azelaico
- Ácido Retinoico
- Ditranol
- Eritromicina
- Espironolactona
- Hidroquinona
- Ketoconazol
- Permanganato Potásico
- Peróxido de Urea
- Resorcina
- Vitamina E
- Aceites y Ácidos Grasos Insaturados

Otras Consideraciones

La fecha de caducidad obligatoriamente ha de aparecer en la etiqueta y no puede inducir al paciente a la utilización más del tiempo debido. Si alargáramos mucho la caducidad, podríamos fomentar el uso incorrecto de los preparados o la reutilización por parte de otras personas.

Si en la bibliografía encontramos fechas de caducidad diferentes, siempre hemos de optar por la más restrictiva.

Si las FM incorporan PA oxidables, aunque lleven antioxidantes, hay que reducir el plazo de validez, pues es muy probable que estén abiertos más tiempo de lo deseado.

Aditivos que favorecen la Estabilidad de las Fórmulas Magistrales

Aditivo

Sustancia con características especiales, que se adiciona en mínimas cantidades al preparado, con poco o nulo carácter medicamentoso y cuyo objetivo es modificar los caracteres organolépticos, mejorar el proceso de elaboración y / o conservación.

Pueden ser:

- Conservadores, Antimicrobianos y Antioxidantes.
- Correctores de las propiedades organolépticas: saborizantes, aromatizantes y colorantes.

Conservantes Antimicrobianos

Son sustancias bacteriostáticas, que actúan inhibiendo su desarrollo y multiplicación.

Evitan el crecimiento de hongos y bacterias, al incorporarlos evitamos:

- Alteraciones de caracteres organolépticos.
- Reacciones de sensibilidad.
- Pérdidas de estabilidad.
- Pérdidas de eficacia terapéutica.

Las FM de alto contenido en agua, o de APIs orgánicos naturales (colágeno, extractos vegetales, etc.) son más susceptibles de sufrir contaminaciones biológicas, por eso hay que añadir conservantes antimicrobianos.

Hay APIs y excipientes como el Ácido Bórico, Ácido Salicílico, Timol, Esencias, Colodión, Etanol (concentración superior al 15%), Fenol, Glicerina, Propilenglicol (concentración superior al 20%), Ictiol, Resorcina, Sales Metálicas, Yodo y Alcohol Isopropílico, que hacen que su presencia haga innecesaria la utilización de conservantes antimicrobianos o solo haya que añadir una cantidad mínima de los mismos.

Conservantes Antimicrobianos

Características:

- Tener un amplio espectro antimicrobiano.
- Ser eficaz a baja concentración y un amplio rango de pH.
- No ser tóxico, ni irritante, ni volátil.
- Ser incoloro, inodoro y no alterar el producto.
- Ser de fácil utilización y soluble en agua.
- Ser estable y eficaz durante todo el periodo de validez.
- Ser compatible con los demás componentes de la FM y el envase.
- Ser reconocido legalmente.

Conservantes Antimicrobianos

Los más utilizados

Conservante	% Utilizado
Nipagin (p-hidroxibenzoato de metilo)	0,1-0,2%
Phenonip (mezcla de nipaginos y fenoxietanol)	0,1-0,7%
Dowicil 200 (cloruro de adamantina)	0,1-0,2%
Ácido sórbico	0,1-0,2%
Nipasol (p.hidroxibenzoato de propilo)	0,1-0,2%
Tiomerosal (Timerosal)	0,01-0,1%

A veces, se aconseja combinar varios antimicrobianos, con acción sinérgica, para

- ampliar al máximo la actividad durante más tiempo.
- reducir al máximo las concentraciones de cada uno de los conservantes.
- disminuir la posibilidad de resistencias.
- aprovechar el efecto sinérgico.

Antioxidantes

Evitan la oxidación de APIs y excipientes. En cuanto se adicionan a la FM de fácil oxidación, pueden producir cambios en los caracteres organolépticos, reacciones de sensibilidad, pérdida de estabilidad y eficacia terapéutica.

Un cambio brusco en la coloración de la FM, suele evidenciar un proceso oxidativo.

Por norma general: hay que añadir el antioxidante con el producto que tenemos que proteger, antes de incorporarlo al resto de la fórmula.

Características:

- Ser eficaz a baja concentración y un amplio rango de pH.
- Ser soluble en el medio que se utiliza.
- No ser tóxico, irritante ni volátil.
- Ser incoloro, inodoro y no alterar el producto.
- Ser de fácil utilización.
- Ser estable y eficaz todo el plazo de validez del producto.
- Ser compatible con todos los demás componentes de la FM y el envase.
- Ser permitido legalmente.

Antioxidantes

Los más utilizados

Antioxidante	% Utilizado
Butilhidroxitolueno (BHT)	0,01-0,03% fins 0,1%
Butilhidroxianisol (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%
Metabisulfito sódico	0,01-0,1%
Sulfito sódico	0,01-0,2%
Palmitato de ascorbilo	0,01-0,2%

A veces, se aconseja combinar varios antioxidantes, con acción sinérgica, para reforzar su acción. También es muy recomendable añadir sustancias quelantes, como EDTA, que incrementan la acción al reaccionar con metales pesados e iones catalizadores de la oxidación.

Recomendaciones para Pacientes/Usuarios

Conservación de las Fórmulas Magistrales

Es muy recomendable que al dispensar una FM, el farmacéutico informe al cliente / paciente de las instrucciones para la conservación de la misma.

- Guardar preservado de la luz y en un lugar fresco, pero nunca en el cuarto de baño (es un lugar donde hay mucha humedad).
- Guardar en nevera, sólo cuando sea necesario, no como lugar habitual (se pueden producir precipitaciones y reacciones).
- Mantener siempre en su envase original.
- Cerrarlo siempre bien y tener abierto el menor tiempo posible.
- Lavarse las manos siempre antes y después de su utilización.
- Consultar al farmacéutico de cualquier cambio en forma, olor, sabor o aspecto, antes de continuar utilizándolo.
- Consultar e informar al farmacéutico de cualquier reacción adversa al paciente, antes de continuar utilizándolo.
- Mantener siempre lejos del alcance de los niños.
- Tirar siempre a un punto SIGRE de las farmacias y nunca a la basura.

Degradación

En las fórmulas magistrales debemos tener cuidado de muchos aspectos que forman parte de su aprobación por parte de las Administraciones:

- Farmacocinética
- Fármaco-biodisponibilidad
- Estabilidad química y galénica
- Absorción y eliminación
- Tiempo de actividad en las condiciones establecidas
- Comportamiento en el tiempo

Contamos con la ventaja de que todas estas posibilidades se reducen en gran parte, por la durabilidad de la FM, que sólo existe mientras dura el tratamiento. Tendremos que unificar esfuerzos para garantizar todas las propiedades durante este tiempo de actuación.

¿Cuáles son las causas que pueden hacer que no garanticemos las propiedades de nuestras FM?

- Degradación QUÍMICA (puede ser causada por hidrólisis, oxidación o fotólisis)
- Degradación MICROBIOLÓGICA (conservantes)
- Degradación FÍSICA

Degradación Física

Soluciones Orales

Las soluciones orales, son formas farmacéuticas especialmente inestables que pueden ocasionar bastantes problemas, pues tienen inestabilidad fisicoquímica y microbiológica.

- Pérdida de aroma.
- Cambio de sabor.
- Presencia de gusto debido al envase (plástico).
- Precipitación, floculación, coalescencia, turbidez.
- Decoloración o coloración.
- Degradación del frasco de plástico.
- Oxidación de APIs y presencia de compuestos volátiles (mal olor).
- Volverse viscoso, por cambio de pH.
- Interacción entre componentes, entre excipientes.

Degradación Física

Suspensiones Orales

Las suspensiones orales, son formas farmacéuticas, más estables físico-químicamente, pero que pueden tener problemas como

- Difícil re-suspensión y consecuente error en la dosificación.
- Incorporar el viscosizante más adecuado.
- Control de la temperatura.
- Precipitación de los principios activos.
- Floculación.

Degradación Física

Emulsiones

- Creaming / Sedimentación: las gotas de aceite son menos densas que las acuosas y flotan.
- Floculación: adhesión de las gotas sin fusionarse, está controlado por fuerzas de Van der Waals, electrostáticas y repulsivas de tipo estérico (éstas necesitan agentes tensioactivos).
- Coalescencia: fusión de las gotas, para crear de mayores, con eliminación de parte de la interfase líquido / líquido. Son irreversibles.
- Engrosamiento de las gotas.

Incompatibilidades de las Bases Emulsionantes

Hay APIs que pueden interaccionar físico-químicamente, de varias maneras con la base, produciendo su ruptura, a corto o medio plazo.

Existen dos tipos de sistemas auto-emulsionantes: los iónicos (que también se distinguen en aniónicos y catiónicos) y los no iónicos.

Entre los iónicos tenemos bases muy utilizadas en FM como: la base Beeler y la crema base Lanette.

Por ejemplo: La fórmula de la base Beeler

Alcohol cetílico.....	15g
Cera blanca/amarilla.....	1-2g
Propilenglicol.....	10g
Lauril sulfato sódico.....	2g
Agua purificada qsp.....	100g

El Lauril sulfato sódico, es un tensioactivo (detergente) con alto contenido HLB (balance hidrófilo-lipófilo), que forma emulsiones aniónicas de fase externa acuosa. La crema base Lanette, contiene alcoholes grasos en su composición que tienen carácter aniónico y forman emulsiones aniónicas.

Cera lanette.....	24g
Decil oleato.....	6g
Agua purificada Qsp.....	100g

Las bases no iónicas suelen estar formadas por tensioactivos polioxietilenatos (ácidos grasos, éteres o ésteres polioxietilenatos), como los Polisorbatos (Tween), ésteres de sorbitán y ácido graso (Span), silicónico (Abil WE090), glucídicos (Montanov 68). En el mercado ya existen bases que contienen estos tipos de tensioactivos: NEO PCL O / W; BASE L-200; XALIFIN-15; BASE SOFT-CARE 1722; etc

Incompatibilidades de las Bases Aniónicas

Las bases emulsionantes aniónicas son incompatibles con:

- electrolitos fuertes.
- tensioactivos catiónicos.
- sustancias orgánicas catiónicas.

La estabilidad puede estar comprometida con **pH inferiores a 5**.

APIs que pueden producir incompatibilidades:

- sulfatos de cobre y zinc en alta concentración
- clorhidróxido Aluminio
- lactato amónico
- ácido glicólico (tamponado hasta 3-4)
- ácido láctico en concentración de pH inferior a 5
- cloruro de benzalconio
- cromoglicato disódico

Bases No Iónicas

Las bases no iónicas son bastante compatibles con la mayoría de APIs, aunque hay excepciones:

- Hidroquinona en concentración superior al 2%, produce la ruptura de la base después de unas 12h de ser elaborada.
- Ac salicílico en concentración superior al 3%, produce la ruptura casi instantáneamente

Otras incompatibilidades

ADICIÓN de aceites y grasas

Cada base, en función de su poder emulgente puede admitir cierta cantidad de aceites o grasas. Si se añaden en exceso, al cabo de unas horas, comienzan a separarse aceite o cuerpos grasos formando un exudado o sobrenadante (como si flotara o se hubiera roto la emulsión).

Ejemplos:

- La cera Lanette admite hasta el doble de su peso en aceites o grasas.
- La crema base Neo PCL O / W al 25%, admite hasta un 10% de materia grasa.
- Las bases silicónicas admiten entre el 5 y 10%.

Ejemplo de Fórmula Magistral

Prescripción: Ácido salicílico 7%, en emulsión O / W Qsp 100g.

Análisis: si formulamos con base no iónica, tipo Neo PCL O / W, no será compatible con esta concentración de ácido salicílico y se romperá; si la formulamos con una base aniónica tipo base Lanette, sí será compatible y la emulsión aguantará.

Prescripción: Ácido glicólico 8-10% en crema base Beeler Qsp 100g.

Análisis: la crema base Beeler, se aniónica, y se romperá al añadir el ácido glicólico, por el bajo pH que generará (alrededor de 2). Hemos de utilizar una base no iónica para evitarlo.

Prescripción: Digluconato de clorhexidina 3%, laurilsulfato sódico 40%, Agua purificada Qsp 100g.

Análisis: si añadimos la clorhexidina (catiónico) al texapon N-40 (laurilsulfato sódico) de naturaleza aniónica, se produce un precipitado semilíquido lechoso, por la incompatibilidad de los APIs que hace que el producto sea claramente ineficaz. Esta fórmula se ha de realizar con un tensioactivo anfótero (Tegobetaina L-7) que es perfectamente compatible.

Forma Farmacéutica: Pomadas

Las pomadas no suelen tener problemas o incompatibilidades con los APIs, ya que son un sistema monofásico a diferencia de las emulsiones (donde los emulgentes mantienen el sistema bifásico de fase oleosa / fase acuosa).

El único problema se puede producir con las pomadas hidroabsorbentes, donde el sistema graso debe ser capaz de admitir la parte acuosa que lleva el APIs.

Prescripción: Urea 30-40% en vaselina Qsp, 100g extracto de Manzanilla, 15%, en vaselina o excipiente hidroabsorbente Qsp 100g (puede ser cualquier extr.)

Análisis: la vaselina (tanto líquida como hilante) no es capaz de absorber ni el agua ni el extr. hidroalcohólico ni glicólico, tendremos que utilizar o bien lanolina anhidra o bien una base de absorción W / O.

Excipiente Adhesivo Oral (Oralbase)

La incompatibilidad, en este caso, se debe a que si los APIs se han de incorporar en forma de solución con un tensioactivo, una vez llegue a la mucosa oral éste se disolverá rápidamente con la saliva y no habría acción terapéutica en la zona.

Los APIs se han de incorporar finamente pulverizados y amasados con vaselina líquida (Excip. hidrófobo) porque no se absorban y puedan hacer su acción terapéutica.