

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Farmacia



FÓRMULAS MAGISTRALES A LO LARGO DE LA HISTORIA: NOVEDADES EN EL CAMPO DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL

Autor: Álvaro Recuero Gavete

Tutor: Sandra Díaz Cabrera

Villaviciosa de Odón, **Julio 2024**

ÍNDICE DEL TRABAJO

LISTA DE ACRÓNIMOS.....	3
1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1. EL FARMACÉUTICO Y LA FORMULACIÓN MAGISTRAL.....	5
2.2. HISTORIA DEL DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL	6
2.3. EL LABORATORIO GALÉNICO	9
3. OBJETIVOS.....	10
4. METODOLOGÍA	10
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
5.1. EVOLUCIÓN EN LOS INGREDIENTES DE FÓRMULAS MAGISTRALES ..	12
5.2. NOVEDADES EN LA ELABORACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES EN LOS ÚLTIMOS AÑOS.....	14
5.2.1. EXCIPIENTES UTILIZADOS EN FORMULACIÓN ACTUAL.....	14
5.2.2. FÓRMULAS MAGISTRALES TIPIFICADAS DEL CUERO CABELLUDO Y PARA TRATAMIENTOS OFTÁLMICOS.....	18
5.2.3. FÓRMULAS MAGISTRALES EN PEDIATRÍA	20
5.3. DESARROLLO Y SOSTENIBILIDAD EN FORMULACIÓN MAGISTRAL	25
6. CONCLUSIONES.....	26
7. BIBLIOGRAFÍA	27

LISTA DE ACRÓNIMOS

ARA-II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II.

FDA: “*Food and Drug Administration*”, Administración de Alimentos y Medicamentos.

FMT: Fórmula Magistral Tipificada

FN: Formulario Nacional

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

ISO: “*International Organization for Standardization*”, Organización Internacional de Estandarización

MSC: Ministerio de Sanidad y Consumo

O/W: Emulsión de fase externa acuosa y fase interna oleosa

PO: Preparado Oficinal

PVP: Polivinilpirrolidona

RFE: Real Farmacopea Española

RPF: Generación de Residuos por la Formulación magistral

TPN: “*Total Parenteral Nutrition*”, nutrición parenteral

1. RESUMEN

La formulación galénica tiene sus orígenes en las civilizaciones antiguas, donde se usaban remedios naturales para tratar las enfermedades de la población. Desde entonces, su evolución ha sido exponencial y, hoy en día, las fórmulas magistrales son medicamentos individualizados que requieren de principios activos y excipientes, cuyo método de preparación está tipificado en el formulario nacional.

Este TFG se centra en el estudio de la evolución de las fórmulas magistrales y sus principales aplicaciones en la actualidad. Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la evolución de la formulación magistral, desde sus orígenes a la actualidad, utilizando diversas bases de datos científicas. Tras el análisis de la documentación, inicialmente, se ha realizado un repaso histórico de los preparados médicos de mayor uso en distintos periodos históricos de la antigüedad, analizando algunos de los principios activos utilizados antiguamente y realizando una comparativa con su uso actual, y de las fórmulas magistrales alternativas que se utilizan para las mismas patologías.

Tras el análisis histórico de la formulación, el trabajo se adentra en las fórmulas magistrales más comunes en la actualidad. En primer lugar, se analizan los excipientes que se requieren en cada forma farmacéutica, así como los factores cruciales para su elección. Seguidamente, se especifican los principios activos empleados para formulaciones oftálmicas y de uso tópico más comunes. Por último, el TFG se centra en distintas fórmulas magistrales utilizadas en pacientes pediátricos, remarcando la importancia de controlar la concentración de los componentes, y detallando nuevas prescripciones para determinados principios activos.

Los resultados de este trabajo finalizan con un análisis del impacto que tiene la generación de residuos por parte de las farmacias elaboradoras, y las posibles soluciones para mejorar su sostenibilidad medioambiental mediante la implantación de modelos de gestión.

Palabras clave: fórmula magistral, excipientes, principios activos, historia, preparado medicinal, formulación.

Keywords: pharmaceutical compounding, excipient, active ingredient, history, medicinal preparation, formulation.

2. INTRODUCCIÓN

La formulación magistral es uno de los principales servicios prestados por las farmacias comunitarias para aquellos pacientes con unas necesidades específicas, que no pueden ser satisfechas por las empresas que son grandes productoras de medicamentos a nivel industrial. Para ello, se han establecido una serie de procedimientos y condiciones de cumplimiento obligatorio, con el fin de sintetizar medicamentos seguros y eficaces, gracias a la confianza que supone su realización por un farmacéutico profesional. Sin embargo, esta actividad se ha desarrollado y ha ido evolucionando a lo largo de la historia (figura 1, anexo I), por lo que es fundamental analizar las aportaciones que han ido moldeando la formulación magistral hasta convertirse en la práctica farmacéutica profesional que se desempeña en la actualidad.

2.1. EL FARMACÉUTICO Y LA FORMULACIÓN MAGISTRAL

Una de las mejores definiciones de farmacéutico es la aportada por Abu ar-Rayhan Al-Burini en su obra “As-Saydanah fit-Tibb”, quien define al farmacéutico como aquel profesional que se especializa en la recopilación de todos los fármacos, escogiendo los elementos o compuestos más adecuados, y en la preparación de remedios a partir de ellos, con técnicas precisas recomendadas por expertos en el arte de la curación. (5)

La formulación magistral siempre ha estado vinculada a la figura del farmacéutico, siendo éste considerado según la definición de Al-Burini. La síntesis de los medicamentos, su custodia, dispensación y estudio ha sido ampliamente desarrollada por estos profesionales. Es importante resaltar que aquello que, en la actualidad, es entendido como medicamento, no siempre poseyó esa complejidad o ese grado de perfección, aunque hoy en día se ha alcanzado un enorme grado de reproducibilidad en su desarrollo, anteriormente, la formulación se caracterizaba por la elaboración de remedios a través de elementos naturales, y con procedimientos poco estandarizados. (5)

Antiguamente cualquier sustancia con poder curativo, ya fuese de origen orgánico o inorgánico, era considerada un medicamento. Con el desarrollo de fármacos más elaborados, fue evolucionando la terminología médica, dando origen a la conciencia de lo que son principios activos, excipientes, tratamientos y fórmulas magistrales. La definición de fórmula magistral registrada en nuestro país, recogida en la ley 25/1990, que se modificó en febrero de 2001, indica que es “*el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el*

farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario”. (11)

Para la preparación de estas fórmulas magistrales se emplean principios activos, considerados como aquellas sustancias, ya sea de origen biológico o sintéticas, con acción terapéutica; y excipientes, que son las sustancias que forman parte del medicamento y que permiten otorgarle estabilidad, propiedades organolépticas específicas o, simplemente, ayudan a conseguir la forma farmacéutica adecuadamente.

2.2. HISTORIA DEL DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL

Nacimiento de la formulación: Egipto, Grecia y Roma.

Aunque en el antiguo Egipto ya se empleaban terapias basadas en la utilización de principios activos, fue en la antigua Grecia cuando el desarrollo de medicamentos comenzó a ser más notable.

Más de 400 remedios, de preparación sencilla, fueron descritos por Hipócrates en el año 425 a.C., además de hacer hincapié en la utilización de agua purificada, de forma similar a la utilizada hoy en día para la preparación de fórmulas magistrales. (5) Otro de los primeros recopiladores de información en materia médica fue el griego Discórides, que describió aproximadamente 500 sustancias con propiedades medicinales. (3)

Posteriormente, en la Roma del siglo 2 a.C., Galeno ofreció un enfoque totalmente innovador, apostando más por el uso de fármacos. Por ejemplo, para curar un sarpullido, colocaba pepino en la zona afectada, como tratamiento para hidratar y refrescar. (4)

Impulso de la formulación magistral: el mundo islámico.

Además de Grecia y Roma, el mundo árabe también jugó un papel fundamental en el desarrollo de la formulación magistral. De hecho, en Bagdad se han encontrado registros de la que sería la primera farmacia en el medio este, que data del siglo I d.C.

Una de las obras más relevantes de esta cultura en el área de la formulación galénica es el “Corpus of Simples”, recopilado por Ibn al Baitar de Málaga, que contiene gran cantidad de información de compuestos y formulación proveniente de obras clásicas previas. (5) Además,

también se han descubierto muchos otros principios activos que habían sido descritos en el oriente lejano como la de nuez de betel, la *nux vomica* o el azúcar de caña. (12) (13)

El siglo IX fue el inicio de la Edad de Oro del conocimiento del mundo islámico, lo que impulsó el desarrollo de nuevas fórmulas galénicas. En el proceso de experimentar en la elaboración de amalgamas y elixires, muchos minerales y sustancias químicas fueron usadas, como, por ejemplo, el vinagre, (3) la sal de amonio, el vitriolo, (9) el óxido de calcio o el arsénico. (5)

Igualmente, también se exploró el uso de especies vegetales y animales para la elaboración de estos remedios, y de tóxicos o venenos producidos por diferentes especies. Entre los elementos de origen botánico destaca el uso de fenol, saffron, apio, sésamo y olivas. Asimismo, fueron importantes resinas como olíbano o goma acacia, y productos animales como pelo, huevos, sangre, leche o miel. (8)

En esta época, los farmacéuticos árabes eran hábiles boticarios con amplios conocimientos de formulación, almacenamiento y preservación de medicamentos. Además, los hospitales incluían sus propios dispensadores de fármacos con laboratorios productores, donde se fabricaban jarabes, electuarios, ungüentos y otras formas farmacéuticas a gran escala (teniendo en cuenta las condiciones de la época). (5)

Existen varias figuras destacables en la época. Una de ellas es At-Tabari, que contribuyó a encontrar el fármaco concreto para cada enfermedad, y destacó especialmente por su propuesta para el tratamiento de heridas ulcerosas, para lo que recomendaba un ungüento de goma de junípero, grasa, mantequilla y alquitrán. (5)

Igual de importante fue el formulario escrito por al-Aqrabadhin Sabur Bin, por ser único en su organización y servir como guía para farmacéuticos. El libro incluía recetas médicas con los métodos y técnicas de formulación, su acción farmacológica, la dosificación y las vías de administración. Las fórmulas recogidas se organizaban según la forma farmacéutica, estando incluidas las siguientes: tabletas, polvo, ungüentos, pomadas, electuarios o jarabes. (5)

Formulación magistral en Europa (siglos IX a XVI).

Una de las primeras recopilaciones de formulación de medicamentos, desarrollada en el siglo XII y ampliamente aceptada, fue “Antidotarium Nicolai” de Nicolaus Salernitanus. Esta obra estaba compuesta por alrededor de 140 fórmulas magistrales, ordenadas en orden alfabético, junto con monografías y referencias a principios activos y preparados farmacéuticos (electuarios); y se convirtió en la farmacopea más ampliamente utilizada de la Edad Media en

Europa. (3) Más de 50 de los preparados que se describen contienen narcóticos y sustancias alucinógenas, algunas de ellas con derivados del opio, el beleño (*Hyoscyamus niger L.*) o la mandrágora (*Mandragora officinarum L.*). La receta que, probablemente, tuvo mayor influencia en esta época fue la triaca, que consiste en una mezcla de principios activos de distinta naturaleza, entre los que se destacaba el opio, y fue considerada como el principal tratamiento para una inmensa cantidad de afecciones y accidentes cotidianos. (10)

Quizás la primera farmacopea ampliamente reconocida fue el “*Dispensatorium*” de Valerius Cordus, del siglo XVI. En él se proporcionaba información acerca hierbas, minerales y otros compuestos naturales, así como su identificación, zonas de origen, preparaciones y usos, junto con detalles de las patologías para las que se utilizaban como tratamiento y sus propiedades terapéuticas. (3)

Farmacéuticos y formulación magistral en Europa (siglos XVIII a XX).

A partir de finales del siglo XVIII, la extracción de las medicinas de sustancias naturales, como las plantas, empezó a cambiar. La Revolución Industrial permitió la producción de medicamentos en cantidades muy superiores, además del descubrimiento de nuevos fármacos que no provenían de las fuentes tradicionales, lo que condujo a un cambio en la función principal de las farmacias. (7) En lugar de formular, las farmacias comunitarias en el inicio del siglo XX pasaron a centrarse en dispensar medicamentos previamente fabricados, reubicándose así dentro del comercio minorista. (6) (1)

Es interesante remarcar como, simultáneamente, se incrementó la necesidad de impulsar la formulación magistral hospitalaria durante el mismo periodo. Esto se debe, en gran medida, a la aparición de la quimioterapia, la nutrición parenteral total (TPN) y la cirugía cardíaca. En los años 80, estas terapias avanzadas se empezaron a utilizar con pacientes externos, generándose una novedosa industria de preparación de TPN, antibióticos y quimioterapias de uso doméstico. Como resultado, entre los años 1990 y 2000, se produjo una mayor diversificación dentro de la industria de compuestos, a medida que las farmacias comenzaron a producir compuestos al por mayor. Este avance se debió a la expansión de los programas de infusión domiciliaria, la subcontratación más frecuente de la formulación hospitalaria a pacientes ambulatorios y el aumento de la terapia de reemplazo hormonal. (6)

Formulación magistral en España (siglos XX y XXI).

En España, en el periodo de 1940 a 1970, todos los avances registrados en lo referido a la formulación magistral se debían a la aparición de nuevos principios activos. No fue hasta que se incidió en la urgencia de formular preparaciones con corticoides por vía tópica, cuya concentración y excipientes estuviesen ajustados a las necesidades específicas del paciente, y de preparar jarabes que estuviesen dosificados para la población pediátrica con necesidades especiales; que la formulación magistral obtuvo un nuevo impulso. (14)

En 1995 se publica el Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero. En él se regulan la Real Farmacopea Española (RFE), el Formulario Nacional (FN) y los órganos consultivos del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) en esta materia, decretándose que el FN contendrá las fórmulas magistrales tipificadas (FMT) y los preparados oficinales (PO) reconocidos como medicamentos. (14) (17)

En el año 2001, el Ministerio de Sanidad y Consumo publica el Real Decreto 175/2001 de Normas de Correcta Fabricación de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales y más tarde el Formulario Nacional, que provoca un cambio drástico la formulación, haciendo que muchas farmacias renuncien a esta actividad, por no poder adaptarse a los nuevos requerimientos lo suficientemente rápido. (14) Entre la documentación necesaria exigida en este Real Decreto figuraban los procedimientos normalizados de trabajo (PNT), control y trazabilidad de los diversos preparados, así como la relación de aparatos y planos. (18)

Sin embargo, después de décadas de mermada actividad, la prescripción de fórmulas magistrales está aumentando paulatinamente en los últimos años en España, debido a la necesidad de cubrir prescripciones que no pueden ser encargadas a laboratorios farmacéuticos. La formulación magistral permite la preparación de fármacos en formas farmacéuticas en las que no se encuentran disponibles en algunos casos, presentados con excipientes distintos a los presentes en los preparados comerciales, o con concentraciones que no es posible comprar a ningún laboratorio farmacéutico. Esto permite adaptar el medicamento a las necesidades individuales del paciente, y contribuye a mejorar la adherencia a los tratamientos. (15)

2.3 EL LABORATORIO GALÉNICO

En los orígenes de la formulación magistral en el mundo islámico, el material de laboratorio consistía en frascos, sartenes, tubos, retortas, alambiques, morteros, vasos, vasijas de cerámica, crisol y aparatos de destilación. La variedad de operaciones químicas incluía destilación, sublimación, evaporación, pulverización, lavado, filtrado, cocido, calcinado y condensación.

Hoy en día, el laboratorio galénico se ha sofisticado y se ha convertido en una zona de la farmacia comunitaria acondicionada para la preparación de fórmulas magistrales. El laboratorio de formulación debe estar separado de la zona de la farmacia que está designada para cualquier tarea distinta, y la temperatura debe estar controlada y regulada durante todo el día para conservar correctamente las materias primas. Además de los laboratorios para formular formas farmacéuticas de uso tópico, líquidas, orales y rectales, también se puede disponer de laboratorios para preparados estériles, con techos y paredes lisas, que facilitan la limpieza y sistemas de filtración de aire que contienen mallas que impidan la entrada de pequeños insectos. En cualquier caso, las características mínimas y pautas de limpieza de los laboratorios se recogen en los procedimientos normalizados de trabajo. (16)

Tras su producción, la fórmula magistral dispensada ha de incluir un prospecto en el que se explican la posología, la vía de administración y, en algunos casos, las interacciones y principales reacciones adversas.

3. OBJETIVOS

Este trabajo de fin de grado tiene como objetivo general realizar un repaso de la evolución histórica de la formulación magistral, haciendo hincapié en los avances conseguidos durante las últimas décadas en este área.

Los objetivos específicos que se persiguen en este trabajo son los siguientes:

- Describir la evolución histórica de la formulación magistral, centrándose en cómo han cambiado los principios activos.
- Analizar los componentes y formulaciones de mayor relevancia, recogidas en el formulario nacional y más usuales en la actualidad, utilizadas para el tratamiento de patologías como infecciones oftálmicas o afecciones de la piel, y las diseñadas para población pediátrica.
- Hacer un análisis de la gestión de residuos producidos en la elaboración de fórmulas magistrales y revisar las propuestas de mejora para tratar de cumplir con los objetivos de desarrollo sostenible planteados en la agenda 2030.

4. METODOLOGÍA

Para la realización de este TFG se realizó una búsqueda de información sobre formulación magistral en las bases de datos científicas Academic Search Ultimate, Pubmed y Google

Scholar. En esta búsqueda se emplearon palabras claves como: “formulación magistral”, “historia”, “excipientes”, “vía tópica”, “oftalmología” o “sostenibilidad”; y sus términos análogos en inglés. Estas palabras clave se combinaron con operadores booleanos, formulándose las siguientes ecuaciones de búsqueda: “Formulación magistral AND actualidad”, “Formulación magistral AND excipientes”, “Formulación magistral AND oftalmología”, “Formulación magistral tópica” “Formulación magistral AND pediatría”, “Formulación magistral AND sostenibilidad” y “Formulación magistral AND historia”, y sus análogas en inglés.

Seguidamente se fijaron criterios de inclusión y exclusión para filtrar los resultados. En primer lugar, se limitó la búsqueda, empleando las anteriores ecuaciones de búsqueda, a fuentes bibliográficas de tipo: artículos científicos, revisiones bibliográficas sistemáticas, libros, formularios y manuales, publicados en el periodo de 2003 a 2024. Posteriormente se filtró a aquellas fuentes escritas en inglés o español, y cuyo acceso al texto completo estuviese disponible. Tras aplicar los criterios anteriormente expuestos y eliminar los resultados duplicados, se analizaron los recursos resultantes y, finalmente, se seleccionaron 35 textos académicos para la elaboración de los resultados de este trabajo, al considerarse que eran aquellos cuyo contenido se adecuaba más a la información buscada a la hora de perseguir los objetivos planteados. Adicionalmente, se seleccionaron un par de fuentes bibliográficas para la redacción de la introducción.

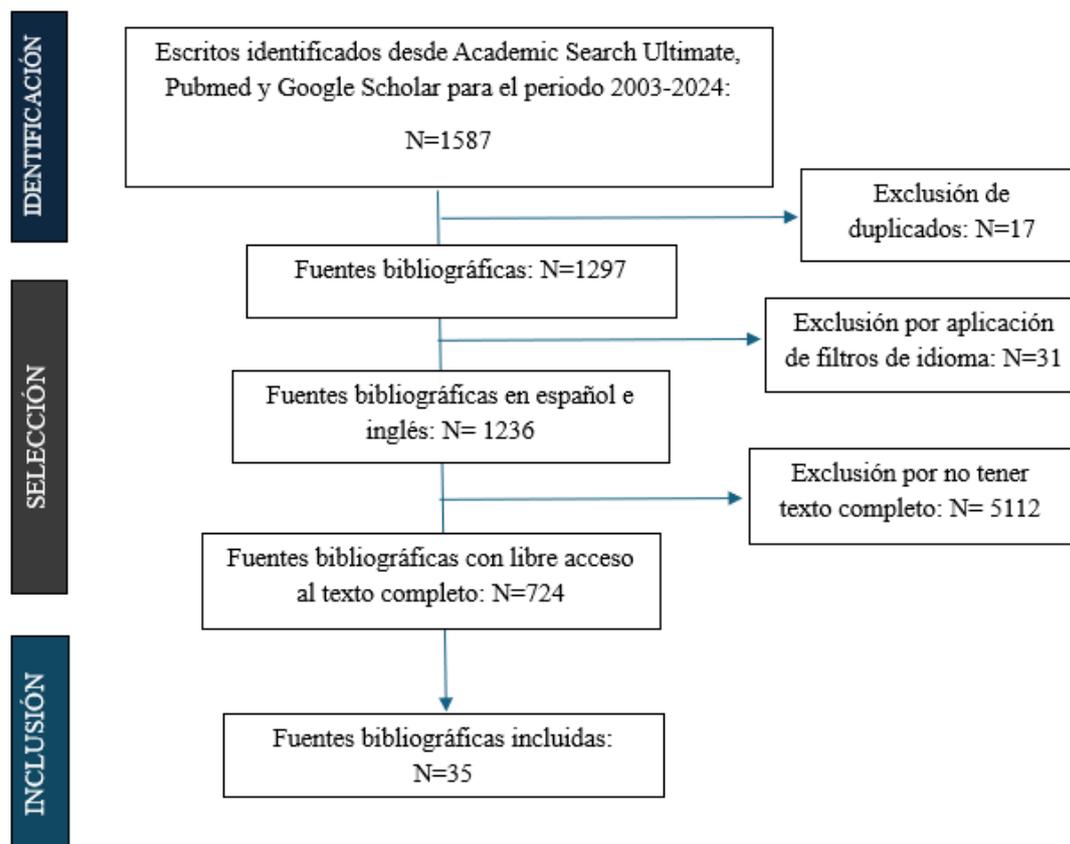


Figura 2. Diagrama PRISMA. Fuente: elaboración propia

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. EVOLUCIÓN EN LOS INGREDIENTES DE FÓRMULAS MAGISTRALES

El farmacéutico es el responsable de la preparación de fórmulas magistrales, y por ello, también recae sobre él la responsabilidad de comprobar que una formulación es necesaria, segura y eficaz para un paciente concreto. Esta responsabilidad ha sido transmitida a lo largo de la historia, por todas aquellas personas designadas para la elaboración de formulaciones galénicas, como una tradición de gremio.

Para poder analizar la evolución experimentada en el campo de la formulación es necesario conocer los orígenes de esta, a fin de enmarcar históricamente los principios activos utilizados y su procedencia. En las antiguas Grecia y Roma, los principios activos utilizados consistían, esencialmente, en remedios naturales extraídos de fuentes animales y vegetales. Entre ellos, destacaban principalmente la nuez de betel, el ruibarbo, la *nux vómica* y el azúcar de caña.

La arecolina, principal alcaloide de la nuez de betel, tiene efecto relajante debido a su actuación sobre los receptores colinérgicos muscarínicos (principalmente M1) y nicotínicos. En la

antigüedad se utilizaba para mascar, de manera similar al tabaco y, aunque se ha descubierto que es un importante carcinógeno y su uso ha decaído en la actualidad, sigue siendo habitual su consumo en algunas zonas de Asia. Por otro lado, el ruibarbo, que contiene gran cantidad de heterósidos hidroxiantracénicos, en pequeñas dosis se utilizaba como tratamiento para la gastritis y gastroenteritis, y en grandes cantidades actuaba como laxante. (34) Actualmente, en cambio, es común prescribir la fórmula magistral de omeprazol, en jarabe o en suspensión en aquellos pacientes pediátricos que presentan molestias gástricas por hiperacidez. (12) La *nux vómica* era utilizada como detoxificante y, hoy en día, se trata de uno de los remedios homeopáticos más utilizados, en casos de náuseas, vómitos y dolor de cabeza. (13) (35) Por último, el azúcar de caña era común antiguamente para el tratamiento de los problemas de vejiga o de riñones, aunque hoy en día, en estos casos, es preferible la prescripción de un medicamento diurético. (3) (11)

Como se comentó con anterioridad, las civilizaciones árabes vivieron un apogeo prolongado de la cultura médica y farmacéutica, descubriendo y utilizando una gran cantidad de principios activos en la actividad formuladora, entre los que cabe destacar la sal de amonio, el vitriolo, el arsénico, el vinagre o el óxido de calcio.

La sal de amonio antiguamente se utilizaba como antiséptico y, hoy en día, se emplea como tratamiento de la dermatitis por vía tópica, combinándose con otros principios activos como corticoides, como el propionato de clobetasol, o antipruriginosos, como el ictiol. (25) Por otro lado, en las civilizaciones antiguas, se exploró el uso del vitriolo, ácido sulfúrico disuelto en alcohol (éter sulfúrico). Experimentando con él se observó que podía inducir el sueño en aves; sin embargo, en la época antigua no se consiguió aislar, lo que postergó la aparición de la anestesia al siglo XIX. En la actualidad, se utiliza en formulación magistral, junto con sulfato cúprico, como tratamiento para el impétigo, dermatitis exudativas y costrosas, y erupciones. También se utiliza en lavados gástricos y como emético en envenenamientos por fósforo. (25)

El arsénico ya fue descrito por Hipócrates en la antigua Grecia, para el tratamiento de úlceras en la piel, y por Discórides, como principio activo para la depilación. No obstante, en la actualidad no se utiliza en formulación y, de hecho, se considera un agente altamente tóxico. Por otro lado, el óxido de calcio se utilizó por vía tópica, en lociones, para el tratamiento de quemaduras y úlceras, por su acción como astringente y queratoplástico, y, aún hoy, se sigue utilizando con este fin. Por vía oral, puede usarse, además, en solución como antídoto del ácido oxálico y oxalatos. (11)

Por último, el vinagre se empleó en esta época como antiséptico contra *Haemophilus spp.*, *Pseudomonas spp.*, algunos hongos (*Candida spp.*) y protozoos (*Trichomonas spp.*), en irrigaciones, duchas vaginales, lacas de uñas y ungüentos para la piel. Actualmente, se utiliza al 1% en apósitos quirúrgicos aplicados sobre la piel y al 5% en quemaduras extensas. Con una concentración entre el 2 y el 5% actúa frente a la otitis externa producida por *Pseudomonas spp.*, *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*, y en gargarismos. (32)

En la actualidad, la formulación magistral emplea sustancias con mayor complejidad y da solución a aquellos pacientes con dolencias que, por su reducido número, quedan fuera de los medicamentos estándar, fabricados por la industria farmacéutica y destinados a un gran número de pacientes. Para este reducido número de pacientes, que necesitan una dosis o forma farmacéutica no disponible en los medicamentos industriales, se recurre a la formulación magistral o se adapta el medicamento al paciente concreto. (19)

5.2. NOVEDADES EN LA ELABORACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

En el periodo desde finales del siglo XX hasta la actualidad, se ha modernizado de forma muy acelerada la formulación magistral, no solo con la aparición de nuevos principios activos con los que formular, sino en otros aspectos que permiten una formulación que se adecúe más a las necesidades individuales del paciente. (20)

5.2.1. EXCIPIENTES UTILIZADOS EN FORMULACIÓN ACTUAL

Excipientes para soluciones orales

Al disminuir la cantidad de excipientes presentes en una fórmula magistral se reduce el riesgo de que ésta produzca efectos adversos en el paciente, como reacciones de hipersensibilidad. Para elegir correctamente un excipiente, se debe considerar las condiciones que se exponen a continuación (tabla 1, anexo 2). (21)

En primer lugar, la polaridad del vehículo. En la preparación de soluciones orales, el componente mayoritario son los vehículos, que permiten la formulación en solución de medicamentos para la población pediátrica y a pacientes con problemas de deglución. Los principales vehículos utilizados para la elaboración de estas formulaciones son:

- Agua: en la elaboración de fórmulas magistrales debe utilizarse agua purificada, libre de impurezas, metales pesados y microorganismos. (21)

- Alcoholes: se utilizan para preparar fórmulas con principios activos insolubles en agua o susceptibles de sufrir hidrólisis. La concentración de alcohol tiene unos límites máximos que dependen de la edad del paciente. Se puede sustituir un porcentaje de etanol de la formulación por otro solvente menos tóxico, como la glicerina. (20) (21)
- Polialcoholes: destaca el propilenglicol que, asociado con parabenos, potencia el efecto conservante de los mismos. (20) También son importantes el glicerol, que actúa también como conservante y edulcorante, y el sorbitol, que se utiliza como sustituto de la sacarosa en preparados para pacientes diabéticos. (21)
- Polietilenglicoles (PEG): son sustancias polares e hidrosolubles con función de cosolventes, agentes suspensores y viscosizantes. El más utilizado es PEG 400. (20)

El segundo factor que debe considerarse es el pH del medio. El vehículo debe permitir que la solución mantenga un pH adecuado, compatible con la solubilidad y estabilidad del principio activo, al mismo tiempo que no resulte dañino perjudicial para el paciente. El pH al que se encuentra la disolución debe garantizar la estabilidad del principio activo hasta su absorción y ser tolerado fisiológicamente, pues no debe provocar ningún daño en el paciente durante su administración. (3) (20)

Es común utilizar ácido cítrico para aumentar la acidez de las soluciones, e hidróxido sódico para preparar soluciones básicas. No obstante, en algunas ocasiones se emplean soluciones tampón para regular el pH de la solución, para conseguir que el principio activo permanezca inalterado, en aquellos casos en los que el principio activo requiere de un margen de pH determinado para permanecer estable. Para mantener el pH entre 3-5 se emplea el tampón citrato (ácido cítrico/citrato sódico), mientras que para mantener el pH entre 5,9 y 8 se utiliza el tampón fosfato (fosfato monosódico/fosfato disódico). (21)

En tercer lugar, es fundamental controlar las características fisicoquímicas del principio activo. En fórmulas con principios activos hidrolizables, los excipientes hidratados deben evitarse para que el principio activo no se degrade. (21)

Por último, han de considerarse algunos detalles cuando los vehículos contienen sacarosa. Los jarabes son soluciones hipertónicas de sacarosa, ampliamente utilizados y apropiados para formular principios activos hidrosolubles. Aumentar en pequeñas cantidades la concentración de agua mejora la estabilidad respecto a la temperatura, permitiendo así que se pueda conservar en frío sin cristalizar. Los componentes de un jarabe son: agua purificada y azúcar (entre el 60 y el 80 %) con función edulcorante. En aquellos casos en los que el jarabe no contenga sacarosa,

será necesario, además, añadir conservantes como *para*-hidroxibenzoatos, benzoato sódico o sorbato potásico, en concentraciones entre 0,1 y 0,2%. No obstante, hay que tener en cuenta que la adición de estos conservantes puede alterar el pH de la formulación. (21)

Excipientes de preparados para vía tópica oral

Los vehículos utilizados en formulación magistral para la elaboración de medicamentos absorbidos en mucosa oral son diversos. En primer lugar, podemos encontrar los excipientes adhesivos orales. Estos están constituidos por una base grasa (vaselina polietilenada) y gelificantes hidrófilos como almidón, carbómeros, derivados de la celulosa o silicatos de magnesio y aluminio. Las moléculas hidrófilas permiten la unión con la mucosa, mientras que los principios activos permanecen en la base grasa. La saliva penetra sobre el excipiente, por capilaridad, hasta que se liberan los principios activos. Este vehículo suele ser el más habitual y es el más adecuado de todos, debido a que puede permanecer adherido en la cavidad oral durante más tiempo por sus propiedades gelificantes y su escasa solubilidad. (20) (11) (26)

De manera alternativa, también existen los geles adhesivos orales, con menor adherencia, pero mejor tolerados por su sabor y textura. Estos geles están compuestos por sorbitol, propilenglicol, glicerina y carboximetilcelulosa sódica, que actúa como gelificante. (20) Igualmente, las soluciones orales son otra opción utilizada. Estos vehículos están indicados para la realización de enjuagues, en lesiones múltiples, o pulverizadas en aerosol, para lesiones en pilares amigdalinos. En algunos casos son soluciones acuosas, pero también pueden ser soluciones hidroalcohólicas con concentraciones bajas de etanol para reducir la irritación de la mucosa. (20)

Destacar, por último, los comprimidos bucales, cuya composición es similar a la de los comprimidos orales, pero el tiempo de disgregación es superior, debido a una mayor cantidad de agregantes, tales como el almidón de maíz o la polivinilpirrolidona (PVP). (22) Así como los caramelos medicinales, que presentan una base sólida de polietilenglicoles mezclados con edulcorantes y cuentan con especial interés en la población infantil. (20)

Excipientes de preparados tópicos para la piel

Con relación a la formulación de productos dermatológicos, los principales avances han venido dados por la innovación en los vehículos utilizados, buscando siempre individualizar el tratamiento de los pacientes.

En primer lugar, destacan las bases para emulsiones O/W (fase interna oleosa y fase externa acuosa) preparadas comercialmente. Se trata de emulsiones O/W glucídicas, biodegradables y que aumentan la hidratación del vehículo, reduciendo la irritación de la piel. Este tipo de emulsiones resultan de gran utilidad en tratamientos de patologías faciales, como dermatitis seborreica o rosácea; y, además, permiten la vehiculización de corticoides, antibióticos o inhibidores de la calcineurina. Otra incorporación importante es la de los crema-geles, que son emulsiones O/W que contienen emulsionantes con una larga estructura polimérica y proporcionan al vehículo una textura menos grasa, resultando más agradable y con mayor frescor. (20)

Igualmente, también existen aceites capilares. Estos vehículos consisten en bases oleosas formadas por aceites convencionales, mezcladas con otros lípidos con cualidades cosméticas y siliconas volátiles que permiten que, al aplicar el producto, su textura oleosa desaparezca en pocos minutos. Estos vehículos resultan especialmente útiles en el tratamiento de dermatitis seborreica y psoriasis capilares de extensión reducida, aunque se debe evitar la aplicación de emulsiones en el cuero cabelludo. Sin embargo, este método de formulación está limitado por la cantidad de principios activos que pueden ser disueltos por esta vía (no permiten la solubilización de principios activos como la hidrocortisona, el ketoconazol y la urea a altas concentraciones). (20)

Otra novedad que ha aparecido en la formulación magistral dermatológica en los últimos años son las lacas ungueales. Se trata de estructuras poliméricas incorporadas en una base de disolventes que permiten la solubilización de elevadas concentraciones de principios activos acompañados de un componente volátil, normalmente alcohólico. Al evaporarse este último, facilita que se forme una película oclusiva con una elevada concentración de principio activo que, por aplicación sucesiva, generará un gradiente de concentración del principio activo en el tejido de la uña. Un ejemplo de esta formulación es la laca de uñas de clobetasol, con base acofar. (20) (27)

El principal vehículo utilizado en la preparación de fórmulas magistrales de uso tópico en el cuero cabelludo es una solución hidroalcohólica, generalmente propilenglicol. En ocasiones se incorporan a estas disoluciones sobreengrasantes (como el ministrato de isopropilo), para reducir la sequedad excesiva; o siliconas volátiles, que evitan la textura excesivamente grasa del pelo en fórmulas con concentraciones altas de propilenglicol. (20)

También es posible preparar soluciones hidroalcohólicas sin propilenglicol. Esto puede resultar interesante debido a que en algunas ocasiones este ingrediente provoca dermatitis irritativa, picor y sequedad del cuero cabelludo. Los geles semifluidos y los geles compactos permiten precisar más la zona en la que se aplican. También se han empezado a utilizar emulsiones O/W fluidas sin componente alcohólicos. (20)

5.2.2. FÓRMULAS MAGISTRALES TIPIFICADAS DEL CUERO CABELLUDO Y PARA TRATAMIENTOS OFTÁLMICOS

Fórmulas para el cuero cabelludo

Algunas patologías, como la psoriasis o la dermatitis seborreica, en ocasiones presentan casos de hiperqueratosis que, al tratarse con soluciones hidroalcohólicas, pueden aumentar la sequedad de la piel y provocar daños en ella. En estos casos, la formulación de aceites capilares puede resolver esta afección, evitando los efectos no deseados y permitiendo eliminar las escamas. Esta forma galénica combina aceites vegetales convencionales con lípidos de alta calidad cosmética y alguna ciclometicona volátil. (20)

Para el tratamiento de la alopecia androgénica se emplea, principalmente, minoxidil por vía tópica u oral y antiandrógenos orales, como finasteride o dutasteride, que inhiben la enzima 5-alfarreductasa tipo II, bloqueando así la conversión de testosterona libre a dihidrotestosterona. También se combinan, en ocasiones, con vitaminas, como cistina, que ayudan en el fortalecimiento del cuero cabelludo. (20)

Fórmulas para tratamientos oftálmicos

En la actualidad, existe un gran número de necesidades terapéuticas para afecciones oftálmicas que no son cubiertas por los preparados comerciales. Algunas de estas necesidades involucran el desarrollo de colirios para la queratitis, preparados que incorporan quimioterápicos para el tratamiento de tumores oculares, o fórmulas destinadas al tratamiento de enfermedades poco frecuentes, como la cistinosis. (21)

Los principales requerimientos de las fórmulas magistrales oftálmicas son cuatro: la osmolaridad, el pH, la limpidez (ausencia de partículas) y la esterilidad. En general, existe una mayor tolerancia hacia las mezclas que son levemente hipertónicas, que hacia las hipotónicas; sin embargo, estas primeras provocan el desplazamiento osmótico del agua hacia el saco conjuntival, diluyendo así aún más el fármaco. Habitualmente, la mezcla de principio activo,

conservante y vehículo da lugar a una solución hipotónica, por lo que en ocasiones es necesario añadir agentes que ajusten la osmolaridad. (21)

Por otro lado, las variaciones de pH, con respecto al valor fisiológico del pH en la zona ocular, provocan irritación y lagrimeo, disminuyéndose la absorción del fármaco, por lo que la regulación del pH no sólo resulta esencial para garantizar la seguridad del medicamento, sino también su eficacia. También es fundamental considerar, en el caso de las suspensiones tópicas, que el tamaño de partícula ha de situarse entre límites bien definidos. Para preparar soluciones oftálmicas a partir de polvo reconstituido, o líquidos contenidos en ampollas de vidrio, los componentes deben pasar a través de un filtro de 5 μm para no permitir que existan partículas en suspensión. (21)

La esterilidad es uno de los requisitos más importantes de las formulaciones oftálmicas, estando regulado en diferentes manuales y leyes. Los métodos de esterilización empleados con mayor frecuencia en la formulación magistral en oftalmología son la filtración esterilizante, la esterilización por calor seco y la esterilización por vapor. En los casos en los que las materias primas utilizadas han sido esterilizadas previamente, se requiere además un procesamiento aséptico para mantener la esterilidad del producto final. (21)

Los vehículos acuosos de uso más frecuente en la formulación magistral oftálmica son el agua, el suero salino isotónico estéril y la solución salina balanceada. En gran cantidad de preparados se utilizan polímeros de alto peso molecular, con el fin de aumentar el tiempo de exposición por permanecer la solución durante más tiempo en la córnea, aumentando así su biodisponibilidad. Muchos de estos polímeros se utilizan en la formulación de lágrimas artificiales, por su acción humectante y lubricante. Entre los polímeros más comunes se encuentran la polivinilpirrolidona (PVP), el alcohol polivinílico (PVA), la hidroxipropilmetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, el hialuronato sódico y los derivados del ácido poliacrílico. (21)

Los principales desafíos a la hora de diseñar formulaciones oftálmicas son la elaboración de fórmulas que permitan ampliar los intervalos terapéuticos mediante un incremento en el tiempo de exposición de la zona ocular al fármaco, y el control de la liberación del fármaco. Con ello, no sería necesario realizar instilaciones tan frecuentes para mantener la concentración de fármaco en el ojo deseada. Entre los principales avances conseguidos en los últimos años persiguiendo este objetivo, destaca el desarrollo de nuevos geles oftálmicos de fácil administración, basados en la tecnología de la gelificación *in situ*.

Este tipo de sistemas actúan como líquidos durante su instilación, permitiendo ajustar más la dosis, y al entrar en contacto con el medio ocular, como respuesta a los cambios en las condiciones del medio, sufren una transición de fases formando un gel viscoelástico. Los geles *in situ* actúan de esta forma debido a la presencia de polímeros sensibles a estímulos externos (*smart polymers*), capaces de inducir un cambio de fases como respuesta a variaciones del entorno. Los sistemas de gelificación *in situ* pueden responder, además, a distintos estímulos dependiendo del tipo de polímero con el que se han elaborado. Entre los más útiles para la administración ocular se encuentran los sensibles a cambios en la temperatura, el pH o la composición de los electrolitos. (21)

5.2.3. FÓRMULAS MAGISTRALES EN PEDIATRÍA

Uno de los principales objetivos de la formulación magistral es la preparación de medicamentos destinados a prematuros y niños de hasta 12 años. Siendo necesario que las fórmulas se puedan preparar con pequeñas variaciones en la concentración del principio activo, dependiendo de la edad del paciente, pero siempre dentro de los límites de estabilidad documentados. Se trata de evitar concentraciones indeseables, sobre todo en fármacos que, como los diuréticos de asa, son de estrecho margen terapéutico. (25) La forma farmacéutica oral preferible en pacientes pediátricos es en solución, con agua como único disolvente. En los casos en que el principio activo es insoluble en agua, se prepara una suspensión en un gel de textura adecuada o una solución hidroalcohólica, limitando la concentración de alcohol al tratarse de pacientes pediátricos. Estas preparaciones no deben llevar incorporados conservantes, puesto que éstos, aún en muy pequeñas cantidades, pueden producir reacciones inespecíficas, o incluso alergias. (22)

Fórmulas pediátricas de uso tópico:

Al elegir excipientes para las fórmulas pediátricas de uso tópico debemos conocer dónde se aplicarán estas. Las fórmulas pediátricas para administración en mucosa oral tienen diferente diseño según si se van a administrar de manera localizada o generalizada. Cuando la afección esté claramente diferenciada y no se trate de una zona amplia (por ejemplo, un afta) el excipiente más adecuado es Orabase®. Consiste en una pasta adhesiva en la que pueden incorporarse fácilmente los principios activos más habituales (lidocaína, corticoides, ácido retinoico o principios antifúngicos). Es importante no añadir a estas fórmulas excipientes hidrosolubles (por ejemplo, la glicerina), puesto que, en el entorno húmedo de la cavidad bucal, y al tratarse de un medicamento de acción local, el tiempo de permanencia del principio activo en la zona

afectada se vería alterado. Sin embargo, cuando el problema afecta a toda la cavidad oral, o no es necesario localizar la acción, se escoge un enjuague bucal. El excipiente más adecuado para estos compuestos es un gel celulósico (como metilcelulosa), de forma que se consiga una solución viscosa con la que resulte agradable realizar el enjuague y que, por su adhesividad, favorezca la permanencia del medicamento sobre la mucosa. (24)

La creación de fórmulas pediátricas de uso tópico, que han de usarse sobre diferentes zonas de la piel, puede diseñarse con excipientes líquidos, semisólidos y sólidos. La principal ventaja de los excipientes líquidos es que se pueden extender sin frotarlos con la piel, lo que les permite acceder a zonas difíciles (como los espacios interdigitales) y cubrir zonas amplias fácilmente. A este grupo pertenecen los linimentos y las lociones. Los linimentos suelen ser soluciones oleosas, normalmente con una base de aceites vegetales, y se aplican mediante un masaje en la zona a tratar. Por su parte, las lociones acuosas e hidroalcohólicas no dejan residuos sobre la piel cuando se evapora el disolvente, por lo que resultan convenientes para tratamientos en zonas pilosas. Son la forma farmacéutica de elección en afecciones que cursan con un exceso de grasa. En general, todas las lociones presentan una acción refrescante debida a la evaporación del disolvente, por lo que son adecuadas en procesos inflamatorios. (24)

Por otro lado, los excipientes semisólidos, permiten concentrar la acción del principio activo más que las formas líquidas, además de que muchas veces se prefiere la textura que presentan. Adicionalmente, la consistencia se puede ajustar a las necesidades del paciente, mediante cambios en las concentraciones de los excipientes utilizados. Estas fórmulas pueden ser pomadas, cremas y geles. Entre ellas, las pomadas son formas semisólidas con una sola fase, y lo habitual es que se trate de una mezcla de grasas, pudiendo llevar además otros componentes hidrófobos, como ceras (ceratos) o resinas (ungüentos). Sus principales ventajas son la capacidad cubriente y protectora de la piel frente a agentes externos, y su carácter oclusivo, que favorece la remanencia de los principios activos, lo que las haría especialmente útiles para el tratamiento de problemas como la dermatitis del pañal. No obstante, su uso en pediatría está muy limitado porque tienen un tacto muy graso, manchan la ropa y se extienden mucho peor que las cremas. (24)

Fórmulas pediátricas tipificadas:

Fórmulas para tratamiento anestésico local

La fórmula más común es un gel tópico de lidocaína al 4%. Ésta se utiliza por vía de administración tópica a nivel hospitalario, para facilitar la extracción de sangre, colocar vías intravenosas o hacer una punción lumbar. (23)

Fórmulas para tratamiento y prevención de úlceras pépticas

En estos casos, las fórmulas magistrales incluyen principios activos inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol. Estos fármacos ejercen su acción terapéutica a través de la detención de secreción de ácido clorhídrico, inhibiendo selectiva e irreversiblemente la bomba H^+/K^+ ATPasa y suelen utilizarse para el tratamiento de reflujo gastroesofágico, úlceras gastroduodenales y síndrome de Zollinger-Ellison. El omeprazol puede formularse en suspensión acuosa, o en jarabe, con una concentración de 2 mg/ml, permitiendo así la dosificación en lactantes, niños y pacientes intubados. Esa fórmula se prepara añadiendo bicarbonato sódico 1 M (8,4%) como base para estabilizar el principio activo y neutralizar la acidez del estómago. (23)

Fórmulas para el tratamiento de la ansiedad y el dolor

Para cuadros de ansiedad o dolor, el midazolam suele elegirse como principio activo para la preparación de jarabes. El midazolam es una benzodiazepina hidrosoluble de acción rápida, con efecto ansiolítico e hipnótico, y mínimo efecto depresor cardiovascular y respiratorio a dosis terapéuticas. (23) Para la elaboración de esta fórmula, el midazolam se disuelve en jarabe simple, con una concentración de 2,5 mg/ml. (28)

Fórmulas diuréticas

La hidroclorotiazida es uno de los principios activos más habituales para la preparación de fórmulas magistrales diuréticas pediátricas. Este componente es un diurético potente que se encarga de inhibir la reabsorción de sodio al comienzo del túbulo distal. Gracias a su acción inhibitoria, la hidroclorotiazida se emplea en el tratamiento del edema asociado a insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal o hepática. A altas dosis puede causar cambios importantes en: potasio plasmático (hipokaliemia), ácido úrico (hiperuricemia), glucosa y lípidos. (23) La fórmula magistral con este fármaco, se prepara en forma de suspensión acuosa al 0,2%, utilizando como excipientes glicerol, gel de metilcelulosa y ácido cítrico. (11)

Igualmente, la furosemida (diurético de asa) también se utiliza como diurético habitual en población pediátrica. Este fármaco actúa inhibiendo la reabsorción de sodio, potasio y cloruro

en la rama ascendente del asa de Henle. La furosemida puede tener efectos perjudiciales como la hipokalemia y por este motivo es necesario monitorizar la tensión del paciente durante el tratamiento, además, puede ocasionalmente causar ototoxicidad, por lo que la administración se debe realizar en dos o más tomas a lo largo del día para reducir estos posibles efectos adversos. Igualmente, en neonatos, no está recomendado su uso a largo plazo, ya que puede producir nefrocalcinosis; siendo preferible el uso de un diurético tiazídico. Las fórmulas de furosemida se formulan como soluciones acuosas al 2%, con fosfato sódico como excipiente (11)

La espironolactona es un diurético cuyo uso está muy extendido en población pediátrica y actúa como antagonista de la aldosterona, promoviendo la retención de potasio y la excreción de sodio y agua. Se utiliza en el tratamiento de: insuficiencia cardíaca congestiva, ascitis, edema e hipertensión. La espironolactona no ha sido comercializada en forma de solución oral por los laboratorios, por lo que resulta esencial su formulación. Actualmente estas formulaciones son estables durante un periodo entre 28 días y 3 meses, dependiendo de la fórmula. (23)

Fórmulas antihipertensivas

Entre los principales vasodilatadores utilizados en pediatría destaca la hidralazina. La hidralazina produce relajación directa del músculo liso vascular, disminuyendo la resistencia vascular periférica y aumenta el rendimiento cardíaco y el flujo sanguíneo a nivel renal, coronario y cerebral. La formulación de este principio activo consiste en una solución oral hidroalcohólica de sorbitol, con conservantes como nipagin y nipasol, y utilizando aspartamo como edulcorante. (36) (23)

Otros antihipertensivos son los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, como el captopril. Este fármaco está indicado en el tratamiento de insuficiencia cardíaca, combinado con diuréticos de asa, y para la hipertensión cuando hidroclorotiazida o los β -bloqueantes están contraindicados. El captopril presenta el problema de oxidarse fácilmente, en una reacción catalizada por iones metálicos, por lo que en la preparación de sus fórmulas magistrales se utiliza EDTA, como agente quelante. Además, se acidifica la solución, añadiendo benzoato de sodio como conservante, preparando una solución hidroalcohólica con una concentración del principio activo de 1 mg/ml. (29) Su velocidad de oxidación depende del pH del medio, por lo que, en caso de ser necesario, se puede añadir ácido clorhídrico hasta conseguir un pH de 3,6. (23) (11)

Por último, cabe señalar el uso de sildenafil como tratamiento para la hipertensión pulmonar en lactantes, neonatos y niños. Para las fórmulas magistrales de este fármaco se preparan suspensiones con una concentración de 2,5 mg/ml, en Oraplus y Orasweet, que son soluciones acuosas con espesantes y un jarabe, respectivamente, y presentan sistemas tampón que permiten mantener un pH ácido. (23) (37)

Fórmulas para tratamientos antiarrítmicos

Entre los fármacos esenciales en cardiología pediátrica destacan varios ejemplos. El primer principio activo especialmente usado es la amiodarona. La formulación pediátrica de amiodarona es preparada en suspensión oral con bicarbonato para ajustar el pH a 6-7, con una concentración de 5 mg/ml. Por otro lado, la flecainida es un antiarrítmico cuya formulación pediátrica es preparada como una suspensión en Orasweet con concentraciones de 5 mg/ml y 20 mg/ml). Finalmente, cabe destacar el potencial de los bloqueantes β -adrenérgicos; sin embargo, no se encuentran disponibles en formas farmacéuticas para pacientes pediátricos y, a día de hoy, solo se ha probado su formulación para algunos ensayos clínicos. (23)

Fórmulas para tratamientos inmunosupresores para trasplantes

El tacrolimus y la azatioprina son los dos principales fármacos cuya formulación se utilizan como profilaxis para el rechazo de un órgano, en pacientes con un trasplante, puesto que no se encuentran comercializados en solución, siendo esta forma necesaria para pacientes pediátricos. (23)

El tacrolimus se emplea para la prevención y el tratamiento del rechazo de un trasplante de órgano o de médula ósea alogénico. La donación de órganos en pacientes pediátricos no es sencilla, y la llegada de un órgano, a menudo, se consigue de manera imprevista y hay que reaccionar rápidamente. Por ello, dado que el trasplante se puede producir en cualquier momento, es precisa la elaboración de lotes de concentraciones diferentes de tacrolimus, a fin de disponer de stock en el momento del trasplante. Al preparar esta fórmula se exige seguir unas medidas de precaución y acondicionamiento necesarias, como hacer la suspensión en cabina de flujo laminar vertical de clase IIb. La suspensión es estable 120 días a temperatura ambiente. (23)

Fórmulas para tratamiento oncohematológico: antineoplásicos

Los antineoplásicos mercaptopurina, metotrexato, temozalamida y ciclofosfamida no se encuentran comercializados en forma de solución oral. La mercaptopurina actúa como análogo

de las bases nitrogenadas purinas y es empleada en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, en leucemia mieloide aguda y en el linfoma no Hodgkin. Este fármaco se oxida fácilmente en soluciones a pH básico, por lo que, para mejorar la estabilidad de la fórmula magistral se añade un antioxidante, como el ácido ascórbico. La suspensión, de 50 mg/ml de concentración, tiene una estabilidad prolongada. Su manipulación se realiza necesariamente en una campana de flujo de vertical de alta seguridad, debido a que es un agente citotóxico. (23)

5.3. DESARROLLO Y SOSTENIBILIDAD EN FORMULACIÓN MAGISTRAL

El problema medioambiental al que se enfrenta la formulación magistral en la actualidad es la gestión de los residuos que genera, ya que estos han ido aumentando paulatinamente a lo largo de los años (Ilustración 2, anexo 3). (34) El compromiso europeo con la agenda 2030, y los objetivos de desarrollo sostenible que se plantean en ella, dejan clara la necesidad de elaborar un plan para el tratamiento de residuos, buscando alcanzar un desarrollo y consumo sostenible. (33)

No existe ninguna disposición legal sobre formulación magistral que haga referencia expresa a los residuos peligrosos, ni siquiera en el Formulario Nacional. Únicamente en el apartado 2.1.7 del RD 175/2001 se habla de la gestión de los residuos generados y de la limpieza de locales y utillaje, apuntando que serán necesarias la documentación por escrito de los métodos de limpieza y mantenimiento, y que los residuos generados se han de evacuar regularmente en recipientes adecuados. (31)

Desde 2005, se ha presentado una alternativa de gestión ambiental a través de un modelo de prevención de generación de residuos peligrosos derivados de la formulación magistral en farmacias comunitarias, con el fin de reducir los residuos peligrosos generados y poder garantizar la sostenibilidad del servicio farmacéutico. (31) Este modelo pivota en torno a dos ejes, fundamentados en la actuación preventiva, que son los siguientes:

1. **Iniciativa Profesional:** implantación de los sistemas de gestión de calidad y ambiental acorde a las normas de estandarización ISO 9000:2001 y 14001:2004, que se enfocan en establecer un sistema de gestión de calidad y en el desarrollo e implementación de un sistema de gestión ambiental efectivo. (31)
2. **Gestión Responsable:** controlar el impacto ambiental producido durante la formulación mediante dos métodos: i) control de los residuos generados a través de un gestor autorizado, para la recogida selectiva, el almacenamiento y la cuantificación de los

residuos peligrosos generados como consecuencia de la formulación magistral, y ii) concienciación voluntaria mediante recogida y cuantificación de aguas contaminadas y diferenciación, recogida selectiva y cuantificación de envases vacíos contaminados en función del material EVCP (plástico) y EVCC (cristal) (31)

Para atajar la problemática de gestión de residuos asociada a la formulación magistral sería necesario que la ley contemplase una forma sencilla de gestionar esos residuos, si bien es cierto que actualmente se está trabajando en el desarrollo e implementación de modelos de gestión y desarrollo sostenible de la actividad de formulación, como el anteriormente expuesto, que han sido creados para mejorar la sostenibilidad medioambiental de esta práctica. (31)

6. CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos marcados para este trabajo de fin de grado, se puede concluir que:

- I.** En los orígenes de la formulación, era común la utilización de preparados medicinales a base de plantas y extractos animales, pero más tarde se comenzaron a incluir principios activos más elaborados (preparados alquímicos). De hecho, hoy en día la formulación magistral emplea principios activos que, en muchas ocasiones, no tienen un origen natural, además de ser preparados en formas farmacéuticas que antes no se conocían, y que hacen al medicamento más fácil de administrar y de ejercer su acción.
- II.** Las formulaciones galénicas y preparados actuales combinan excipientes y principios activos. Estos excipientes han de seleccionarse según la forma farmacéutica y propiedades buscadas, observando que, para las soluciones, han de considerarse factores clave como la estabilidad del principio activo, cobrando especial relevancia el pH y la polaridad del medio. En las fórmulas de uso tópico en la cavidad bucofaríngea, en cambio, se utilizan comúnmente excipientes adhesivos orales o geles adhesivos orales, con el fin de aumentar la remanencia del principio activo en la zona afectada. Respecto a las fórmulas de uso tópico en la piel destaca la formulación de emulsiones, aunque presentan algunas limitaciones a la hora de vehiculizar ciertos principios activos. Mientras, para el tratamiento de patologías tópicas del cuero cabelludo, es común el uso de soluciones hidroalcohólicas. Por último, en los preparados oftálmicos han de considerarse diferentes aspectos importantes para su elaboración, siendo el más relevante las condiciones de esterilidad en las que estos deben ser preparados. Además, es común en su elaboración la utilización de vehículos acuosos junto a la adición de polímeros, como PVP o PVA, para aumentar el tiempo de exposición de la zona afectada al principio activo.

- III.** Para la elaboración de fórmulas magistrales pediátricas actuales, si bien se han descrito pormenores de fórmulas diseñadas para diferentes patologías; en términos generales, se puede concluir que es crucial poder regular las concentraciones de los principios activos utilizados. Además, es fundamental considerar la incompatibilidad con ciertos conservantes y excipientes, y el tipo de forma farmacéutica a preparar, ya que ésta siempre debe facilitar la administración.
- IV.** El análisis de la producción de residuos peligrosos por parte de las farmacias elaboradoras, como consecuencia de la actividad de formulación galénica, muestra un incremento en la producción de desechos a lo largo de las últimas décadas. El uso del modelo planteado en 2005 para la clasificación y el tratamiento de estos residuos en base a las normas ISO 9000:2001 y 14001:2004, busca minimizar el impacto medioambiental de este área.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Timko R, Crooker P. Pharmaceutical Compounding or Pharmaceutical Manufacturing?. Feature regulatory. International Journal of Pharmaceutical Compounding. 2014;18(2):101-11
2. Minghetti P, Pantano D, Gennari CGM, Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe. Health Policy. 2014 Sep;117(3):328–33.
3. Marriott J F, Wilson Keith A, Langley Christopher A, Belcher Dawn. Chapter 1: Historical Perspective, Pharmaceutical Compounding and Dispensing. 2^a ed. Pharmaceutical Press; 2010. p. 7-15.
4. Higby G J. Chapter 2: From compounding to caring. An abridged history of American Pharmacy. Knowlton CH, Penna RP. Pharmaceutical Care. 2^a ed. ASHP; 2003. p. 19-42
5. Tschanz D. A Short History of Islamic Pharmacy [Internet]. ISHIM; 2003. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ishim.net/ishimj/3/03.pdf>
6. Watson CJ, Whitley JD, Siani AM, Burns MM. Pharmaceutical Compounding: a History, Regulatory Overview, and Systematic Review of Compounding Errors. Journal of Medical Toxicology. 2020 Abr; 17(2):197-217.
7. Urick BY, Meggs EV. Towards a Greater Professional Standing: Evolution of Pharmacy Practice and Education, 1920–2020. Pharmacy. 2019;7(3):98

8. Farmacia Pedro del Río Pérez. Fórmulas magistrales de uso habitual [Internet]. Pediatrasandalucia; 2007. [citado 19 de junio de 2024] Disponible en: <https://www.pediatrasandalucia.org/ayupedia/wp-content/uploads/2019/12/F%C3%93RMULAS-MAGISTRALES.pdf>
9. Pérez-Cajaraville J, Abejón D, Ortiz JR, Pérez JR. El dolor y su tratamiento a través de la historia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2005;12(6):373–84.
10. Ramón Vallejo J, Cobos J, Ramón J, Villalobos V, Miguel J, Bueno C. El recetario de la Escuela de Salerno conocido como el “Antidotarium Nicolai.” *Medicina Naturista*. 2013;1:35–41.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Formulario nacional. 3ª ed. 2020 [Internet]. AEMPS [citado 19 de junio de 2024] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-publica-la-tercera-edicion-del-formulario-nacional/>.
12. Samaniego E. Drogas colinérgicas (parasimpaticomiméticas). *Fundamentos de farmacología médica*. 7ª ed; Editorial de la Universidad Central. 2012. p. 249-258
13. Ansari A, Mahmood T, Bagga P, Ahsan F, Shamim A, Ahmad S, et al. *Areca catechu*: A phytopharmacological legwork. *Food Frontiers*. 2021; 2(2):163-83.
14. Fernando Barrachina J. Pasado, presente y futuro de la formulación magistral (medicamento individualizado). Presentado en Academia de farmacia de la comunitat valenciana. 2019. Valencia.
15. del Arco Ortiz de Zarate J. La formulación magistral del siglo XXI. *Panorama actual del medicamento*. 2016;0(390):106
16. de la Jara Gordo A M, Gómez Peña B, Merino Jiménez C, Fernández Cerezo M I, Ruíz Montero M L. Introducción a la formulación magistral. McGraw-Hill Ciclos Formativos. *Formulación magistral*. 2010. p. 7-22
17. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Legislación [Internet]. sanidad.gob.es [citado 19 de junio de 2024] Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/legislacion/leyes/indice/titulo02cap1.htm>
18. Ministerio de Sanidad y Consumo. Procedimientos Operativos Europeos Metodología para la elaboración de procedimientos normalizados. [Internet]. MSC; 2008 [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/esquemaHemo/docs/manualProcedimientos.pdf>

19. del Río Pérez P. La formulación magistral y la atención farmacéutica. *Electronic Journal of Biomedicine*. 2005; 3:40-46.
20. Sánchez-Regaña M, Llambí-Mateos F, Salleras-Redonnet M, Iglesias Sancho M, Collgros Totosaus H, Umbert-Millet P. La formulación magistral en la terapéutica dermatológica actual. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2013;104(9):738–56.
21. Cañete Ramírez C, García Palomo M, García Palop B, Cabañas Poy MJ. Formulación magistral y excipientes en pediatría. *El Farmacéutico Hospitales*. 2018;(213):22–8.
22. Juárez-Olguín H. *Acta Pediátrica de México Volumen 32, Núm. 3, mayo-junio*. *Acta Pediatr. Mex*. 2011;32(3):175–6.
23. Villaronga Flaqué M, Mas Comas A. Capítulo 10: Formulación Magistral en Pediatría. *Farmacia Pediátrica Hospitalaria*. 1st ed. Elsevier Doyma. 2011. p. 161-178
24. Del J, Director A. Formulación magistral en pediatría [Internet]. FCN;2010 [citado 19 de junio de 2024] Disponible en: <http://www.fcn.unp.edu.ar/sitio/tecnofarma/wp-content/uploads/2010/03/Magistr-Pediatr.pdf>
25. César. Dermatitis atópica; información, tratamiento y formulación magistral [Internet]. Albarelo Farmacia Laboratorio. 2016. Disponible en: <https://albarelo.es/dermatitis-atopica-tratamiento-aportacion-de-la-formulacion-en-la-oficina-de-farmacia/>
26. Excipiente acofar adhesivo oral – Ficha de información técnica [Internet]. Acofarma [citado 19 de junio de 2024] Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f9b97fcbceaef2bf.pdf>
27. Base acofar laca de uñas – Ficha de información técnica. Acofarma [citado 19 de junio de 2024] [Internet]. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f22ccb5d2a57b324.pdf>
28. Fórmula magistral midazolam – Ficha de información técnica [Internet]. SEFH [citado 19 de junio de 2024] Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/gefp/images/stories/documentos/formulas/m/Midazolam2_5mgmlsolucionoral.pdf
29. EDTA sal disodica – Ficha de información técnica [Internet]. Acofarma [citado 19 de junio de 2024] Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f06a75fe6522d7a9.pdf>
30. Vega Bello MJ. El área de farmacotecnia: una necesidad en pediatría. *Medicina balear*. 2010;25(3):42–4.

31. Torres Muñoz M, Quintas Palacios N, Merideño Rubio I. Contribución a la sostenibilidad desde el laboratorio de formulación magistral de la farmacia comunitaria autorizada. 2014
32. de Castro RD, Mota ACLG, de Oliveira Lima E, Batista AUD, de Araújo Oliveira J, Cavalcanti AL. Use of alcohol vinegar in the inhibition of *Candida* spp. and its effect on the physical properties of acrylic resins. *BMC Oral Health*. 2015;15(1):52
33. Ministerio de Derechos Sociales y Agenda 2030 - Agenda 2030 [Internet]. Mdsociales [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.mdsocialesa2030.gob.es/agenda2030/index.htm>
34. Ruibarbo [Internet]. Fitoterapia Vademecum [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/ruibarbo.html>
35. Nux Vomica. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; [Internet]. NCBI; 2012. [citado 19 de junio de 2024] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589896/>
36. Galiano A. Minoxidil [Internet]. Vademecum; 2017 [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m047.htm>
37. Sildenafil suspensión oral – Ficha técnica. [Internet]. SEFH; 2014. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/S/PN_SILDENAFILO_ORAL.pdf

ANEXOS

ANEXO 1. Línea de tiempo



Figura 1. Línea temporal de la evolución de la formulación magistral. Fuente: elaboración propia

ANEXO 2. Resumen de excipientes

Tabla 1. Excipientes utilizados en las distintas formas farmacéuticas de preparados de formulación magistral. Fuente: elaboración propia

	VEHÍCULOS (COMPONENTES)	OTROS COMPONENTES	FUNCIÓN
SOLUCIONES ORALES	Agua purificada		Disolvente polar
	Alcoholes (Etanol + H ₂ O)		Disolvente de p.a. hidrófobos o hidrolizables
	Polialcoholes (Glicerol, sorbitol)	Se pueden añadir parabenos	Mayor acción conservante y edulcorante
	Polietilenglicoles (PEG 400)		Pueden actuar como cosolventes y viscosizantes
		Modificadores de pH del medio (Ác. cítrico, NaOH, soluciones tampón)	Aseguran la estabilidad del principio activo
VÍA TÓPICA CAVIDAD BUCOFARÍNGEA	Adhesivo oral	Vaselina polietilada + gelificantes hidrófilos	Mayor tiempo de remanencia en la cavidad oral
	Gel adhesivo oral	Sorbitol, propilenglicol, glicerina + carboximetilcelulosa (gelificante)	
	Comprimido bucal	Agregantes (PVP, almidón de maíz)	
PREPARADOS TÓPICOS	Emulsión O/W		Menor irritación de la piel
	Aceites capilares (base oleosa)	Lípidos (con cualidades cosméticas) + siliconas volátiles	Útiles en infecciones de la piel
	Lacas ungueales (Polímero + disolvente)	Alcohol volátil	Reduce el número de aplicaciones necesarias

ANEXO 3. Evolución de residuos en formulación galénica.



Gráfico 2. Residuos peligrosos generados desde 2005 hasta 2013 en las farmacias elaboradoras de fórmulas magistrales. Fuente: Congreso Nacional del Medio Ambiente, 2014.