

Formulación magistral farmacéutica

**Investigación teórico–metodológica
para el diseño y estandarización de
preparaciones individualizadas**



Mario Teodoro Olaya Querevalú
Davis Alberto Mejía Mejía Pinedo
Pablo Jair Moreto Huaman

Mario Teodoro Olaya Querevalú, Davis Alberto Mejía Pinedo,
Pablo Jair Moreto Huaman

Formulación magistral farmacéutica

*Investigación teórico-metodológica
para el diseño y estandarización de
preparaciones individualizadas*

Religación Press
[Ideas desde el Sur Global]

*Pharmaceutical magistral formulation.
Theoretical-methodological research for the design and
standardization of individualized preparation*

*Formulação magistral farmacêutica.
Pesquisa teórico-metodológica para o desenho e padronização
de preparações individualizadas*

Religación Press

[Ideas desde el Sur Global]

Equipo Editorial

Editorial team

Ana B. Benalcázar

Editora Jefe / Editor in Chief

Felipe Carrión

Director de Comunicación / Scientific Communication Director

Melissa Díaz

Coordinadora Editorial / Editorial Coordinator

Sarahí Licango Rojas

Asistente Editorial / Editorial Assistant

Consejo Editorial

Editorial Board

Jean-Arsène Yao

Dilrabo Keldiyorovna Bakhronova

Fabiana Parra

Mateus Gamba Torres

Siti Mistima Maat

Nikoleta Zampaki

Silvina Sosa

Victor Ancajima Miñán

.....

Religación Press, es parte del fondo editorial del Centro de Investigaciones
CICSHAL-RELIGACIÓN | Religación Press, is part of the editorial collection of the
CICSHAL-RELIGACIÓN Research Center |

Diseño, diagramación y portada | Design, layout and cover: Religación Press.

CP 170515, Quito, Ecuador. América del Sur.

Correo electrónico | E-mail: press@religacion.com

www.religacion.com

Disponible para su descarga gratuita en | Available for free download at

<https://press.religacion.com>

Este título se publica bajo una licencia de Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)

This title is published under an Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.



El presente libro tiene el aval del Centro de Investigaciones en Ciencias y Humanidades desde América Latina - CICSHAL.



Título: Formulación magistral farmacéutica.

Investigación teórico-metodológica para el diseño y estandarización de preparaciones individualizadas

Derechos de autor | Copyright: Mario Teodoro Olaya Querevalú, Davis Alberto Mejía Mejía Pinedo, Pablo Jair Moreto Huaman

Primera Edición | First Edition: 2026

Editorial | Publisher: Religación Press

Materia Dewey | Dewey Subject: 615.19 - Química farmacéutica

Clasificación Thema | Thema Subject Categories: MQP - Farmacia / prescripción / dispensación | TDCW - Química y tecnología farmacéuticas | MKG - Farmacología

BISAC: MED072000

Público objetivo | Target audience: Profesional / académico

Colección | Collection: Salud

Soportal Format: PDF / Digital

Publicación | Publication date: 2026-09-22

ISBN: 978-9907-845-18-1

[APA 7]

Olaya Querevalú, M. T., Mejía Mejía Pinedo, D. A., & Moreto Huaman, P. J. (2026). *Formulación magistral farmacéutica: investigación teórico-metodológica para el diseño y estandarización de preparaciones individualizadas*. Religación Press. <https://doi.org/10.46652/ReligacionPress.490>

Revisión por pares

El presente libro constituye el resultado de un riguroso proceso de investigación académica, cuya calidad metodológica y solidez argumental han sido validadas mediante un sistema de revisión por pares externos implementado bajo el protocolo de doble ciego, bajo la supervisión del Centro de Investigaciones en Ciencias y Humanidades desde América Latina (CICSHAL). Como garantía de transparencia y rigor científico, los informes de evaluación realizados por los especialistas designados se conservan en el archivo institucional de la editorial, a disposición de las instancias que así lo requieran.

Peer Review

This book is the result of a rigorous academic research process, whose methodological quality and argumentative solidity have been validated through an external peer-review system implemented under a double-blind protocol, under the supervision of the Center for Research in Sciences and Humanities from Latin America (CICSHAL). As a guarantee of transparency and scientific rigor, the evaluation reports prepared by the designated specialists are preserved in the publisher's institutional archives, available to any party that may require them.

Sobre los autores

ABOUT THE AUTHORS

Mario Teodoro Olaya Querevalú

Universidad Nacional de Trujillo | Trujillo | Perú

<https://orcid.org/0000-0002-9631-0825>

molayaq@unitru.edu.pe

mariolayaquerevalu@gmail.com

Químico Farmacéutico especializado en farmacia galénica y formulación magistral, con sólida trayectoria en el diseño, preparación y control de formas farmacéuticas individualizadas. Experto en la aplicación rigurosa de las Buenas Prácticas de Formulación para optimizar la eficacia y seguridad de los medicamentos preparados.

Davis Alberto Mejía Pinedo

Universidad Mayor de San Marcos | Lima | Perú

<https://orcid.org/0000-0002-8790-1682>

dmejiap@unmsm.edu.pe

mejiapinedo@gmail.com

Químico Farmacéutico, Doctor en Ciencias Biomédicas, Maestro en Fisiología y Biofísica. Docente Investigador RENACYT-CONCYTEC, Código de Registro: P0087088 Nivel: V, docente de la Universidad Mayor de San Marcos.

Pablo Jair Moreto Huamán

Universidad Ciencia y Humanidades | Lima | Perú

<https://orcid.org/0009-0002-0388-8343>

pmoreto@uch.edu.pe

Bachiller en Farmacia y Bioquímica egresado (UIGV), Químico Farmacéutico y Bioquímico (UIGV), Magister en Administración y Gerencia en Salud de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán, Diplomado en Toxicología Forense, Diplomado en Farmacia Hospitalaria, Director Técnico de Oficinas Farmacéuticas, Actualmente Coordinador Académico del Programa de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Ciencias y Humanidades.

Resumen

La formulación magistral farmacéutica es una práctica esencial para atender necesidades terapéuticas no cubiertas por medicamentos industrializados. Sin embargo, carece de una sistematización metodológica que garantice su reproducibilidad y fundamentación científica. Esta obra propone un modelo estructurado para el diseño y estandarización de preparaciones magistrales, basado en principios farmacotécnicos, físicoquímicos y normativos. A través de una investigación documental cualitativa, se integran criterios de selección de ingredientes, control de calidad y estabilidad, aplicables a formulaciones líquidas, sólidas y semisólidas. El libro contribuye al fortalecimiento de la práctica farmacéutica, mejorando la calidad y seguridad de las preparaciones individualizadas.

Palabras clave:

Formulación magistral, estandarización, farmacotecnia, control de calidad, seguridad del paciente.

Abstract

Pharmaceutical magistral formulation is an essential practice to address therapeutic needs not covered by industrialized medicines. However, it lacks methodological systematization to guarantee its reproducibility and scientific foundation. This work proposes a structured model for the design and standardization of magistral preparations, based on pharmacotechnical, physicochemical, and regulatory principles. Through qualitative documentary research, it integrates criteria for ingredient selection, quality control, and stability, applicable to liquid, solid, and semisolid formulations. The book contributes to strengthening pharmaceutical practice, improving the quality and safety of individualized preparations.

Keywords:

Magistral formulation, standardization, pharmacotechnics, quality control, patient safety.

Resumo

A formulação magistral farmacêutica é uma prática essencial para atender necessidades terapêuticas não cobertas por medicamentos industrializados. No entanto, carece de sistematização metodológica que garanta sua reprodutibilidade e fundamentação científica. Esta obra propõe um modelo estruturado para o design e padronização de preparações magistrais, baseado em princípios farmacotécnicos, físico-químicos e normativos. Por meio de uma pesquisa documental qualitativa, integra critérios de seleção de ingredientes, controle de qualidade e estabilidade, aplicáveis a formulações líquidas, sólidas e semissólidas. O livro contribui para o fortalecimento da prática farmacêutica, melhorando a qualidade e segurança das preparações individualizadas.

Palavras-chave:

Formulação magistral, padronização, farmacotécnica, controle de qualidade, segurança do paciente.

FORMULACIÓN MAGISTRAL FARMACÉUTICA

Investigación teórico-metodológica para el diseño y estandarización de preparaciones individualizadas

Contenido	
Revisión por pares	7
Peer Review	7
Sobre los autores	8
About the authors	8
Resumen	10
Abstract	11
Resumo	11

Capítulo 1	20
El contexto de la formulación magistral en el sistema farmacéutico contemporáneo	20
Las preguntas que guían el estudio y su pertinencia en el contexto farmacéutico actual	26
Los objetivos de la investigación como guía para el desarrollo del estudio	28
La justificación científica, técnica y sanitaria de la investigación	30
Los alcances y delimitaciones del estudio	33
Capítulo 2	37
Marco teórico y conceptual	37
Farmacotecnia magistral: fundamentos científicos	38
Bases fisicoquímicas de la formulación farmacéutica	41
Solubilidad e ionización (pKa y pH)	41
Lipofilicidad y coeficiente de partición	43
Tensión superficial e interfacial	45
Potencial zeta y estabilidad de dispersos	47
Isotonicidad y consideraciones de tonicidad	49
Reología y propiedades de flujo	50
Impacto en biodisponibilidad, estabilidad y eficacia terapéutica	52
Selección de excipientes y estrategias de formulación según las propiedades del fármaco	55
Principios de compatibilidad fármaco-excipiente	61
Compatibilidad fisicoquímica	61
Compatibilidad biofarmacéutica	64
Compatibilidad toxicológica	65
Mecanismos de incompatibilidad	66
Métodos de evaluación de compatibilidad	69
Criterios para la selección racional de excipientes	73
Relevancia en la estabilidad, eficacia y seguridad	75

Estabilidad farmacéutica y factores críticos	77
Factores críticos que afectan la estabilidad	77
Tipos de degradación más comunes	80
Estrategias de estabilización	81
Metodologías de estudio de la estabilidad	83
Importancia de la estabilidad	86
Formulación magistral en farmacopeas y normativas vigentes	88
Antecedentes de investigaciones en formulación magistral	92
Capítulo 3.	101
Metodología de la investigación	101
Tipo y enfoque de investigación	102
Diseño metodológico	105
Objeto de estudio y unidades de análisis	113
Procedimiento de análisis y sistematización	127
Fuentes de información científica y normativa en farmacotecnia	136
Consideraciones éticas y técnicas	149
 Capítulo 4	 157
Propuesta metodológica de formulación magistral	157
Criterios generales para el diseño de fórmulas magistrales	158
Selección racional de principios activos	172
Criterios clínicos para la selección del PA	173
Criterios farmacológicos y biofarmacéuticos	174
Criterios técnico-farmacéuticos	177
Criterios normativos y legales	180
Criterios prácticos y productivos	182
Selección y función de excipientes	192
Criterios técnicos avanzados para la selección de excipientes	193
Criterios clínicos para la selección de excipientes	198
Funciones tecnológicas comunes de los excipientes en formulación magistral	209
Ejemplos específicos de formulaciones reales por forma farmacéutica	231
Soluciones y suspensiones orales	231
Métodos generales de elaboración farmacéutica	247
Métodos generales de elaboración farmacéutica	253
Control de calidad en el proceso de elaboración	254
Condiciones ambientales e higiene	261
Validación y reproducibilidad de procedimientos	262
Documentación e instrucciones de trabajo estandarizadas	263
Capacitación del personal y trazabilidad	264
Criterios teóricos de control de calidad	271
Enfoque de calidad basado en el diseño y en el riesgo (QbD + gestión del riesgo)	272
Definición de CQAs por forma farmacéutica	273
Estrategia de control: controles en proceso, liberación y tendencia	275
Validez del método de medición y suficiencia de la evidencia	276
Criterios teóricos para estabilidad y asignación del periodo de uso	277

Integridad del sistema: trazabilidad, revisión por el farmacéutico y decisión de conformidad	278
Condiciones de conservación y vida útil esperada(BUD)	278
Determinantes críticos de conservación	279
Reglas prácticas de conservación(BPE aplicadas)	281
Asignación de BUD y conservación en estériles(visión de riesgo)	284
Evidencia reciente que ilustra el impacto de conservación (ejemplos aplicables)	284
Envase-cierre, extraíbles/lixiviables y compatibilidad: implicancias en vida útil	286
Controles mínimos que deben consignarse en etiqueta y registro(BPE)	287

Capítulo 5	289
Validación teórica-metodológica de formulaciones modelo	289
Selección de formulaciones representativas	290
Propósito metodológico de la selección	290
Principios BPE aplicados a la selección (criterios de inclusión)	291
Criterios de exclusión (control de riesgo)	293
Estrategia de selección: matriz multicriterio basada en riesgo	294
Conjunto mínimo recomendado de formulaciones modelo (propuesta operativa)	295
Productos documentales que deben generarse por cada formulación modelo (salida BPE)	298
Validación metodológica de formas farmacéuticas líquidas	299
Validación teórica de soluciones magistrales	301
Evaluación teórica de estabilidad química	303
Asignación racional del período de validez (BUD)	304
Validación teórica de suspensiones magistrales	306
Criterios de validación de estabilidad física	308
Validación del proceso de elaboración	309
Validación teórica de emulsiones magistrales	311
Evaluación de estabilidad física y predicción de shelf-life	313
Consideraciones microbiológicas y validación de sistemas conservantes	315
Documentación y productos de validación para formas líquidas	317
Integración de criterios y matriz de validación teórica	319
Validación metodológica de formas farmacéuticas sólidas	321
Validación teórica de cápsulas magistrales	323
Control de uniformidad de contenido	325
Evaluación de propiedades de flujo y compresibilidad	327
Validación teórica de polvos magistrales dosificados	329
Control de tamaño de partícula y su impacto	331
Evaluación teórica de estabilidad en formas sólidas	333
Asignación de periodo de validez y condiciones de conservación	334
Validación del proceso de elaboración bajo enfoque BPE	336
Controles en proceso (IPC) y límites de aceptación	338
Consideraciones especiales para microdosificación	339
Documentación y productos de validación para formas sólidas	342
Integración de criterios y matriz de validación	344
Validación metodológica de formas farmacéuticas semisólidas	346

Validación teórica de cremas magistrales	348
Evaluación teórica de estabilidad física	350
Consideraciones reológicas y su impacto terapéutico	352
Validación teórica de geles magistrales	353
Compatibilidad fármaco-gelificante y estabilidad	355
Validación teórica de ungüentos y pomadas magistrales	357
Consideraciones microbiológicas y validación de conservantes	360
Validación del proceso de elaboración bajo enfoque BPE	362
Controles en proceso y especificaciones de calidad	364
Asignación de periodo de validez y condiciones de almacenamiento	367
Documentación y productos de validación para formas semisólidas	368
Consideraciones especiales y casos particulares	370
Análisis de coherencia farmacotécnica y reproducibilidad	372
Criterios de coherencia farmacotécnica	374
Coherencia entre forma farmacéutica y vía de administración	375
Coherencia entre proceso de elaboración y atributos de calidad	377
Criterios de reproducibilidad metodológica	378
Trazabilidad y gestión de materias primas	380
Variabilidad entre operadores y estandarización	382
Matriz integrada de validación teórico-metodológica	384
Análisis comparativo entre formulaciones modelo	385
Diferencias críticas entre formas farmacéuticas	387
Sistema de mejora continua y gestión del conocimiento	389
Gestión del conocimiento farmacotécnico	390
Síntesis y criterios de aceptación global	392

Capítulo 6	396
Desarrollo de fórmulas magistrales	396
Fórmulas magistrales líquidas	397
Soluciones orales	398
Fundamentación farmacotécnica:	401
Solución oral de capsaicina 0.025% para mucositis oral	402
Fundamentación farmacotécnica:	404
Condiciones de almacenamiento y BUD:	405
Suspensiones orales	406
Soluciones tópicas y colirios	410
Consideraciones generales para fórmulas líquidas magistrales	415
Fórmulas magistrales sólidas	417
Cápsulas duras de liberación inmediata	418
Cápsulas de propranolol 2 mg para lactantes (microdosificación)	423
Cápsulas elaboradas a partir de formas comerciales	427
Polvos dosificados y granulados	431
Consideraciones generales para fórmulas sólidas magistrales	434
Fórmulas magistrales semisólidas	437
Cremas emulsionadas	438
Crema de hidrocortisona 1% O/W para dermatitis	439

Crema de urea 10% W/O para xerosis cutánea	443
Ungüento de ketoconazol 2% para dermatitis seborreica	448
Consideraciones generales para formas semisólidas	459
Fundamentación farmacotécnica de las formulaciones	462
Principios rectores del diseño racional de formulaciones magistrales	463
Racionalidad fisicoquímica y bases del diseño galénico	464
Solubilidad y estrategias de solubilización	464
Control del pH y estabilidad química	466
Selección y función de excipientes: Criterios técnicos y clínicos	467
Racionalidad tecnológica de los componentes	467
Seguridad de excipientes en poblaciones especiales	468
Fundamentación farmacotécnica de formas líquidas: el caso del Omeprazol y	
Propranolol	469
Justificación de la suspensión de Omeprazol en Bicarbonato Sódico	469
Estabilidad y palatabilidad del Propranolol líquido	470
Fundamentación farmacotécnica de formas sólidas: Microdosificación y precisión	471
Racionalidad de la dilución geométrica y las trituras	471
Fundamentación farmacotécnica de formas semisólidas: Reología y liberación	472
Comportamiento reológico y estabilidad de emulsiones	472
Liberación del fármaco y penetración cutánea	473
Estabilidad y periodos de validez (BUD): Una visión basada en el riesgo	474
Jerarquía de la evidencia para la estabilidad	474
Factores críticos en la vida útil	475
Validación metodológica y rastro de auditoría (BPE)	476
Trazabilidad y documentación de lote	476
Controles en proceso y liberación del producto	476
Consideraciones finales sobre la fundamentación farmacotécnica	477
Consideraciones de seguridad y uso clínico	478
Identificación y comunicación de riesgos	479
Riesgos relacionados al principio activo	480
Poblaciones especiales y precauciones específicas	481
Población pediátrica	482
Población geriátrica	483
Pacientes embarazadas y en período de lactancia	483
Pacientes con insuficiencia renal o hepática	484
Interacciones medicamentosas	485
Reacciones adversas y señales de alarma	486
Instrucciones de uso correcto	487
Almacenamiento y conservación por el paciente	488
Información al paciente y consentimiento informado	490
Monitoreo y seguimiento farmacoterapéutico	491
Farmacovigilancia en formulación magistral	492

Capítulo 7	494
Discusión	494
Análisis crítico de la propuesta metodológica	496
Fortalezas de la propuesta metodológica	497
Aspectos susceptibles de mejora	499
Comparación con referencias farmacopeicas y literatura	500
Concordancias con la evidencia científica	502
Divergencias y adaptaciones necesarias	503
Limitaciones del enfoque teórico-metodológico	504
Ausencia de validación experimental	505
Generalización de criterios y situaciones específicas	506
Dependencia de información secundaria	507
Implicancias para la práctica farmacéutica	508
Fortalecimiento de la práctica profesional	509
Contribución a la seguridad del paciente	510
Impacto en la formación académica	511
Perspectivas de investigación futura	512
 Capítulo 8	 516
Conclusiones y recomendaciones	516
Conclusiones generales	517
Aportes al campo de la farmacotecnia magistral	520
Recomendaciones para la práctica y futuras investigaciones	523
Recomendaciones para la práctica farmacéutica	524
Recomendaciones para futuras investigaciones	526
Reflexión final	528
 Referencias	 530

FORMULACIÓN MAGISTRAL FARMACÉUTICA.
Investigación teórico-metodológica para el diseño y estandarización de
preparaciones individualizadas

Capítulo 1

*El contexto de la formulación magistral en el sistema
farmacéutico contemporáneo*

FORMULACIÓN MAGISTRAL FARMACÉUTICA.
Investigación teórico-metodológica para el diseño y estandarización de
preparaciones individualizadas

La formulación magistral constituye una actividad fundamental dentro del sistema farmacéutico, orientada a la preparación individualizada de medicamentos con el fin de satisfacer necesidades terapéuticas específicas que no pueden ser cubiertas de manera adecuada por productos farmacéuticos industrializados. Esta práctica se sustenta en el principio de atención centrada en el paciente, permitiendo la adaptación de dosis, formas farmacéuticas y concentraciones de acuerdo con características clínicas particulares, grupos etarios especiales o requerimientos terapéuticos individualizados (Allen, Popovich, & Ansel, 2014; Aulton & Taylor, 2018). La capacidad de personalizar el tratamiento farmacológico constituye uno de los valores más significativos de la formulación magistral, pues reconoce que cada paciente presenta condiciones fisiopatológicas, metabólicas y farmacocinéticas que pueden requerir ajustes específicos en la medicación. Esta flexibilidad terapéutica resulta especialmente valiosa en poblaciones vulnerables como pacientes pediátricos, geriátricos o aquellos con enfermedades raras, para quienes los medicamentos industrializados disponibles en el mercado no siempre ofrecen opciones adecuadas en términos de dosis, presentación o composición. La formulación magistral, al permitir la adaptación individualizada del tratamiento, contribuye a mejorar la adherencia terapéutica, reducir los efectos adversos y optimizar los resultados clínicos, aspectos que la convierten en una herramienta

insustituible dentro del arsenal terapéutico contemporáneo.

Desde una perspectiva histórica, la formulación magistral ha sido una función inherente al ejercicio profesional del farmacéutico. Antes del desarrollo de la industria farmacéutica moderna, la elaboración de medicamentos se realizaba de forma personalizada en las boticas, basándose progresivamente en conocimientos científicos de química, farmacología y farmacotecnia. Con la industrialización del medicamento durante el siglo XX, esta actividad disminuyó en volumen, pero se mantuvo como una práctica especializada y complementaria dentro del sistema de salud, especialmente en contextos donde la producción industrial no resulta suficiente o adecuada (Remington, 2021). La historia de la farmacia está intrínsecamente ligada al desarrollo de la formulación magistral, que durante siglos representó la principal forma de acceso a los medicamentos. Los farmacéuticos de antaño no solo preparaban los remedios, sino que también investigaban y desarrollaban nuevas fórmulas, contribuyendo al avance de la ciencia farmacéutica. Con la llegada de la producción en masa, la formulación magistral perdió protagonismo, pero nunca desapareció por completo, manteniéndose como una práctica de excelencia que requiere de conocimientos especializados y habilidades técnicas refinadas. En la actualidad, la formulación magistral ha recuperado relevancia debido al incremento de enferme-

dades crónicas, la necesidad de terapias personalizadas, la atención de poblaciones vulnerables como pacientes pediátricos, geriátricos o con requerimientos especiales, y la presencia de desabastecimientos o limitaciones comerciales de determinados medicamentos. Diversos organismos internacionales reconocen que estas situaciones justifican plenamente la preparación individualizada de medicamentos como parte de una atención farmacéutica integral y segura (World Health Organization, 2016; Allen et al., 2014). El resurgimiento del interés por la formulación magistral en las últimas décadas responde también a una tendencia más amplia hacia la medicina personalizada, que busca adaptar los tratamientos a las características genéticas, ambientales y de estilo de vida de cada paciente, y que encuentra en la formulación magistral una aliada natural para la implementación de terapias altamente individualizadas.

Dentro del sistema farmacéutico, la formulación magistral se articula principalmente con los servicios de farmacia hospitalaria y comunitaria, donde el farmacéutico asume un rol activo en el diseño, elaboración y control de calidad de las preparaciones individualizadas. Esta responsabilidad exige una sólida formación científica, así como la aplicación de principios farmacotécnicos, fisicoquímicos y normativos que garanticen la calidad, seguridad y eficacia del medicamento preparado (Aulton & Taylor, 2018; United States Pharmacopeia, 2023).

El farmacéutico que se dedica a la formulación magistral debe dominar no solo las técnicas de preparación, sino también los fundamentos científicos que sustentan cada decisión técnica, desde la selección de los excipientes hasta la elección del método de elaboración y las condiciones de conservación. Este conocimiento debe estar respaldado por una comprensión profunda de las propiedades fisicoquímicas de los principios activos y excipientes, de las interacciones entre los componentes de la fórmula, y de los factores que pueden afectar la estabilidad y biodisponibilidad del medicamento. La formación continua y la actualización de conocimientos son esenciales en este campo, dado el constante avance de la ciencia farmacéutica y la aparición de nuevos excipientes, tecnologías y metodologías de evaluación. En el contexto peruano, la formulación magistral se encuentra regulada por disposiciones sanitarias emitidas por la autoridad competente, las cuales establecen condiciones técnicas, responsabilidades profesionales y criterios mínimos de calidad para su correcta ejecución. Estas normativas reconocen a la formulación magistral como una actividad legítima dentro del ejercicio farmacéutico; sin embargo, diversos autores señalan la existencia de brechas en la estandarización de procedimientos, la documentación técnica y la fundamentación metodológica de las formulaciones, lo que limita su consolidación como práctica plenamente basada en evidencia (DIGEMID, 2018; WHO, 2016). La normativa

peruana, aunque establece los requisitos básicos para la preparación de fórmulas magistrales, no profundiza en aspectos metodológicos que permitan al farmacéutico tomar decisiones fundamentadas en cada etapa del proceso de formulación, lo cual genera una dependencia excesiva de la experiencia personal y de fuentes de información no siempre actualizadas o validadas científicamente.

En este escenario, resulta necesario abordar la formulación magistral no solo como una actividad técnica o normativa, sino como un objeto de estudio susceptible de análisis científico y metodológico. La investigación aplicada en farmacotecnia magistral permite sistematizar criterios de formulación, optimizar métodos de elaboración y fortalecer la base racional de las preparaciones individualizadas, contribuyendo así a la mejora continua de la calidad del medicamento y a una práctica farmacéutica sustentada en principios científicos (Aulton & Taylor, 2018; Remington, 2021). La necesidad de una aproximación científica a la formulación magistral se hace cada vez más evidente a medida que aumenta la complejidad de los tratamientos farmacológicos y la demanda de medicamentos personalizados. La investigación en este campo no solo beneficia a los pacientes que reciben estas preparaciones, sino que también contribuye al desarrollo profesional de los farmacéuticos, al fortalecimiento de los servicios farmacéuticos y al avance del conocimiento en farmacotecnia. La presente obra se inscribe en esta línea de inves-

tigación, proponiendo un enfoque teórico-metodológico que permita sistematizar y fundamentar científicamente el diseño y la elaboración de fórmulas magistrales, integrando principios farmacotécnicos, fisicoquímicos y normativos en un marco coherente y aplicable a la práctica profesional.

Las preguntas que guían el estudio y su pertinencia en el contexto farmacéutico actual

A pesar de que la formulación magistral constituye una actividad reconocida y regulada dentro del sistema farmacéutico, su práctica cotidiana presenta importantes desafíos relacionados con la variabilidad de los procedimientos de elaboración, la heterogeneidad en la selección de excipientes y la limitada sistematización de criterios farmacotécnicos aplicados. En numerosos contextos asistenciales, especialmente en farmacias comunitarias y hospitalarias, las formulaciones magistrales se elaboran siguiendo esquemas empíricos, adaptaciones informales de literatura secundaria o transmisión de conocimientos no documentados, lo que puede comprometer la reproducibilidad y la calidad del medicamento preparado (Allen, Popovich & Ansel, 2014; Aulton & Taylor, 2018). Esta situación genera una preocupante falta de uniformidad en la calidad de las preparaciones magistrales, que puede traducirse en variaciones en la eficacia terapéutica y en la

seguridad de los pacientes. La ausencia de procedimientos estandarizados y de documentación rigurosa dificulta además la identificación de las causas de posibles problemas de calidad y la implementación de medidas correctivas adecuadas. Si bien las farmacopeas y normativas sanitarias establecen lineamientos generales para la preparación de fórmulas magistrales, estas disposiciones no siempre desarrollan de manera explícita los fundamentos metodológicos que sustentan cada proceso de formulación. Como resultado, el farmacéutico se enfrenta a la necesidad de tomar decisiones técnicas como la elección de excipientes, métodos de elaboración o condiciones de conservación, sin contar con una guía metodológica integrada que articule principios fisicoquímicos, farmacotécnicos y normativos de forma coherente y sistemática (Remington, 2021; United States Pharmacopeia, 2023). Esta carencia de orientación metodológica estructurada puede llevar a decisiones subóptimas que afecten la calidad del producto final, o a una dependencia excesiva de fórmulas y procedimientos establecidos por tradición, sin una evaluación crítica de su adecuación a las necesidades específicas de cada paciente y de las condiciones particulares de cada preparación.

En el contexto peruano, esta situación se ve reforzada por la ausencia de literatura académica nacional que aborde la formulación magistral desde una perspectiva investigativa y metodológica. Aunque existen manuales

técnicos y documentos normativos que describen procedimientos operativos, son escasos los estudios que analicen la formulación magistral como un proceso susceptible de validación científica, orientado a la estandarización metodológica y a la generación de conocimiento aplicado en farmacotecnia (DIGEMID, 2018). Esta brecha entre la práctica profesional y la fundamentación científica sistematizada limita la consolidación de la formulación magistral como una actividad plenamente basada en evidencia. Asimismo, dificulta la transferencia del conocimiento farmacotécnico, la formación continua del farmacéutico y la mejora progresiva de la calidad de las preparaciones individualizadas dentro del sistema de salud. En consecuencia, se hace necesario desarrollar un enfoque investigativo que permita analizar, estructurar y validar metodológicamente los procesos de formulación magistral, fortaleciendo su racionalidad científica y su aplicabilidad práctica. En este marco, el problema de investigación que orienta el presente libro se centra en la necesidad de establecer una propuesta teórico-metodológica que permita sistematizar los criterios de diseño y elaboración de fórmulas magistrales, integrando fundamentos científicos, normativos y farmacotécnicos, con el fin de contribuir a una práctica profesional más estandarizada, reproducible y sustentada en evidencia.

Los objetivos de la investigación como guía para el desarrollo del estudio

El objetivo general de la investigación es proponer una investigación teórico-metodológica que permita sistematizar y fundamentar científicamente el diseño y la elaboración de fórmulas magistrales en el sistema farmacéutico. Este objetivo busca establecer un marco conceptual y metodológico que integre los principios farmacotécnicos, fisicoquímicos y normativos que sustentan la formulación magistral, proporcionando una guía estructurada para la toma de decisiones en el proceso de diseño y elaboración de preparaciones individualizadas. Para alcanzar este objetivo general, se han formulado objetivos específicos que permiten abordar de manera sistemática los diferentes aspectos que conforman la propuesta metodológica. El primer objetivo específico consiste en analizar los principios farmacotécnicos y fisicoquímicos que sustentan el diseño racional de formulaciones magistrales individualizadas, lo cual implica revisar críticamente la literatura científica y normativa para identificar los fundamentos que deben ser considerados en cada etapa del proceso de formulación. El segundo objetivo específico busca establecer criterios metodológicos para la selección adecuada de principios activos y excipientes en la formulación magistral, considerando coherencia, seguridad y reproducibilidad teórica, lo cual permitirá orientar al farmacéutico en la

toma de decisiones relacionadas con la composición de la fórmula. El tercer objetivo específico se orienta a sistematizar los métodos de elaboración de fórmulas magistrales a partir de fundamentos científicos y normativos vigentes, estableciendo procedimientos claros y documentados que garanticen la reproducibilidad y calidad del producto final. El cuarto objetivo específico busca definir criterios de validación teórica-metodológica que respalden la calidad esperada de las preparaciones magistrales sin recurrir necesariamente a validación experimental, lo cual es especialmente relevante en contextos donde los recursos para la realización de estudios experimentales son limitados. Finalmente, el quinto objetivo específico pretende determinar los aportes de una propuesta metodológica estructurada para el fortalecimiento de la práctica de la formulación magistral en el ámbito farmacéutico asistencial, evaluando su potencial impacto en la calidad de las preparaciones y en la seguridad de los pacientes.

La justificación científica, técnica y sanitaria de la investigación

Desde una perspectiva científica, la formulación magistral representa un campo de la farmacotecnia que, si bien se encuentra ampliamente reconocido en la práctica profesional, ha sido escasamente abordado como objeto de investigación sistemática, especialmente en lo referido a la fundamentación metodológica de los procesos de formulación. La literatura farmacéutica internacional resalta la importancia de aplicar principios fisicoquímicos, farmacotécnicos y de estabilidad en el diseño de medicamentos individualizados; sin embargo, estos conocimientos suelen presentarse de forma dispersa o desarticulada en textos clásicos y normativos, lo que dificulta su integración en la práctica cotidiana del farmacéutico (Aulton & Taylor, 2018; Remington, 2021). En este sentido, la presente investigación se justifica científicamente al proponer un enfoque teórico-metodológico que sistematiza dichos principios y los articula en un marco coherente para la formulación magistral. Este abordaje contribuye a la generación de conocimiento aplicado en farmacotecnia, fortaleciendo la racionalidad científica del proceso de elaboración y promoviendo una práctica sustentada en fundamentos verificables y reproducibles, aun en ausencia de validación experimental directa. La sistematización de los criterios de formulación permite además establecer una

base sólida para futuras investigaciones experimentales que puedan validar y refinar las propuestas metodológicas desarrolladas.

Desde el punto de vista técnico, la formulación magistral exige la toma constante de decisiones relacionadas con la selección de excipientes, métodos de elaboración, condiciones de conservación y criterios de calidad, las cuales influyen directamente en la seguridad y eficacia del medicamento preparado. Diversos autores señalan que la falta de estandarización metodológica y de documentación técnica sistematizada constituye una de las principales debilidades en la práctica de la formulación magistral, particularmente en entornos asistenciales con recursos limitados (Allen, Popovich & Ansel, 2014; Allen, 2017). La presente investigación se justifica técnicamente al ofrecer una propuesta metodológica estructurada que orienta dichas decisiones desde un enfoque racional y fundamentado. Al establecer criterios claros de diseño, elaboración y validación teórica, el libro contribuye a mejorar la reproducibilidad de las formulaciones, reducir la variabilidad en los procesos y facilitar la transferencia del conocimiento farmacotécnico, tanto en el ámbito profesional como académico. La estandarización de los procedimientos no solo mejora la calidad de las preparaciones, sino que también optimiza el uso de los recursos y reduce el tiempo dedicado a la resolución de problemas relacionados con la falta de documentación y de criterios claros.

Desde la perspectiva sanitaria, la formulación magistral cumple un rol estratégico en la atención de pacientes cuyas necesidades terapéuticas no pueden ser cubiertas adecuadamente por medicamentos industrializados, como ocurre en poblaciones pediátricas, geriátricas o con condiciones clínicas especiales. La Organización Mundial de la Salud reconoce que la preparación individualizada de medicamentos, cuando se realiza bajo criterios técnicos y científicos adecuados, constituye una herramienta legítima para mejorar el acceso, la continuidad y la calidad de la farmacoterapia (World Health Organization, 2016). En el contexto peruano, la normativa sanitaria reconoce la formulación magistral como una actividad propia del ejercicio farmacéutico; no obstante, la ausencia de lineamientos metodológicos integrales puede comprometer la calidad del medicamento y, por ende, la seguridad del paciente (DIGEMID, 2018). En este marco, la presente investigación se justifica sanitariamente al contribuir al fortalecimiento de prácticas farmacéuticas seguras, promoviendo una elaboración racional de medicamentos individualizados que responda a estándares científicos y normativos, en beneficio del sistema de salud y de la población atendida.

Los alcances y delimitaciones del estudio

El presente estudio se desarrolla bajo un enfoque de investigación teórico-metodológica aplicada a la formulación magistral farmacéutica, orientado al análisis, sistematización y fundamentación científica de los procesos de diseño y elaboración de preparaciones individualizadas. En este marco, la investigación aborda la formulación magistral como un objeto de estudio metodológico, integrando principios farmacotécnicos, fisicoquímicos y normativos que sustentan la práctica profesional del farmacéutico. En cuanto a sus alcances, el estudio comprende la revisión crítica y la integración de fundamentos científicos y técnicos aplicables a la formulación magistral, así como la propuesta de criterios metodológicos para la selección de principios activos y excipientes, la definición de métodos de elaboración y el establecimiento de criterios de validación teórica-metodológica. Asimismo, el libro desarrolla y analiza formulaciones magistrales representativas, con el propósito de ilustrar la aplicación práctica del enfoque metodológico propuesto. Respecto a las delimitaciones, la investigación no contempla la realización de estudios experimentales de laboratorio, tales como análisis fisicoquímicos cuantitativos, estudios de estabilidad acelerada o ensayos de bioequivalencia.

De igual manera, no se evalúan resultados clínicos ni terapéuticos derivados del uso de las formulaciones magistrales desarrolladas. El estudio se limita al análisis teórico, metodológico y normativo de los procesos de formulación, sustentado en literatura científica, farmacopeas y disposiciones sanitarias vigentes. Finalmente, el alcance del estudio se circunscribe al ámbito de la formulación magistral farmacéutica en contextos asistenciales, particularmente en farmacias comunitarias y hospitalarias, sin pretender reemplazar las normativas oficiales ni los procedimientos operativos específicos establecidos por la autoridad sanitaria competente. Las propuestas metodológicas desarrolladas se presentan como un aporte académico y técnico orientado a fortalecer la racionalidad científica y la calidad de la práctica farmacotécnica.

Capítulo 2

Marco teórico y conceptual

FORMULACIÓN MAGISTRAL FARMACÉUTICA.
Investigación teórico-metodológica para el diseño y estandarización de
preparaciones individualizadas

Farmacotecnia magistral: fundamentos científicos

La farmacotecnia magistral constituye una rama aplicada de la farmacotecnia dedicada al estudio, diseño y elaboración de medicamentos individualizados, preparados de manera extemporánea para responder a necesidades terapéuticas específicas. Desde el punto de vista científico, esta disciplina integra conocimientos de fisicoquímica farmacéutica, tecnología farmacéutica, farmacología y normativa sanitaria, con el objetivo de garantizar que las preparaciones magistrales presenten características adecuadas de calidad, seguridad y eficacia esperada (Aulton & Taylor, 2018; Allen, 2017).

Uno de los fundamentos científicos centrales de la farmacotecnia magistral es el control racional de las propiedades fisicoquímicas del sistema farmacéutico, dado que estas determinan la viabilidad tecnológica de la preparación y condicionan su desempeño biofarmacéutico. Variables como solubilidad, pH/pKa, polaridad, coeficiente de partición ($\log P/\log D$), estado sólido (polimorfismo), tamaño de partícula y viscosidad influyen de manera directa en la humectación, dispersión, velocidad de disolución y, en consecuencia, en la disponibilidad del principio activo en el sitio de acción. En preparaciones líquidas y semisólidas magistrales, estas propiedades también condicionan la selección del vehículo, la necesidad

de cosolventes o tensioactivos, la formación de sistemas dispersos (suspensiones/emulsiones) y la estabilidad física frente a fenómenos como sedimentación, cremado o coalescencia (Sinko, 2020; Aulton & Taylor, 2018).

Adicionalmente, el control fisicoquímico es crítico para prevenir fallas de estabilidad química y física, especialmente en formulaciones extemporáneas donde el margen de error puede ser estrecho. El pH, por ejemplo, puede acelerar reacciones de hidrólisis u oxidación; la presencia de agua y trazas de metales puede catalizar degradación; y ciertas combinaciones de excipientes pueden inducir incompatibilidades por interacción iónica, complejación o cambios microambientales que alteran la solubilidad y la degradación del fármaco. Por ello, una comprensión integrada de estos parámetros permite al farmacéutico seleccionar excipientes y métodos de elaboración coherentes con la estructura del principio activo, la vía de administración y el perfil de estabilidad esperado, apoyándose en modelos clásicos de biofarmacia (p. ej., relación disolución-absorción) y en principios de ciencia de materiales aplicados a formas farmacéuticas (Sinko, 2020; Aulton & Taylor, 2018; Dressman & Reppas, 2017).

Asimismo, la farmacotecnia magistral se sustenta en el principio de adecuación de la forma farmacéutica al paciente y a la indicación clínica. La selección de una forma farmacéutica no responde únicamente a criterios

tecnológicos, sino también a consideraciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y de aceptabilidad por parte del paciente, especialmente en poblaciones pediátricas, geriátricas o con dificultades de administración. En este contexto, la preparación magistral permite adaptar la formulación para optimizar la liberación del principio activo, la estabilidad del producto y la adherencia terapéutica (Allen et al., 2014; Remington, 2021).

Otro fundamento científico relevante es la compatibilidad fármaco–excipiente, entendida como la interacción fisicoquímica entre el principio activo y los componentes no activos de la formulación. La selección inadecuada de excipientes puede dar lugar a fenómenos de degradación, inestabilidad o pérdida de eficacia del medicamento. Por ello, la farmacotecnia magistral requiere una evaluación sistemática de la compatibilidad, basada en el conocimiento de las propiedades químicas de los componentes y en la evidencia reportada en literatura farmacéutica y farmacopeica (Remington, 2021; United States Pharmacopeia, 2023).

Finalmente, la farmacotecnia magistral se fundamenta en la aplicación de criterios científicos de calidad durante el proceso de elaboración. Aunque las preparaciones magistrales no se producen a escala industrial, deben cumplir estándares mínimos de calidad que aseguren su idoneidad para el uso terapéutico. Estos criterios in-

cluyen la uniformidad del producto, la reproducibilidad del método de preparación, la estabilidad esperada y el cumplimiento de especificaciones establecidas por farmacopeas y normativas sanitarias (Dressman & Reppas, 2000). La incorporación de estos principios convierte a la formulación magistral en una actividad técnica sustentada científicamente y no en un procedimiento meramente empírico (WHO, 2016; Aulton & Taylor, 2018).

Bases fisicoquímicas de la formulación farmacéutica

En el diseño de formas farmacéuticas, es fundamental considerar las propiedades fisicoquímicas del principio activo, ya que estas determinan su comportamiento durante la fabricación, almacenamiento y administración. Aspectos como la solubilidad del fármaco, su grado de ionización (pK_a y dependencia del pH), lipofilia (coeficiente de partición), tensión superficial, potencial zeta, isotonicidad y reología del sistema tienen un impacto directo en la biodisponibilidad, estabilidad y desempeño terapéutico de un medicamento. A continuación, se describen estos conceptos y su relación con la formulación farmacéutica, así como criterios para la selección de excipientes y técnicas de formulación apropiadas.

Solubilidad e ionización (pKa y pH)

La solubilidad acuosa de un fármaco es uno de los parámetros fisicoquímicos más críticos en formulación, pues determina la fracción de dosis que puede disolverse en los fluidos biológicos y, por tanto, estar disponible para su absorción. Un gran porcentaje de los fármacos comercializados presenta solubilidad limitada en agua; se estima que cerca del 40% de los medicamentos actuales y hasta el 90% de las nuevas moléculas terapéuticas exhiben baja solubilidad en agua (Van der Merwe, Steenekamp, Steyn, & Hamman, 2020). Esta pobre solubilidad suele traducirse en biodisponibilidad oral reducida, ya que un fármaco debe disolverse antes de atravesar las membranas gastrointestinales (Stielow, y otros, 2023). Además, la velocidad de disolución en el tracto GI puede ser el paso limitante de la absorción: como regla práctica, fármacos con solubilidad $<0,1$ mg/mL a 37°C tienden a presentar absorción limitada por disolución (Van der Merwe et al., 2020).

El pKa del fármaco, relacionado con su estructura ácido-base, determina el grado de ionización a distintos pH. Dado que la forma no ionizada suele ser más liposoluble y permeable, mientras que la forma ionizada suele ser más soluble en agua, el pH del medio puede influir fuerte-

mente en la solubilidad y absorción. Por ejemplo, un ácido débil (pK_a moderado) estará predominantemente no ionizado en pH ácido (estómago), pudiendo precipitar si se disuelve en el intestino más alcalino; a la inversa, bases débiles pueden ser poco solubles en el intestino (pH alto) si su pK_a es menor que el pH intestinal. En formulación se aprovecha la ecuación de Henderson-Hasselbalch para predecir la solubilidad a diferentes pH y ajustar la formulación en consecuencia, ya sea mediante la adición de tampones (buffers) que mantengan el pH óptimo de solubilidad o mediante la formación de sales del fármaco con ácidos o bases apropiados para mejorar su solubilidad. Ajustar el pH de la forma farmacéutica es especialmente importante en soluciones inyectables u oftálmicas, donde además de la solubilidad se debe garantizar la compatibilidad biológica (evitar irritación).

Optimizar la solubilidad del principio activo es prioritario para lograr una formulación eficaz. Estudios de pre-formulación determinan la solubilidad intrínseca y pK_a , guiando decisiones como la necesidad de modificar químicamente el fármaco (ej. formar un profármaco o una sal más soluble) o emplear excipientes solubilizantes. Una solubilidad adecuada favorece no solo la biodisponibilidad sino también la estabilidad física de la forma farmacéutica, evitando problemas como precipitación o cristalización del fármaco durante su vida de anaquel.

Lipofilicidad y coeficiente de partición

La lipofilicidad de un fármaco, usualmente expresada como coeficiente de partición octanol/agua ($\log P$) o coeficiente de distribución ($\log D$ a cierto pH), influye en su capacidad para atravesar barreras biológicas y también en su comportamiento en la formulación. Fármacos con $\log P$ muy alto (muy lipofílicos) tienden a ser poco solubles en agua, pero fácilmente permeables a membranas, mientras que fármacos muy hidrofílicos ($\log P$ muy bajo) se disuelven con facilidad, pero pueden atravesar con dificultad las membranas celulares. El equilibrio entre solubilidad acuosa y lipofilia es clave: ambos factores se reconocen como determinantes principales de la biodisponibilidad según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) (Van der Merwe et al., 2020). De hecho, muchos fármacos de clase II del BCS (baja solubilidad, alta permeabilidad) presentan absorción limitada por su disolución lenta, mientras que los de clase III (alta solubilidad, baja permeabilidad) dependen más de mejorar el transporte a través de la mucosa.

Una lipofilia excesiva puede conllevar desafíos formulativos: el fármaco puede adsorberse o repartirse en componentes lipídicos de la fórmula (por ejemplo, en cápsulas de gelatina o matrices poliméricas), o requerir vehículos especializados. Para principios activos muy lipofílicos es frecuente recurrir a sistemas de entrega lipí-

dicos o basados en emulsiones, como las formulaciones autoemulsionables (self-emulsifying drug delivery systems, SEDDS) y nanopartículas lipídicas, que facilitan la disolución del fármaco en el medio gastrointestinal (permitiendo que se emulsione en gotículas finas) y mejoran su absorción (IJMS, 2024). Asimismo, la selección de excipientes debe tener en cuenta el log P: por ejemplo, el uso de surfactantes o cosolventes orgánicos puede ayudar a mantener en solución a moléculas muy hidrofóbicas, mientras que para fármacos muy polares a veces se incorporan permeabilizantes o promotores de absorción para facilitar su paso por la barrera intestinal. En cualquier caso, la comprensión del coeficiente de partición del fármaco permite predecir su distribución entre fases acuosas y lipídicas dentro de la forma farmacéutica y en el organismo, influyendo tanto en la liberación del fármaco desde la formulación como en su distribución tisular una vez absorbido.

Tensión superficial e interfacial

La tensión superficial es relevante principalmente en formulaciones líquido-sólido o líquido-líquido, donde interfases deben ser superadas para lograr dispersión o disolución. Un ejemplo clásico es la disolución de un polvo hidrófobo: si el fármaco no se moja bien (alta tensión interfacial sólido-líquido), formará grumos o flotará so-

bre el solvente, dificultando su disolución. Para evitarlo se emplean agentes tensioactivos (surfactantes), excipientes anfífilos que reducen la tensión superficial del agua y la tensión interfacial entre fases, facilitando el mojado de las partículas y su dispersión homogénea. De esta manera, los surfactantes promueven la disolución de fármacos poco solubles al mejorar su contacto con el medio disolvente, aumentando la superficie efectiva de disolución. Esto tiene un efecto positivo en la velocidad de disolución y, por ende, en la cantidad de fármaco absorbido en un tiempo dado (biodisponibilidad). Además, en sistemas dispersos como emulsiones (líquido-líquido) los tensioactivos estabilizan las gotículas de la fase dispersa al reducir la energía interfacial y formar películas protectoras en la interfase, previniendo la coalescencia de las gotas. En suspensiones (sólido disperso en líquido), ayudan a prevenir la agregación de partículas sólidas.

El ajuste de la tensión superficial también impacta la formulación de formas farmacéuticas líquidas administradas por vía parenteral. Por ejemplo, en formulaciones intravenosas de fármacos poco solubles, es común el uso de mezclas de cosolventes (etanol, propilenglicol, etc.) y surfactantes (como polisorbatos o cremofor) que reducen la tensión superficial del medio acuoso y permiten disolver el principio activo. Sin estos aditivos, el fármaco podría precipitar al diluirse en la sangre o producir una dispersión no homogénea, comprometiendo la efectividad y seguridad de la terapia.

Potencial zeta y estabilidad de dispersos

El potencial zeta es la medida de la carga eléctrica superficial efectiva de partículas o gotículas dispersas en un medio. Este potencial electrostático influye directamente en la estabilidad física de suspensiones y emulsiones: valores elevados de potencial zeta (ya sean positivos o negativos) generan repulsión electrostática entre las partículas, lo que tiende a mantenerlas separadas y en suspensión evitando la agregación. En términos cuantitativos, se considera que un sistema coloidal con $|\zeta| \geq 30$ mV posee una buena estabilidad, ya que la repulsión entre partículas es suficiente para contrarrestar la tendencia a la aglomeración (Németh, y otros, 2022). Por el contrario, si el potencial zeta es cercano a cero (partículas prácticamente neutras), predominan las fuerzas de Van der Waals y las partículas pueden flocular o incluso coagular, formando sedimentos compactos (caking) difíciles de resuspender.

En farmacotecnia, controlar el potencial zeta es esencial al diseñar suspensiones orales, tópicas o inyectables que permanezcan físicamente estables durante su vida útil. Dependiendo del caso, el formulador puede buscar un estado de floculación controlada (en suspensiones orales, se induce a veces floculación leve para evitar sedimentos compactos; las partículas floculadas sedimentan rápido,

pero de forma redispersable) o bien maximizar la repulsión para lograr una suspensión defloculada estable (más apropiado para inyectables, donde se requiere homogeneidad prolongada). El potencial zeta se ajusta añadiendo electrolitos, tensioactivos iónicos o polímeros con carga que se adsorben en la superficie de las partículas. Por ejemplo, un surfactante aniónico conferirá carga negativa a partículas neutras, aumentando $|\zeta|$ y estabilizando la dispersión. Alternativamente, en ciertos casos se introducen agentes floculantes (electrolitos en baja concentración) que disminuyen el potencial zeta (compensando cargas superficiales) para promover flóculos sueltos.

Mantener una suspensión físicamente estable no solo preserva la apariencia y la uniformidad de dosis (cada dosis administrada debe contener la misma cantidad de fármaco disperso), sino que también influye en la biodisponibilidad: partículas agregadas o sedimentadas pueden reducir la fracción de dosis que realmente se libera y absorbe en el sitio de acción. De igual forma, en emulsiones, un potencial zeta adecuado evita la coalescencia de gotas, manteniendo la emulsión homogénea y asegurando la correcta liberación del fármaco entre las fases. En suma, el potencial zeta es un parámetro fisicoquímico clave para la estabilidad coloidal, y su control mediante excipientes adecuados (emulsionantes, dispersantes, estabilizantes) es parte integral del desarrollo de formulaciones dispersas robustas.

Isotonicidad y consideraciones de tonicidad

La isotonicidad se refiere a que una solución tenga la misma presión osmótica que los fluidos corporales (como la sangre o las lágrimas). En formulaciones parenterales (inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas) y formas oftálmicas, la isotonicidad es un requisito fisicoquímico fundamental para garantizar la seguridad y comodidad del paciente. Si una preparación inyectable no es isotónica con respecto al plasma sanguíneo, puede causar dolor en el sitio de inyección e incluso daño celular (por choque osmótico de eritrocitos u otras células). De igual modo, colirios no isotónicos provocan irritación ocular severa. Por tanto, al formular soluciones parenterales u oftálmicas se ajusta la tonicidad mediante la adición de agentes como cloruro de sodio, dextrosa, manitol u otros solutos inertes hasta lograr una presión osmótica equivalente a ~0,9% p/v NaCl (valor estándar de isotonicidad).

Es importante destacar que el ajuste de tonicidad debe realizarse sin comprometer la estabilidad del fármaco: algunos principios activos pueden precipitar en presencia de altas concentraciones de electrolitos o sufrir cambios de solubilidad. Por ello, se eligen agentes ajustadores de tonicidad compatibles con el fármaco y se validan mediante estudios de estabilidad. En casos donde no es posible alcanzar isotónico estricto sin inestabilidad, se prefiere formular ligeramente hipotónico y advertir que

la administración sea lenta o tamponada con la sangre, o bien recurrir a métodos de administración especiales (por ejemplo, infusión IV lenta en soluciones diluidas). La isotonicidad, en resumen, no afecta directamente la eficacia terapéutica del fármaco en términos de concentración alcanzada, pero sí impacta la tolerabilidad y seguridad de la forma farmacéutica, condicionando su aceptabilidad clínica.

Reología y propiedades de flujo

La reología de una formulación describe su comportamiento de flujo y deformación, propiedades que son especialmente relevantes en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas (suspensiones, jarabes, cremas, geles, pomadas), así como en polvos durante procesos de manufactura. Un entendimiento adecuado de las características reológicas permite predecir la facilidad de administración y el desempeño del medicamento. Por ejemplo, la viscosidad de un jarabe oral influye en su palatabilidad y en la uniformidad de dosis (un líquido demasiado viscoso puede no fluir bien al dosificarlo). En el caso de formas tópicas semisólidas (cremas, ungüentos, geles), parámetros como la viscosidad dependiente de la velocidad de cizallamiento (comportamiento pseudoplástico o tixotrópico) son cruciales: una crema ideal debe ser lo suficientemente fluida al aplicarla (baja viscosidad bajo esfuerzo

de frotación) pero suficientemente consistente en reposo para permanecer en el sitio de aplicación sin escurrir (alto módulo elástico en reposo). Asimismo, la reología afecta la liberación del fármaco desde la base semisólida: un gel demasiado rígido podría retrasar la difusión del principio activo hasta la piel o mucosa, mientras que una formulación demasiado líquida podría dispersarse demasiado rápido sin dejar suficiente contacto.

En términos de estabilidad, la reología puede usarse como indicador: muchas suspensiones de uso oral se formulan con comportamiento tixotrópico (forman una estructura débil en reposo que inhibe la sedimentación rápida, pero se licúan al agitar para facilitar el vertido y dosificado). La presencia de tixotropía o viscoelasticidad en emulsiones y suspensiones también puede contribuir a la estabilidad física al retardar fenómenos de sedimentación o coalescencia. Desde la perspectiva regulatoria, en algunos casos se exige demostrar que un producto semisólido genérico tiene comportamiento reológico equivalente al innovador, ya que esto se asocia a igual desempeño terapéutico (Ulrich & Cotts, 2022). De hecho, la FDA incluye pruebas reológicas para asegurar que una crema genérica se esparce y libera el fármaco de manera comparable a la de referencia (Ulrich & Cotts, 2022).

El formulador ajusta la reología mediante la selección de agentes viscosantes o gelificantes (ej.: celulosas

derivadas, poloxámeros, gomas naturales, polímeros acrílicos) en concentraciones apropiadas. Estos excipientes confieren una viscosidad específica y a menudo propiedades no newtonianas deseables. Por ejemplo, en una suspensión oral pediátrica, se puede emplear carboximetilcelulosa sódica al 0,5–1% para otorgar tixotropía: el preparado permanece homogéneo entre usos, pero puede verse fácilmente tras agitarlo. En formulaciones inyectables de liberación prolongada (ej. ciertos antipsicóticos intramusculares), se utilizan vehículos de elevada viscosidad (como soluciones de polímeros biodegradables) para formar un depósito que libere el fármaco lentamente; en estos casos, la reología debe equilibrarse para que la inyección sea posible con la aguja indicada pero el depósito permanezca en el músculo tras la inyección. En conclusión, las propiedades reológicas afectan tanto la manipulación y administración de la forma farmacéutica como la estabilidad física y la liberación del fármaco, por lo que optimizarlas es parte integral del desarrollo formulativo.

Impacto en biodisponibilidad, estabilidad y eficacia terapéutica

Las propiedades fisicoquímicas descritas se hallan interrelacionadas y su optimización conjunta es necesaria para obtener una formulación que sea biofarmacéuticamente adecuada. La biodisponibilidad de un fármaco

depende de que este llegue al sitio de absorción en forma soluble y permanezca suficientemente tiempo disponible para atravesar las barreras biológicas. Así, una solubilidad pobre o una disolución lenta limitará la cantidad de fármaco que ingresa a la circulación sistémica, incluso si el compuesto es permeable; por el contrario, una permeabilidad baja (asociada a log P muy bajo o ionización excesiva a pH fisiológico) restringirá el tránsito aun cuando haya bastante fármaco disuelto. Estas limitaciones pueden traducirse en dosis orales ineficaces si no se abordan mediante la formulación. Estudios recientes recalcan que las propiedades fisicoquímicas del fármaco (solubilidad en fluidos digestivos, estabilidad química, lipofilidad, grado de ionización, forma cristalina) son factores críticos que afectan la fracción de la dosis que finalmente alcanza la circulación sistémica (Stielow & Witczyńska, 2023). Por ello, en las primeras etapas de desarrollo se intenta mejorar el perfil biofarmacéutico del fármaco ya sea modificando la molécula (sal, derivado, prodrug) o mediante tecnologías de formulación.

En términos de estabilidad, las propiedades fisicoquímicas del principio activo dictan qué estrategias se requieren para evitar su degradación o cambios durante el almacenamiento. La estabilidad química puede estar influenciada por el pH (muchos fármacos se degradan más rápido fuera de un rango de pH óptimo), por lo que las formas líquidas suelen incluir sistemas tampón para

mantener el pH en el rango de máxima estabilidad del fármaco. Asimismo, si el fármaco es susceptible a hidrólisis, se preferirá formular en sólido o en una forma anhidra hasta el momento de uso (por eso existen polvos liofilizados para reconstitución). La estabilidad físico-química también abarca evitar transformaciones de fase: algunos fármacos pueden presentar polimorfismo (distintas formas cristalinas con solubilidades distintas) o transición a formas amorfas; la formulación debe asegurar que el fármaco se mantiene en la forma cristalina deseada a lo largo del tiempo. En suspensiones, controlar potencial zeta y viscosidad evita la formación de sedimentos irreversibles que alterarían la dosis; en emulsiones, evita la separación de fases. De este modo, garantizar estabilidad química y física adecuada preserva la potencia y la seguridad del medicamento hasta su fecha de caducidad.

Todas estas consideraciones se reflejan en el desempeño terapéutico: una formulación óptima libera el principio activo a la velocidad y extensión necesarias para alcanzar concentraciones terapéuticas efectivas, se mantiene estable y consistente a lo largo del tratamiento y resulta segura y cómoda de administrar. Por ejemplo, si un fármaco poco soluble se formula con excipientes que mejoran su disolución (p. ej. ciclodextrinas, surfactantes) y se logra aumentar significativamente su absorción, la eficacia clínica del medicamento mejorará (Makkad, Sheikh, Shende, & Jirvankar, 2025). De igual manera, la

selección de excipientes antioxidantes o quelantes puede prevenir la degradación de un fármaco sensible, manteniendo su eficacia terapéutica durante la vida útil. Incluso la aceptabilidad por el paciente (p. ej., que una inyección no cause dolor excesivo gracias a la isotonicidad, o que una crema tópica tenga buena extensibilidad gracias a su reología) influye en el éxito terapéutico, ya que determina la adherencia al tratamiento. En conclusión, las bases fisicoquímicas de la formulación farmacéutica no solo guían el desarrollo del producto, sino que son decisivas para que el medicamento entregue la respuesta terapéutica esperada de manera segura y reproducible.

Selección de excipientes y estrategias de formulación según las propiedades del fármaco

Conocer a fondo las propiedades fisicoquímicas de un principio activo permite establecer criterios racionales para la selección de excipientes y las tecnologías de formulación más adecuadas. Algunos lineamientos generales incluyen:

- *Mejorar la solubilidad y disolución:* Para fármacos de baja solubilidad (BCS II/IV), se emplean excipientes *solubilizantes* como surfactantes (ej. polisorbato 80, laurilsulfato de sodio) o agentes formadores de complejos (ej. β -ciclodextrinas) que aumentan la solubilidad aparente y la veloci-

dad de disolución. También se opta por técnicas como la micronización (reducción del tamaño de partícula aumenta el área superficial), la obtención de formas amorfas o dispersiones sólidas (que suelen disolverse más rápido que el cristal original) y la formación de sales más solubles. Estas estrategias han demostrado incrementar la fracción disuelta del fármaco y por tanto su bioavailability (Van der Merwe *et al.*, 2020). Por ejemplo, la itraconazol (antifúngico clase II) se formula como dispersión sólida con polímeros hidrofílicos para mejorar su disolución, y ciclosporina (molécula lipofílica) se formuló exitosamente en un sistema autoemulsionante (Neoral®) logrando aumentar notablemente su absorción.

- *Ajustar ionización y pH:* Si el fármaco es ácido o básico, la formulación puede incluir tampones para mantener el pH en el rango donde el fármaco sea más estable o soluble. Por ejemplo, para un fármaco base débil con $pK_a \sim 7$ que es insoluble en intestino, se podría formular en un microambiente ácido (añadiendo ácido orgánico en una matriz sólida) para que al disgregarse cree un pH local bajo que mantenga el fármaco ionizado y soluble. También la cubierta entérica es utilizada cuando se necesita evitar la liberación

en pH gástrico (ya sea porque el fármaco es inestable en ácido o para prevenir irritación gástrica), retrasando la disolución hasta el pH intestinal adecuado. La elección de la sal del fármaco es otro criterio: por ejemplo, sales sódicas de ácidos débiles suelen disolverse más rápido que el ácido libre; muchas formulaciones comerciales utilizan la forma salina óptima determinada en pre-formulación.

- *Excipientes según lipofilidad:* Un fármaco muy lipofílico puede beneficiarse de ser incorporado en una matriz lipídica o vehículo oleoso. Excipientes como triglicéridos de cadena media, polisorbatos, fosfolípidos o propilenglicol dicaprilato se utilizan en cápsulas blandas, emulsiones o suspensiones oleosas para disolver completamente al principio activo y presentarlo al organismo en forma solubilizada. Esto evita pasos limitantes de disolución y puede mejorar la absorción de fármacos lipofílicos (ejemplo: vitaminas liposolubles, ciertos antihelmínticos). Alternativamente, para moléculas extremadamente polares (log P muy bajo) que cruzan mal las membranas, se puede considerar el uso de permeabilizadores de absorción (como ciertos ácidos biliares o tensioactivos no iónicos) o explotar vías paracelulares mediante formulaciones especiales (ej.

nanopartículas mucoadhesivas) si la vía de administración es oral.

- *Estabilizantes físicos y químicos*: Si el principio activo es propenso a degradación oxidativa, se incorporan antioxidantes (ej. sulfito de sodio, BHT, vitamina E) y se purga el oxígeno del envase. Si es sensible a hidrólisis, se añaden secuestrantes de agua o desecantes en el envase, y en la fórmula se limitan excipientes higroscópicos; igualmente se pueden incluir agentes quelantes (EDTA) para retirar trazas de metales que catalicen la degradación. Para estabilizar formas cristalinas metaestables o prevenir la cristalización de formas amorfas, se usan polímeros inhibidores de cristalización (por ejemplo, povidona o HPMC en dispersión sólida mantienen al fármaco en estado amorfo estable). En suspensiones, excipientes como *bentonita* o *veegum* pueden ayudar a mantener partículas en suspensión y prevenir su crecimiento o agregación (actuando tanto reológicamente como electrostáticamente). Excipientes conservantes (parabenos, benzalcolonio, etc.) también se agregan cuando se requiere estabilidad microbiológica en formas acuosas multidosis, asegurando que las propiedades físico-químicas (pH, viscosidad) se mantengan a lo largo del tiempo sin contaminación.

- *Ajustes tecnológicos según el API:* Las propiedades del fármaco influyen en la elección del proceso de manufactura. Por ejemplo, si el fármaco se degrada con el calor, se evita una granulación por calor o compresión excesiva; en su lugar se preferirá granulación en húmedo a baja temperatura o compresión directa con lubricantes adecuados. Si el fármaco es sensible a la humedad, se minimiza su exposición al agua (procesos en seco) y se formula con desecantes en el empaque final. Fármacos que presentan problemas de flujo como polvos (debido a cohesividad, tamaño pequeño o forma cristalina acicular) requieren la adición de glidantes (como aerosil, talco) y posiblemente granulación para obtener partículas más manejables. Si el ingrediente activo tiene mal sabor (p. ej., metronidazol, ciertos macrólidos), se pueden emplear técnicas de encapsulación o complejación (ej. con ciclodextrinas) para enmascararlo sin modificar su absorción. En el caso de fármacos susceptibles a la luz o al oxígeno, además de antioxidantes y envases ámbar, el proceso de fabricación se realiza en condiciones protegidas (atmósfera inerte, baja iluminación). Cada propiedad fisicoquímica crítica identificada en el principio activo se traduce en uno o varios controles del proceso o la formulación para

mitigar riesgos: por ejemplo, mantener un rango de pH en la mezcla de recubrimiento, controlar la humedad en el secado, limitar el tiempo de molienda para no generar formas amorfas indeseadas, etc.

Por último, las bases fisicoquímicas de la formulación farmacéutica proporcionan el sustento científico para diseñar medicamentos seguros y eficaces. La comprensión profunda de conceptos como solubilidad, pKa, coeficiente de partición, tensión superficial, potencial zeta, isotonicidad y reología permite al químico farmacéutico seleccionar estratégicamente excipientes y métodos de formulación que optimicen la biodisponibilidad del fármaco, garanticen su estabilidad durante el almacenamiento y aseguren un desempeño terapéutico confiable. Esta aproximación racional, apoyada en evidencia científico-técnica reciente, redundando en formas farmacéuticas de alta calidad que cumplen con los estándares requeridos por la regulación y las expectativas clínicas, aportando valor tanto al desarrollo galénico como a la práctica farmacéutica profesional (Makkad et al., 2025; Stielow & Witczyńska, 2023).

Principios de compatibilidad fármaco–excipiente

La compatibilidad fármaco–excipiente se refiere a la armonía entre el principio activo (fármaco) y los ex-

ciertos excipientes en una formulación, de modo que no ocurran interacciones indeseadas que alteren las propiedades del medicamento. Es un requisito fundamental para asegurar que el fármaco conserve su identidad y potencia química, su integridad física, su comportamiento biofarmacéutico esperado y la inocuidad durante toda la vida útil del producto (Omari, Akkam, & Sallam, 2021). En otras palabras, los excipientes no deben afectar negativamente la estabilidad, eficacia terapéutica ni la seguridad del principio activo, por lo que los estudios de compatibilidad son críticos en el desarrollo farmacéutico (Omari et al., 2021; Jain & Shah, 2023).

Compatibilidad fisicoquímica

La compatibilidad fisicoquímica implica que no haya reacciones químicas o cambios físicos significativos entre el fármaco y los excipientes. Los componentes deben coexistir sin que el principio activo se degrade o altere su forma física. Una incompatibilidad fisicoquímica puede manifestarse como cambio de color, desarrollo de olores anormales, precipitación, separación de fases, ablandamiento o endurecimiento de la forma farmacéutica, entre otros signos visibles. A nivel molecular, la incompatibilidad suele involucrar reacciones químicas entre el fármaco y algún constituyente del excipiente. Entre las reacciones más comunes que producen inestabilidad están la hidrólisis

sis (especialmente en presencia de humedad o excipientes con agua adsorbida), la oxidación (facilitada por excipientes con peróxidos residuales u otros agentes oxidantes), y la reacción de Maillard entre aminas primarias o secundarias del fármaco y azúcares reductores en excipientes como la lactosa, que conduce al oscurecimiento y formación de nuevos productos químicos (Omari et al., 2021). Otras vías posibles de incompatibilidad química incluyen la isomerización (p. ej., racemización o epimerización del fármaco si el excipiente modifica el pH local) y la polimerización o condensación involuntaria de componentes reactivos (Omari et al., 2021).

Es importante destacar que los excipientes, aunque se consideran farmacológicamente inertes, pueden contener impurezas reactivas (trazas de ácidos, bases, metales pesados, nitritos, etc.) capaces de catalizar la degradación del principio activo (Bharate, Bharate, & Bajaj, 2016). Por ejemplo, se ha observado que nitritos presentes como impurezas en ciertos excipientes reaccionan con grupos amina de fármacos para formar nitrosaminas, compuestos potencialmente carcinogénicos que comprometen la seguridad del producto (FDA, 2024). La compatibilidad fisicoquímica, por tanto, exige evaluar y prevenir todas estas posibles interacciones químicas.

Desde el punto de vista físico, incluso sin reacción química, puede haber interacciones físicas indeseadas. La

adsorción del fármaco sobre la superficie de un excipiente (por ejemplo, en presencia de excipientes porosos o de alta área superficial) puede reducir la fracción disponible del fármaco y alterar su dosis efectiva (Omari et al., 2021). También pueden ocurrir aglomeración o pegado de partículas si ciertos excipientes (como lubricantes o aglutinantes) interactúan desfavorablemente, afectando la homogeneidad de la mezcla. Otro fenómeno físico relevante es la cristalización o cambio de forma cristalina: algunos excipientes pueden inducir la conversión de un fármaco amorfo a su forma cristalina (o viceversa), cambiando su solubilidad y velocidad de disolución. Por ejemplo, la presencia de nucleantes en un excipiente podría cristalizar un fármaco inicialmente amorfo, reduciendo su biodisponibilidad. Inversamente, excipientes polímeros pueden formar dispersidades sólidas amorfas con el fármaco, alterando su estabilidad física (Omari et al., 2021).

La humedad y el pH local originados por los excipientes son factores críticos: un excipiente higroscópico puede absorber agua del ambiente y promover la hidrólisis del fármaco, mientras que excipientes alcalinos o ácidos pueden cambiar el micro-pH de la formulación y desencadenar degradación química o precipitación. Un caso clásico de incompatibilidad física en formulación magistral es la formación de mezclas eutécticas, donde la combinación de dos sólidos (fármaco-excipiente o dos excipientes) resulta en un punto de fusión menor que el de cada componente

por separado, provocando licuación o ablandamiento de la mezcla. Todos estos mecanismos físicos deben ser considerados, ya que, aunque no formen nuevos compuestos químicos, pueden comprometer la estabilidad física y la correcta dosificación del medicamento.

Compatibilidad biofarmacéutica

Este aspecto de la compatibilidad se refiere a que los excipientes no interfieran con la liberación, disolución, absorción ni disponibilidad del fármaco en el organismo. Un fármaco puede ser químicamente estable con un excipiente, pero si dicho excipiente modifica la velocidad con que el fármaco se disuelve o atraviesa las barreras biológicas, existe una incompatibilidad biofarmacéutica. Por ejemplo, excipientes tensoactivos o polímeros formadores de matrices pueden alterar la liberación del principio activo: un excipiente que retenga o adsorba fuertemente al fármaco podría reducir su fracción absorbible, mientras que uno que acelere excesivamente el tránsito gastrointestinal (por sus propiedades laxantes, por ejemplo) podría disminuir el tiempo de absorción del fármaco (Omari et al., 2021). Asimismo, excipientes que quelan o complejan al fármaco (como algunos ciclodextrinas o resinas) podrían, si no son deseados, disminuir la concentración libre del fármaco disponible para absorción. La compatibilidad biofarmacéutica también implica que

los excipientes cumplan su función tecnológica (mejorar la solubilidad, mascar sabor, proteger al fármaco, etc.) sin introducir variabilidad en la eficacia terapéutica. En suma, un excipiente compatible en sentido biofarmacéutico es aquel que soporta la eficacia del principio activo, manteniendo su perfil de disolución y biodisponibilidad conforme a lo esperado (Rajesh et al., 2022).

Compatibilidad toxicológica

Aunque los excipientes se eligen entre sustancias con historial de seguridad conocido (generalmente *GRAS*, *Generally Recognized As Safe*), la compatibilidad toxicológica examina si la combinación fármaco-excipiente podría originar algún efecto adverso o tóxico. Esto abarca tanto la formación de impurezas tóxicas por interacciones químicas, como posibles alteraciones en la seguridad debido a cambios en la absorción del fármaco. Un ejemplo de lo primero son las ya mencionadas nitrosaminas formadas por reacción entre aminas del fármaco y nitritos de excipientes, las cuales presentan riesgo carcinogénico (FDA, 2024). Otro escenario es cuando un excipiente aumenta significativamente la absorción de un fármaco (por ejemplo, un mejorador de permeabilidad) pudiendo elevar las concentraciones plasmáticas a niveles tóxicos; si bien este caso suele ser deseable para fármacos poco biodisponibles, en otros podría comprometer la seguridad. En gene-

ral, se busca que los excipientes no introduzcan toxicidad propia (por dosis o impurezas) ni potencien la toxicidad del fármaco. La compatibilidad toxicológica se garantiza seleccionando excipientes de alta pureza (libres de contaminantes tóxicos) y comprobando en estudios de estabilidad que no aparezcan productos de degradación tóxicos durante el almacenamiento. Cualquier señal de toxicidad emergente por interacción fármaco-excipiente implicaría que esa combinación no es compatible para su uso en pacientes.

Mecanismos de incompatibilidad

Como se ha descrito, las incompatibilidades fármaco-excipiente pueden clasificarse principalmente en químicas y físicas, a las que se suma la dimensión biofarmacéutica (Omari et al., 2021). En las incompatibilidades químicas, el principio activo sufre una transformación molecular cuando está en presencia del excipiente. Entre los mecanismos químicos más frecuentes se encuentran la hidrólisis (especialmente de ésteres, amidas o lactamas, facilitada por humedad o excipientes ácidos/básicos), la oxidación (de grupos funcionales susceptibles como fenoles, aminas o tioles, catalizada por exposición al aire, luz o impurezas peróxidas de excipientes como polividona), y las condensaciones como la reacción de Maillard mencionada, que es común entre fármacos con grupo amino y

azúcares reductores (Bharate et al., 2016). También pueden ocurrir reacciones de descomposición más específicas: por ejemplo, ciertos fármacos pueden decarboxilarse en presencia de excipientes básicos, o dimerizar/polimerizar si existen iniciadores en la mezcla. Las incompatibilidades químicas a menudo se manifiestan a través de la aparición de productos de degradación del fármaco, pérdida de potencia y a veces cambios organolépticos (Rajesh et al., 2022).

Por otro lado, las incompatibilidades físicas no involucran la ruptura o formación de enlaces covalentes nuevos, pero sí afectan la presentación o disponibilidad del fármaco. Un mecanismo físico típico es la incompatibilidad por adsorción: el fármaco queda retenido en la superficie o matriz del excipiente. Esto puede suceder con excipientes adsorbentes (como sílices coloidales, carbón, talcos) reduciendo la dosis efectiva del fármaco disponible para ejercer su acción (Omari et al., 2021). Otro mecanismo es la incompatibilidad por cambio de estado sólido; por ejemplo, la transformación de un fármaco de forma cristalina a amorfa o viceversa inducida por un excipiente. Algunos excipientes pueden actuar como plastificantes o disruptores de la red cristalina, provocando que el fármaco se amorfice (lo cual podría aumentar inicialmente su solubilidad pero comprometer su estabilidad al hacerlo más propenso a recristalizar posteriormente). Inversamente, excipientes secos pueden absorber solventes re-

siduales y causar la cristalización de un fármaco que se pretendía mantener amorfo.

La higroscopicidad diferencial entre fármaco y excipiente también puede generar incompatibilidad física: si un componente absorbe agua y el otro se disuelve en esa agua absorbida, la mezcla puede tornarse pastosa o líquida con el tiempo (fenómeno de deliquescencia). Asimismo, variaciones locales de pH inducidas por excipientes (por ejemplo, excipientes alcalinos como bases orgánicas, o ácidos orgánicos usados como acidulantes) pueden llevar a la precipitación del fármaco si este es poco soluble a ese pH. En dosis formas sólidas compactadas, existe además la posibilidad de incompatibilidades físicas mecánicas: ciertos lubricantes o tensioactivos pueden interferir en la compactación o en la disolución del comprimido, alterando propiedades físicas como la dureza o el perfil de disolución. En resumen, los mecanismos de incompatibilidad son variados; comprender si la causa es química o física (o una combinación) es esencial para abordar adecuadamente el problema.

Métodos de evaluación de compatibilidad

La detección de incompatibilidades fármaco–excipiente es una parte integral de la preformulación. Antes de desarrollar una forma farmacéutica definitiva, se rea-

lizan estudios de compatibilidad que someten al principio activo en combinación con cada excipiente potencial a condiciones controladas, aceleradas y de estrés, con el fin de observar cambios. Típicamente, se preparan mezclas binarias de fármaco con cada excipiente (en proporción 1:1 o en la proporción que tendrían en la fórmula final) y se almacenan a condiciones aceleradas (p. ej. a 40 °C y 75% de humedad relativa) durante períodos determinados (semanas a meses) (Jain & Shah, 2023). Estas muestras se analizan periódicamente mediante métodos analíticos para detectar cualquier señal de interacción o degradación.

Una técnica común es la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), empleada para cuantificar el fármaco remanente y identificar productos de degradación; la aparición de impurezas específicas en la mezcla fármaco-excipiente, que no se observan en el fármaco solo, indica una incompatibilidad química con ese excipiente (Niguram, Polaka, Rathod, Kali, & Kate, 2020). Este enfoque tradicional de almacenar mezclas y analizar por HPLC es muy informativo (permite cuantificar la degradación real), aunque puede ser lento. Por ello, también se emplean técnicas instrumentales rápidas que brindan indicios tempranos de interacciones fisicoquímicas incipientes, incluso antes de que se formen productos degradativos en cantidad detectable (Brusac, y otros, 2021).

Entre las técnicas más utilizadas en estudios de compatibilidad está la calorimetría diferencial de barrido (DSC), un método termoanalítico. El DSC mide diferencias de flujo de calor entre una muestra y un estándar cuando se calientan, revelando eventos endotérmicos o exotérmicos. En compatibilidad, se compara la curva DSC del fármaco solo, la del excipiente solo y la de la mezcla. Si en la mezcla desaparece o se desplaza el pico de fusión del fármaco (o del excipiente), o aparece un evento térmico nuevo, sugiere una interacción entre ambos componentes (posible formación de un complejo, eutéctico o reacción) (Brusac et al., 2021). Por ejemplo, la pérdida del pico de fusión del fármaco en la mezcla puede indicar que el fármaco ya no está cristalino (posible amorfización o disolución en el excipiente) o que ha reaccionado. El DSC es valioso porque requiere poca muestra y ofrece resultados rápidos, aunque debe interpretarse con cautela: la presencia de interacciones endotérmicas o exotérmicas sutiles puede confundirse con solapamiento de picos, y no toda incompatibilidad química produce un cambio detectable en el DSC (Rajesh et al., 2022). Por ello, es recomendable complementar la evidencia térmica con otras técnicas.

La espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) es otra herramienta empleada en compatibilidad. Consiste en obtener los espectros IR del fármaco, del excipiente y de su mezcla, para identificar cambios en bandas funcionales que sugieran interacción molecular.

Cambios o desplazamientos en bandas correspondientes a ciertos grupos funcionales (por ejemplo, carbonilos, aminas, hidroxilos) pueden indicar la formación de puentes de hidrógeno, sales, o incluso nuevas funciones químicas si ocurrió una reacción. Si el fármaco formó, por decir, un complejo con el excipiente, podría observarse un desplazamiento en la banda de carbonilo del fármaco por interacción con un grupo del excipiente. El FTIR, por tanto, ayuda a detectar interacciones específicas a nivel de enlace químico, siendo especialmente útil para confirmar sospechas de reacciones como la Maillard (por la aparición de señales de carbonilos conjugados, por ejemplo) o formación de sales fármaco-excipiente (Rajesh et al., 2022). No obstante, similares a DSC, los espectros FTIR deben analizarse con cuidado, ya que las mezclas físicas pueden dar lugar a espectros simplemente superpuestos sin interacción, o las señales de interacción pueden ser sutiles.

La difracción de rayos X de polvo (XRPD) es fundamental cuando se trata de evaluar cambios en el estado sólido. Esta técnica permite determinar la estructura cristalina de los componentes. En estudios de compatibilidad, el XRPD de la mezcla fármaco-excipiente se compara con el de cada componente puro. Si el fármaco cristalino, al mezclarse con el excipiente, pierde sus picos característicos de difracción (volviéndose amorfo), o si aparecen picos nuevos, ello revela una incompatibilidad a nivel sólido: puede haberse formado una nueva fase cristalina

(por ejemplo, un cocrystal fármaco-excipiente) o una transición a amorfo inducida por el excipiente (Omari et al., 2021). La desaparición de picos de un excipiente cristalino también indicaría interacción. El XRPD, por tanto, esclarece si la incompatibilidad involucra cambios de fase sólida que podrían alterar la disolución o estabilidad mecánica del producto.

Además de DSC, FTIR y XRPD, existen métodos adicionales para evaluar compatibilidad. La termogravimetría (TGA) mide la pérdida o ganancia de peso de la muestra con la temperatura, útil para evaluar si un excipiente provoca descomposición temprana del fármaco liberando volátiles (CO₂, agua) a menor temperatura de lo esperado. La calorimetría isotérmica de microcalor detecta flujos de calor muy pequeños a temperatura constante, pudiendo descubrir interacciones exotérmicas o endotérmicas lentas entre fármaco y excipiente que no se ven en DSC convencional (Schmitt et al., 2001, citado por Rajesh et al., 2022).

La microscopía de platina caliente (HSM) combina observación visual con calentamiento controlado: permite ver directamente fenómenos como fusión eutéctica, recristalización o cambios morfológicos en la mezcla conforme se calienta, correlacionándolos con temperaturas (Brusac et al., 2021). Asimismo, técnicas cromatográficas y espectrométricas (HPLC acoplado a MS) resultan clave

para identificar la naturaleza de los productos de degradación formados en una incompatibilidad, aportando información sobre la ruta química de la interacción. En los últimos años se han propuesto incluso métodos acelerados novedosos, como sistemas de doble vial (vial-in-vial), que permiten estresar mecánicamente y térmicamente las mezclas en tiempos reducidos para agilizar la selección de excipientes compatibles (Jain & Shah, 2023). En general, una estrategia integral que combine técnicas térmicas, espectroscópicas y análisis químicos cuantitativos ofrece la mayor seguridad en detectar cualquier incompatibilidad incipiente (Brusac et al., 2021; Prakash et al., 2020).

Criterios para la selección racional de excipientes

Los resultados de los estudios de compatibilidad guían la selección de excipientes en una formulación. Idealmente, se eligen excipientes químicamente inertes frente al fármaco, es decir, que no posean grupos funcionales reactivos ni impurezas que puedan iniciar la degradación del principio activo (Bharate *et al.*, 2016). Por ejemplo, si un fármaco contiene un grupo amino susceptible a reaccionar con azúcares reductores, puede preferirse un diluyente no reductor (como celulosas o alcoholes polihídricos en lugar de lactosa) para evitar la reacción de Maillard. Si el fármaco es sensible a oxidación, se seleccionarán excipientes con bajo contenido de

peróxidos (por ejemplo, polividonas de grado especial, o antioxidantes añadidos) y se evitarán metales pesados o sales oxidantes en la composición (Rajesh *et al.*, 2022). Un fármaco higroscópico o lábil al agua deberá formularse con excipientes de baja humedad intrínseca y en envases barrera; incluso se puede optar por cápsulas de HPMC en vez de gelatina, ya que la gelatina contiene 12–15% de agua que podría degradar ciertos fármacos sensibles. Asimismo, se considera la compatibilidad de pH: fármacos que se degradan en medio ácido requerirán excipientes buffer o menos ácidos para mantener un microentorno neutro; mientras que fármacos básicos inestables pueden necesitar excipientes acidificantes moderados para estabilizarlos.

Otro criterio es la experiencia previa y datos de literatura: existen fuentes compilatorias (artículos de revisión, bases de datos y guías) que listan incompatibilidades conocidas entre fármacos y excipientes, las cuales orientan al formulador en qué combinaciones evitar (Bharate *et al.*, 2016). Por ejemplo, es bien conocido evitar la combinación de ciertos antiinflamatorios ácidos con polietilenglicoles de bajo peso molecular, ya que pueden formar ésteres. Con apoyo de tales referencias y de los ensayos de preformulación, el formulador realiza una selección racional, balanceando la necesidad tecnológica del excipiente (funcionalidad en la formulación) con su compatibilidad. En caso de detectar una incompatibili-

dad, pero no haber muchas alternativas de excipiente, se pueden implementar estrategias de mitigación: ajustar la concentración, cambiar el método de incorporación (p.ej. granulación en seco en vez de húmeda si el agua causa reacción), microencapsular el fármaco o el excipiente problemático para separarlos físicamente, etc. El objetivo es lograr una formulación en la que todos los componentes coexistan establemente, garantizando tanto la calidad farmacéutica como la eficacia clínica del medicamento.

Relevancia en la estabilidad, eficacia y seguridad

La compatibilidad fármaco–excipiente impacta directamente en la estabilidad de un producto farmacéutico, en su eficacia terapéutica y en su seguridad para el paciente. Una incompatibilidad no detectada puede traducirse en degradación acelerada del principio activo, reduciendo la vida útil del medicamento y su potencia (Rajesh *et al.*, 2022). Esto no solo afecta el cumplimiento de especificaciones de calidad (pérdida de título, aparición de impurezas fuera de límites), sino que puede conducir a falla terapéutica si el paciente recibe menos dosis activa de la prevista. Por otro lado, la formación de productos secundarios por interacciones químicas puede conllevar riesgos toxicológicos, como compuestos irritantes, alérgicos o incluso carcinogénicos a largo plazo, poniendo en peligro la seguridad del tratamiento. Garantizar la com-

patibilidad también preserva las propiedades biofarmacéuticas: si un excipiente incompatible altera la liberación o absorción del fármaco, la respuesta clínica puede variar de lo esperado, con posibles consecuencias de ineficacia o toxicidad.

Desde la óptica regulatoria y de las buenas prácticas de fabricación, los estudios de compatibilidad fármaco-excipiente son obligatorios en las etapas de desarrollo farmacéutico: las agencias exigen demostrar que la formulación final es estable y adecuada durante todo el periodo de validez declarado (Jain & Shah, 2023). De hecho, datos de compatibilidad suelen incluirse en los expedientes de nuevo medicamento (IND/NDA), habiéndose vuelto práctica estándar presentar evidencias de que no ocurrirán interacciones deletéreas entre el ingrediente activo y los excipientes propuestos (Rajesh et al., 2022). En conclusión, la compatibilidad fármaco-excipiente es un pilar esencial en el diseño de formas farmacéuticas robustas. Su aseguramiento mediante fundamentos científicos, estudios rigurosos y selección racional de excipientes redunda en medicamentos más estables, con eficacia consistente y seguros para los pacientes, cumpliendo así con los más altos criterios de calidad exigidos en la farmacotecnia moderna (Omari et al., 2021; Rajesh et al., 2022).

Estabilidad farmacéutica y factores críticos

La estabilidad farmacéutica se define como la capacidad de un producto farmacéutico para mantener sus características y propiedades originales a lo largo del tiempo, dentro de límites especificados de calidad, potencia y pureza. Esto involucra varios aspectos: la estabilidad química (ausencia de degradación del principio activo), la estabilidad física (conservación de las propiedades físicas como apariencia, dureza, disolución, etc.), la estabilidad microbiológica (ausencia de contaminación o proliferación de microorganismos), así como la estabilidad terapéutica o farmacológica (mantenimiento del efecto farmacológico esperado) y la estabilidad toxicológica (no aparición de toxicidad aumentada por productos de degradación) (Rehman et al., 2020). En otras palabras, un medicamento estable conserva su identidad, potencia, pureza y seguridad desde su fabricación hasta el final de su vida útil sin cambios significativos en su eficacia ni generación de toxicidad (Tapkir et al., 2021).

Factores críticos que afectan la estabilidad

La estabilidad de un fármaco puede verse comprometida por múltiples factores extrínsecos e intrínsecos. Entre los factores ambientales destacan la temperatura, la humedad, la luz y la exposición a gases atmosféricos como

el oxígeno. Elevadas temperaturas generalmente aceleran las reacciones de degradación química, reduciendo la vida útil del producto; por ello, algunos medicamentos y vacunas requieren conservación en refrigeración para mantenerse estables (Mendoza, 2021). La humedad excesiva puede inducir hidrólisis en fármacos sensibles al agua y causar cambios físicos (p.ej. aglomeración de polvos, ablandamiento de comprimidos); una humedad baja extrema, por el contrario, podría secar formas farmacéuticas semisólidas.

La luz (especialmente la radiación UV) aporta energía que puede iniciar reacciones fotoquímicas: muchos fármacos son fotolábiles y deben protegerse en envases opacos (ámbar) para prevenir su degradación fotoinducida. El oxígeno y otros oxidantes ambientales pueden oxidar principios activos susceptibles, especialmente en presencia de radicales libres o trazas metálicas catalizadoras, comprometiendo la eficacia del fármaco (Pokar, Rajput, & Sengupta, 2020). Incluso el dióxido de carbono ambiental podría afectar productos muy alcalinos formando carbonatos. Un factor externo adicional es el envase: el sistema de empaque juega un rol clave, ya que envases inadecuados pueden permitir la entrada de luz, humedad u oxígeno. La elección de materiales de embalaje apropiados (blísteres aluminizados, recipientes de vidrio ámbar herméticos, incorporación de desecantes o atmósfera inerte)

es crítica para proteger el medicamento de las condiciones adversas exteriores (Pokar et al., 2020).

Entre los factores propios de la formulación, las propiedades fisicoquímicas del fármaco y los excipientes empleados son determinantes en la estabilidad. Cada principio activo posee una estructura química particular con distinta susceptibilidad a degradarse: por ejemplo, los ésteres y lactamas son propensos a hidrólisis, las aminas aromáticas a oxidación, y ciertos compuestos con centros quirales pueden racemizarse. Además, propiedades como la solubilidad, el pKa o la forma cristalina (polimorfismo) influyen en su estabilidad; por ejemplo, una forma amorfa suele ser menos estable que la cristalina.

El pH del medio es un factor crítico intrínseco: la mayoría de las reacciones de degradación (como hidrólisis) son catalizadas por iones H^+ u OH^- , de modo que un pH muy ácido o muy alcalino puede acelerar la descomposición del fármaco (Mendoza, 2021). Por ello, en formulaciones líquidas se ajusta el pH a rangos donde el principio activo sea más estable. Los excipientes también juegan un rol dual: pueden estabilizar al principio activo o, por el contrario, catalizar su degradación. Excipientes antioxidantes (ej. bisulfito sódico, vitamina E) previenen oxidaciones, y tampones o agentes quelantes (EDTA) pueden estabilizar al controlar el pH o secuestrar metales traza. En cambio, excipientes reactivos (ej. azúcares reductores,

peróxidos residuales, ciertos tensioactivos) podrían interaccionar químicamente con el fármaco. Una formulación estable requiere seleccionar excipientes compatibles que no interactúen perjudicialmente y que incluso protejan al principio activo – por ejemplo, polímeros que impidan la humedad, o conservantes que eviten la proliferación microbiana en formulaciones multidosis.

Tipos de degradación más comunes

Los medicamentos pueden experimentar diversos mecanismos de degradación química. La hidrólisis (reacción con agua) es uno de los más frecuentes, afectando a ésteres, amidas, lactamas y otros grupos funcionales susceptibles; con el tiempo o en presencia de humedad, se rompen enlaces químicos del fármaco formándose nuevos compuestos. La oxidación es otro proceso típico, en el cual el fármaco reacciona con oxígeno u oxidantes formando productos oxidados (por ejemplo, fenoles que se convierten en quinonas). Suele involucrar radicales libres y puede ser auto-acelerada; muchas veces se evidencia por cambio de color o olor en el producto.

La fotólisis o degradación por luz ocurre cuando la exposición a radiación UV/visible induce reacciones en el fármaco: por ejemplo, hay antibióticos y vitaminas que pierden potencia al exponerse a luz solar directa. La

isomerización es otro fenómeno degradativo importante, especialmente la racemización de moléculas quirales (interconversión entre enantiómeros) o la epimerización; un ejemplo clásico es la tetraciclina, que en solución puede epimerizar a una forma tóxica (epianhidrotetraciclina) reduciendo su efecto terapéutico y causando efectos adversos. Otros mecanismos incluyen la polimerización (dos moléculas de fármaco que se combinan formando dímeros indeseados), la descarboxilación de ácidos orgánicos, o reacciones de rearrreglo molecular. Además de la degradación química, existe la degradación física, como cambios de estado sólido (polimorfismo), cristalización de componentes disueltos, evaporación de disolventes en formulaciones líquidas, adsorción/absorción del fármaco a materiales de empaque, o agregación de partículas en suspensiones. Todos estos procesos pueden llevar a pérdida de potencia, variación en la biodisponibilidad e incluso formación de impurezas tóxicas.

Estrategias de estabilización

Para asegurar que un medicamento permanezca estable durante su vida útil, el formulador debe integrar múltiples estrategias en el desarrollo farmacéutico. Una táctica fundamental es la selección de excipientes adecuados que contribuyan a la estabilidad: antioxidantes para inhibir oxidaciones, agentes quelantes para neutralizar

metales catalíticos, tampones para mantener el pH óptimo, y conservantes antimicrobianos para prevenir contaminación en productos acuosos multidosis. Asimismo, la elección de la forma farmacéutica puede ser decisiva: formas sólidas (tabletas, polvos) suelen ser más estables que soluciones, por lo que, si un fármaco es muy inestable en solución, puede formularse como polvo para reconstituir antes de usar. Del mismo modo, recubrir comprimidos o cápsulas (ej. recubrimientos entéricos o filmados opacos) puede proteger al principio activo de la luz, la humedad o del pH gástrico hasta su liberación. Ajustar el pH de la formulación mediante sistemas buffer al valor donde el fármaco sea más estable es rutinario en soluciones inyectables y colirios, por ejemplo.

El control del solvente también importa: en soluciones, reducir la fracción de agua (añadiendo cosolventes orgánicos) puede mitigar la hidrólisis; en emulsiones, incorporar agentes tensoactivos antioxidantes puede frenar la auto-oxidación de fases lipídicas. Otra estrategia es el empleo de envases protectores: ampollitas de vidrio tipo I evitan la entrada de aire y humedad, frascos de vidrio o plástico opaco protegen de la luz, blísteres aluminio-aluminio aíslan totalmente cada dosis del ambiente. Para fármacos muy sensibles al oxígeno se puede hacer vacío o rellenar el envase con un gas inerte (nitrógeno) en el sellado. También es importante controlar las condiciones de almacenamiento a lo largo de la cadena de suministro:

mantener la cadena de frío para medicamentos termosensibles, evitar fluctuaciones bruscas de temperatura y humedad, etc. En resumen, las estrategias de estabilización combinan un diseño formulativo robusto (excipientes, pH, forma farmacéutica) con medidas de protección física (envase y almacenamiento apropiado) para minimizar la degradación del producto (Tapkir et al., 2021).

Metodologías de estudio de la estabilidad

La evaluación de la estabilidad farmacéutica se realiza mediante estudios sistemáticos que siguen guías internacionales (ICH, OMS, USP, entre otras). Un plan de estudios de estabilidad típico incluye estudios a largo plazo (tiempo real), estudios acelerados y, en etapas tempranas, estudios de estrés o forzados. Los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo almacenando el producto en condiciones ambientales controladas representativas de su almacenamiento normal (por ejemplo, $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $60\% \pm 5\%$ de humedad relativa, según zona climática) durante un período prolongado (mínimo 12 meses, a menudo 24 o 36 meses) y evaluando periódicamente muestras (p.ej. a los 3, 6, 9, 12 meses, etc.) (Rehman et al., 2020). Estos estudios “en tiempo real” permiten determinar con exactitud la vida útil bajo condiciones típicas. Paralelamente, los estudios de estabilidad acelerada someten el producto a condiciones más drásticas de temperatura y

humedad – típicamente $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $75\% \pm 5\%$ HR – durante un período más corto (6 meses, con muestreos mensuales o bimestrales).

La premisa es que el estrés acelerado provoca en pocos meses degradación equivalente a la que ocurriría en años a condiciones normales, facilitando predecir la estabilidad a largo plazo (Tapkir et al., 2021). De hecho, las directrices internacionales ICH Q1A sugieren usar datos acelerados para estimar preliminarmente la fecha de caducidad hasta contar con datos de largo plazo. Adicionalmente, se emplean estudios de estabilidad intermedios (p.ej. $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 65% HR por 6 meses) si las condiciones aceleradas resultan demasiado severas para ciertos productos o si la zona climática del mercado lo requiere. Por otro lado, los estudios de estabilidad forzada (también llamados estudios de degradación forzada) exponen deliberadamente al fármaco a condiciones extremas fuera de las habituales – altas temperaturas ($60\text{--}80\text{ }^{\circ}\text{C}$), humedad muy alta, luz intensa, entornos fuertemente ácidos o básicos, agentes oxidantes potentes, etc. – con el objetivo de inducir degradación de manera rápida (Mendoza, 2021).

Estos ensayos de estrés permiten identificar las vías de degradación intrínsecas del principio activo y caracterizar los posibles productos de degradación. La información obtenida es valiosa para desarrollar métodos analíticos indicativos de estabilidad (aquellos capaces de

separar y cuantificar el fármaco intacto y sus degradantes principales) y para orientar mejoras en la formulación o empaque. Las condiciones específicas para realizar los estudios de estabilidad están armonizadas por la ICH según zonas climáticas globales, asegurando que los datos generados sean extrapolables a distintas regiones geográficas. Por ejemplo, muchos países de clima cálido-húmedo (Zona IV) exigen estudios largos a 30 °C/65-75% HR, además de los estudios a 25 °C/60% HR propios de zonas templadas, para garantizar que el medicamento se mantenga estable en climas tropicales.

En todos estos estudios, es imprescindible el uso de métodos analíticos fiables para evaluar la estabilidad. Generalmente se emplean técnicas cromatográficas (HPLC/UPLC) con detectores específicos, ya que permiten separar el principio activo de sus productos de degradación y cuantificarlos con exactitud (Rehman et al., 2020). Estos métodos indicadores de estabilidad deben ser validados siguiendo lineamientos (p. ej. ICH Q2) para demostrar que son específicos, lineales, precisos y sensibles a cambios en la composición del medicamento. Entre las pruebas habituales en un estudio de estabilidad están: el ensayo de contenido de fármaco (potencia), el análisis de impurezas y productos de degradación (verificando que se mantengan por debajo de límites aceptables), evaluación del aspecto (color, olor, presencia de precipitados o turbidez), pH (en soluciones), humedad residual (en sólidos),

perfil de disolución (en formas sólidas orales), y pruebas microbiológicas en los casos pertinentes – por ejemplo, esterilidad en productos inyectables o eficacia del conservante antimicrobiano en jarabes o colirios multiuso (Tapkir et al., 2021). Todos estos parámetros deben permanecer dentro de especificaciones durante el periodo de prueba para que se confirme la vida útil propuesta.

Los resultados de estabilidad se analizan para establecer la fecha de caducidad o vencimiento del producto, usualmente definida como el tiempo en el cual el fármaco aún contiene al menos ~90% de su concentración original ($t_{>90}$) bajo condiciones de almacenamiento definidas (Sahu, Goswami, Kate, & Sengupta, 2021) (Sahu et al., 2021). Más allá de ese punto, la degradación podría comprometer la eficacia terapéutica o la seguridad, por lo que el producto no debe usarse.

Importancia de la estabilidad

Garantizar la estabilidad de un medicamento es esencial para asegurar su eficacia, seguridad y calidad a lo largo de su vida comercial. Un producto inestable puede perder potencia (concentración de principio activo insuficiente para lograr el efecto terapéutico esperado) o alterar su liberación, resultando en fallos terapéuticos. Asimismo, la degradación puede generar toxicidad: muchos

productos de descomposición son indeseables y algunos pueden ser tóxicos para el paciente. Por ejemplo, la degradación de ciertos antibióticos como la tetraciclina produce compuestos nefrotóxicos, y la oxidación de adrenalina en solución puede formar adrenocromo, disminuyendo la actividad y potencialmente causando reacciones adversas.

La proliferación microbiana en un jarabe o colirio inestable podría originar infecciones graves en el usuario. Además, cambios físicos (p.ej. precipitación del fármaco, separación de fases en una emulsión, ablandamiento de supositorios) no solo afectan la apariencia, sino que pueden alterar la dosis administrada o la vía de absorción. Desde el punto de vista regulatorio e industrial, los estudios de estabilidad permiten establecer la vida útil o periodo de validez del producto con base científica, definiendo las condiciones de almacenamiento adecuadas (por ejemplo “consérvese a temperatura inferior a 30 °C, en su envase original protegido de la luz y la humedad”). Esto garantiza que, al menos hasta la fecha de caducidad impresa, el medicamento mantendrá los atributos de calidad con los que fue aprobado (Rehman, Akash, Imran, & Rehman, 2020). En suma, la estabilidad farmacéutica impacta directamente en la calidad del medicamento y, por ende, en la confianza de médicos y pacientes: un medicamento estable asegura que cada dosis administrada tendrá la composición y actividad esperadas, sin riesgos inesperados, durante todo su ciclo de vida comercial. Por esta

razón, la consideración de los factores críticos de estabilidad y la implementación de estrategias de estabilización son parte integral del desarrollo farmacotécnico tanto en formulación magistral como en la industria, respaldando la eficacia y seguridad de las terapias farmacológicas a lo largo del tiempo.

Formulación magistral en farmacopeas y normativas vigentes

La fórmula magistral (FM) se define como el medicamento elaborado de forma individualizada para un paciente concreto, a petición de un profesional prescriptor. En la normativa española y peruana la definición coincide prácticamente: por ejemplo, la AEMPS (2023) la describe como “el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección”, y el Reglamento Peruano de Establecimientos Farmacéuticos (DS 014-2011-SA) usa expresiones idénticas para referirse al “preparado farmacéutico destinado a un paciente individualizado... en cumplimiento expreso de una prescripción facultativa detallada” (MINSA, 2025).

En el ámbito internacional, la Farmacopea de los EE.UU. (USP) aborda estas elaboraciones en sus capítulos generales <795> y <797> dedicados a preparación magistral (preparaciones magistrales) (USP, 2022). La Farmacopea Europea (y por ende la Real Farmacopea Es-

pañola) no incluye monografías propias de FM, pero sí obliga a que los principios activos empleados cumplan las monografías oficiales vigentes de la Farmacopea Europea (MINSA, 2025). En cambio, la Farmacopea Internacional de la OMS proporciona estándares globales para APIs y excipientes, delegando la regulación específica de preparaciones magistrales a los reglamentos locales de cada país (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2023).

Las normativas sanitarias establecen principios claros para estas elaboraciones. Se exige que los insumos (APIs y excipientes) cuenten con certificados de análisis que garanticen su conformidad con las especificaciones farmacopéicas. Por ejemplo, en España todo principio activo destinado a FM debe cumplir la monografía de Farmacopea Europea vigente, y en Perú se aplican requisitos análogos mediante la autoridad reguladora nacional. La preparación debe seguir procedimientos estandarizados (con instalaciones e higiene adecuadas) y bajo la supervisión del farmacéutico. Asimismo, debe garantizarse la estabilidad mediante estudios apropiados: la guía AEMPS señala la necesidad de realizar ensayos de estabilidad según criterios ICH para justificar la fecha de caducidad del producto fraccionado. El farmacéutico responsable lleva un registro riguroso de trazabilidad: se conservan los datos de fabricante (nombre, lote, origen) junto con órdenes de compra, facturas de transporte y certificados analíti-

cos originales, de modo que cada materia prima pueda ser identificada y auditada hasta su origen. Todo ello forma parte de un sistema de garantía de calidad completo (incluyendo Buenas Prácticas de Distribución y de Elaboración) para asegurar que la FM sea segura, efectiva y de la calidad requerida.

En cuanto a prescripción y dispensación, la reglamentación es muy precisa. Tanto en España como en Perú la FM debe elaborarse únicamente contra receta médica individualizada. El Real Decreto 175/2001 español señala que se trata de fórmulas destinadas a “cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada”, y el reglamento peruano DS 014-2011-SA añade expresamente que sólo pueden dispensarse en la farmacia que las prepara (MINSA, 2025). Además, está prohibido producirlas en serie o mantener stock: cada FM se elabora contra receta y se entrega al paciente en el mismo establecimiento que la solicitó (MINSA, 2025). En el rotulado final deben consignarse datos completos (denominación cuantitativa de principios activos, dosis, modo de uso, advertencias, fecha de elaboración y caducidad calculada) así como la identidad del químico farmacéutico y del prescriptor. La normativa exige incluir leyendas de seguridad (por ejemplo, “Uso interno”, “Manténgase alejado de los niños”) en las fórmulas magistrales correspondientes.

En Perú, la Dirección General de Medicamentos (DIGEMID) ha reforzado estas exigencias: mediante la Norma Técnica de Salud N°122-MINSA/DIGEMID (2016, mod. 2020) se establecen criterios detallados para las FM en oficinas especializadas y servicios de salud, con el objetivo de asegurar que los preparados “efectivos, seguros y de calidad” sean elaborados bajo condiciones controladas. En conjunto, el marco legal peruano (Ley 29459 y su Reglamento DS 014-2011-SA) incorpora las fórmulas magistrales dentro de las Buenas Prácticas de Dispensación y de Establecimientos Farmacéuticos, exigiendo certificación de farmacéuticos responsables y cumpliendo estándares similares a los europeos (Boletín Oficial del Estado, 2001).

La incorporación de la formulación magistral al sistema de salud requiere planificación y recursos específicos. Dado su carácter personalizado, suele prestarse en hospitales o farmacias especializadas conectadas con equipos clínicos que identifican la necesidad. En casos de escasez de medicamentos comerciales (desabastecimiento) la FM se plantea como una alternativa estratégica; en una publicación reciente se recomendó “impulsar el uso de la formulación magistral como alternativa ante el desabastecimiento” y extender esta práctica a nivel nacional (Esteban-Jiméne & Hernández-Rodríguez, 2025).

Estudios recientes destacan que la FM se emplea típicamente cuando “no existe un medicamento comercializado adecuado para el paciente”, lo que resalta su papel de último recurso terapéutico. Para su integración práctica se aboga por unidades dedicadas de formulación magistral (en hospitales o farmacias laboratorio), formación continua de los químicos farmacéuticos en técnicas avanzadas de formulación y coordinación regulatoria que facilite su uso (por ejemplo, reconociendo fórmulas magistrales en guías terapéuticas o planes de medicamentos). De este modo, la formulación magistral contribuye a la atención personalizada del paciente, asegurando continuidad terapéutica y adaptando los medicamentos a necesidades especiales bajo un estricto control normativo (Espáriz de la Cruz, 2025).

Antecedentes de investigaciones en formulación magistral

La formulación magistral (FM) se define como el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico o bajo su dirección, siguiendo la normativa de correcta elaboración y control de calidad (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2023). Esta práctica existe desde los orígenes de la farmacia y sigue siendo esencial donde los productos industriales estandarizados no cubren necesidades

específicas. En años recientes, diversas investigaciones han abordado aspectos técnicos y clínicos de la FM. Por ejemplo, Palacios Chalacan (2021) recopiló en un estudio bibliográfico los datos existentes sobre la estabilidad de fórmulas magistrales hospitalarias, concluyendo que sí hay información que garantiza la conservación de las propiedades originales de muchos preparados farmacéuticos (Palacios Chalacan, 2021). Simultáneamente, Vélez Ramos y Borja (2024) desarrollaron y validaron métodos analíticos para evaluar el periodo de validez de un jarabe magistral pediátrico (furosemida 5 mg/mL), enfatizando la necesidad de ajustar dosis para población pediátrica debido a la falta de presentaciones comerciales apropiadas (Vélez Ramos & Borja Espín, 2024).

Los estudios recientes han enfatizado varias líneas clave: desarrollo galénico innovador, estabilidad, biodisponibilidad, calidad e impacto clínico. En el desarrollo galénico, por ejemplo, se han introducido nuevas formas como trociscos (pastillas que se disuelven lentamente) para mejorar la administración oral prolongada (Colegio Oficial de Farmaceuticos de Valencia, 2025). También se han reformulado medicamentos existentes: un estudio reciente reportó el paso de gabapentina de suspensión a solución jarabe, con ventajas en uniformidad de dosis y estabilidad (mejor conservación físico-química por hasta 90 días en refrigeración). En cuanto a estabilidad, los hallazgos bibliográficos indican que, aunque históricamente

escasa, la información disponible es suficiente para diseñar estudios que justifiquen la conservación de las propiedades originales de las fórmulas magistrales (Palacios Chalacan, 2021).

La mejora de la biodisponibilidad también ha sido foco de investigación; por ejemplo, adaptando vehículos y excipientes se logra una mejor absorción y aceptabilidad en grupos vulnerables. En materia de calidad, la FM debe cumplir con regulaciones estrictas (por ejemplo, RD 175/2001 en España y normas MINSA en Perú) para garantizar eficacia y seguridad. Finalmente, el impacto clínico de la FM ha sido demostrado en estudios de casos: Baltas-Velasco et al. (2022) observaron que la elaboración hospitalaria de fórmulas magistrales para enfermedades raras dermatológicas se asoció a mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes tratados (Oro-Ayude, Batalla, Dávila-Pousa, González-Freire, & Flórez, 2022). En resumen, la investigación actual demuestra que la FM puede proporcionar soluciones personalizadas (dosis, formas farmacéuticas, excipientes) allí donde las opciones comerciales fallan, mejorando resultados terapéuticos y cumpliendo con criterios científicos de estabilidad y calidad.

En América Latina, la formulación magistral (FM) se ha consolidado como una práctica sanitaria con doble sustento: (i) marcos regulatorios que la habilitan bajo es-

tándares de calidad y trazabilidad y (ii) evidencia aplicada (tesis, reportes hospitalarios, guías técnicas y estudios de estabilidad) que documenta su utilidad cuando la oferta industrial no cubre necesidades terapéuticas específicas. En el caso de Perú, la FM se encuentra enmarcada por la Ley N.º 29459 (marco general de productos farmacéuticos) y por el Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos (DS 014-2011-SA), el cual establece que las fórmulas magistrales deben elaborarse contra receta, dispensarse exclusivamente en el establecimiento que la recibe, y prohíbe su elaboración masiva o mantenimiento en stock (MINSA, 2009). A nivel técnico-operativo, la NTS N.º 122-MINSA/DIGEMID regula la elaboración de preparados farmacéuticos (incluyendo fórmulas magistrales y preparados oficinales) y su finalidad explícita es contribuir a la disponibilidad de preparados “efectivos, seguros y de calidad”. Esta norma ha sido objeto de modificaciones y complementos ministeriales (por ejemplo, RM 273-2020 y la incorporación de fichas técnicas/estandarizados mediante RM 426-2020) que reflejan su actualización y operativización en el contexto nacional (MINSA, 2020).

En el plano de investigación aplicada peruana, varios trabajos académicos han caracterizado brechas y oportunidades. En Cusco, tesis registradas en ALICIA describen una baja prescripción médica y una oferta limitada

de farmacéuticos con capacidad instalada para FM, pese a una alta satisfacción del usuario con los preparados magistrales (por ejemplo, el estudio de Céspedes Tupayachi, 2023, sobre la situación y perspectivas en la ciudad del Cusco) (Céspedes Tupayachi, 2023). En la misma región, Ccalta Torreblanca (2023) evaluó la necesidad de implementar un área de farmacotecnia y propuso infraestructura y manual de fórmulas para el Hospital Alfredo Callo Rodríguez, evidenciando demanda clínica (médicos que requieren dosis no disponibles comercialmente) y aceptación por parte de pacientes (Céspedes Tupayachi, 2023).

Complementariamente, el perfil profesional del químico farmacéutico y el rol de la FM en evitar la “marginación terapéutica” de pacientes con necesidades especiales ha sido documentado en hospitales regionales, como en el Hospital Regional Docente Materno Infantil “El Carmen” (Huancayo), con análisis de prescripciones y prácticas de atención farmacéutica (Gabriel Perez & Quispe Noa, 2018). Este conjunto de antecedentes peruanos —con metodologías descriptivas, encuestas, análisis documental y revisión de prescripciones— aporta evidencia útil para justificar la FM como servicio clínico y como línea de investigación (calidad, estabilidad, acceso y pertinencia terapéutica) en el contexto nacional.

A nivel comparado, Chile, Brasil y Argentina ofrecen referencias normativas y técnicas que han alimenta-

do investigaciones y estandarización regional. En Chile, el Decreto 79 establece que los preparados farmacéuticos pueden elaborarse sólo en farmacias con recetario autorizado, y reportes técnicos de la Biblioteca del Congreso Nacional discuten elementos como el “periodo de validez asignado” para preparados magistrales y la articulación con enfoques de control de calidad (De la Paz Mellado & Lampert Grassi, 2023). En Brasil, ANVISA regula las Boas Práticas de Manipulação mediante la RDC 67/2007, que establece requisitos mínimos de instalaciones, control de materias primas, documentación, manipulación, fraccionamiento, conservación y dispensación.

Además, guías técnicas profesionales —por ejemplo, el Guia Magistral Hospitalar— incluyen recomendaciones operativas y criterios de estabilidad para formulaciones usadas en práctica hospitalaria (Asociación Nacional de Farmacéuticos Magistrales, 2021); y documentos oficiales de la farmacopea brasileña (p. ej., el Formulário de Fitoterápicos) incorporan orientaciones relevantes sobre almacenamiento y estabilidad de preparaciones aplicables a formulaciones magistrales. En Argentina, ANMAT ha publicado lineamientos de buenas prácticas para la elaboración de preparaciones farmacéuticas en farmacias oficinales, incluyendo criterios explícitos sobre la “fecha límite de uso” en preparados magistrales y restricciones asociadas a la receta y al tratamiento indicado. Finalmente, una referencia transversal valiosa para el entorno ibe-

roamericano es la Guía de Buenas Prácticas de Elaboración y Control de Calidad de Preparaciones Magistrales y Oficinales (RedEAMI), que busca armonizar criterios de calidad en múltiples países de la región (Red de autoridades en medicamentos de Iberoamérica, 2016).

En conjunto, estos antecedentes —tesis universitarias peruanas, guías iberoamericanas de buenas prácticas, y marcos regulatorios/guías técnicas de Chile, Brasil y Argentina— muestran que la FM en América Latina se investiga y se implementa principalmente para: (1) cubrir vacíos terapéuticos (pediatría, geriatría, enfermedades raras, necesidades de dosificación individualizada), (2) responder a desabastecimientos o falta de presentaciones adecuadas, y (3) fortalecer la calidad y seguridad mediante estudios de estabilidad, control de insumos, documentación y trazabilidad bajo estándares normativos nacionales e internacionales.

La investigación en formulación magistral es clave para fortalecer el rol del químico farmacéutico en el sistema de salud. Al documentar científicamente cómo la FM resuelve necesidades no cubiertas por la industria, se visibiliza la especialización técnica de este profesional. Como indica la autoridad reguladora española, el FM debe ser elaborado bajo supervisión del farmacéutico para garantizar calidad, seguridad y eficacia. Además, estudios como el de Perez y Quispe (2018) subrayan que el trabajo del

farmacéutico especializado en FM (práctica de atención farmacéutica) es fundamental para evitar la exclusión terapéutica de pacientes con necesidades especiales. Así pues, el avance del conocimiento –desde optimización de formulaciones hasta evaluaciones clínicas– legitima la figura del químico farmacéutico como experto en medicamentos individualizados, promoviendo su integración en planes sanitarios y su reconocimiento académico y profesional.

Capítulo 3

Metodología de la investigación

FORMULACIÓN MAGISTRAL FARMACÉUTICA.
Investigación teórico-metodológica para el diseño y estandarización de
preparaciones individualizadas

Tipo y enfoque de investigación

La presente investigación se clasifica como investigación aplicada, con un enfoque metodológico cualitativo y un diseño de tipo documental. Esto significa que el estudio está orientado a resolver un problema práctico específico –en este caso, optimizar la formulación magistral en la práctica farmacéutica– aprovechando conocimientos existentes, a diferencia de la investigación básica que busca expandir teorías sin aplicación inmediata. Al adoptar un enfoque cualitativo, no se persigue cuantificar variables ni probar hipótesis estadísticas; por el contrario, se busca comprender y argumentar a profundidad aspectos relacionados con la formulación magistral mediante la interpretación de fuentes textuales y científicas. En consonancia con este enfoque, el diseño documental implica que los datos provienen de la recolección y análisis de información ya existente en documentos (literatura académica, normativas, farmacopeas, etc.), sin generar datos experimentales nuevos (Cerdeja Gutiérrez, 2021; Escudero Sánchez & Cortez Suárez, 2018). En otras palabras, la investigación es de carácter no experimental, dado que no se manipulan deliberadamente variables ni se interviene directamente sobre un fenómeno, sino que se observa y analiza a través de la evidencia disponible (Hernández-Sampieri, 2018).

El fundamento de este estudio descansa en una revisión bibliográfica y documental exhaustiva, abarcando tanto fuentes científicas como reglamentarias. Se han consultado y examinado sistemáticamente normativas sanitarias vigentes, farmacopeas oficiales y literatura científica especializada en farmacotecnia, con el fin de reunir información sólida y pertinente al tema. Este proceso corresponde a la naturaleza de la investigación documental, la cual “implica buscar, obtener y examinar recursos con base en conocimientos previos, reuniéndolos cuidadosamente para que sean útiles en el estudio y ayuden a explicar los fenómenos que se examinan” (Cerdeza Gutiérrez, 2021). De acuerdo con Escudero y Cortez (2018), en este tipo de enfoque el análisis del material recopilado constituye el núcleo del proceso investigativo, de tal manera que la indagación comienza y termina en la interpretación de documentos preexistentes relevantes. Así, la validez de los hallazgos descansa en la calidad de las fuentes consultadas y en la rigurosidad con que éstas se sintetizan, más que en datos experimentales. Siguiendo este método, el investigador actúa como un analista que compila, evalúa y sintetiza la evidencia documental (p. ej., reportes científicos, lineamientos regulatorios, estudios previos) para construir un marco teórico y argumentativo coherente sobre la formulación magistral (Escudero & Cortez, 2018).

El propósito de adoptar un diseño cualitativo-documental es construir un marco metodológico y argu-

mentativo sólido que sirva de sustento a la formulación magistral en el ámbito farmacéutico. A diferencia de una investigación experimental, aquí no se interviene en laboratorio ni en campo, ni se modifican condiciones para medir efectos, sino que se integran conocimientos ya publicados para extraer conclusiones y directrices aplicables. En consecuencia, no se manipulan variables independientes ni dependientes, y no se realiza trabajo de campo o ensayos controlados, lo cual reafirma el carácter teórico y no experimental del estudio (Hernández-Sampieri & Mendoza, 2018). Esta estrategia permite profundizar en la comprensión del fenómeno de la formulación magistral apoyándose en la evidencia existente, evitando sesgos experimentales y enfatizando la validez externa al basarse en múltiples fuentes. Además, al no restringirse a un entorno experimental único, el estudio documental aporta una visión amplia y contextualizada del problema, integrando hallazgos de distintas investigaciones, normativas y referentes teóricos. El resultado esperado de este enfoque no es un dato numérico o experimental, sino una sistematización argumentativa y metodológica que oriente la praxis magistral con rigor científico.

Finalmente, es importante destacar la coherencia de este tipo y enfoque de investigación con los capítulos previos del libro. En capítulos anteriores se presentó una revisión de antecedentes exhaustiva sobre formulación magistral, incluyendo la compatibilidad y estabilidad de

los componentes farmacéuticos, así como el análisis del marco normativo aplicable (regulaciones nacionales e internacionales, farmacopeas, guías de buenas prácticas, etc.). Dichos contenidos previos fueron desarrollados mediante el mismo enfoque cualitativo y diseño documental, sirviendo como base para la construcción del presente capítulo metodológico. La exploración de la literatura científica, los informes regulatorios y las experiencias documentadas en formulación magistral en esos capítulos proporcionó los cimientos teóricos y la evidencia secundaria necesaria. Sobre esa base, el apartado 3.1 consolida el marco metodológico de la investigación, explicitando que todo el trabajo se ha realizado mediante análisis crítico de fuentes y síntesis argumentativa, sin incursión en la experimentación directa. Esto garantiza la unidad metodológica de la obra: el tipo de investigación declarado (aplicada, cualitativa y documental) se refleja tanto en la revisión de la información presentada anteriormente como en la forma en que se articulan las conclusiones y recomendaciones para la formulación magistral en capítulos posteriores.

Diseño metodológico

La presente investigación adoptó un diseño metodológico documental, de enfoque cualitativo y alcance aplicado, sin intervención experimental directa. Esto signifi-

ca que el estudio se basó en la recolección y análisis de fuentes documentales (datos secundarios) como literatura científica, documentos técnicos y normativos, en lugar de experimentación de laboratorio o trabajo de campo. En términos de metodología cualitativa, la investigación documental se enfoca en seleccionar, revisar críticamente y sintetizar información proveniente de diversos documentos (artículos, libros, informes, normativas, etc.), con el fin de comprender en profundidad el fenómeno de interés (Reyes-Ruiz, 2020). Este tipo de diseño es consistente con una investigación aplicada, ya que busca generar conocimiento con aplicación práctica directa para resolver problemas o mejorar procesos en el campo de la farmacotecnia (Lozada, 2014). Al no involucrar manipulación de variables ni sujetos experimentales, el estudio se enmarca totalmente en un enfoque observacional y no experimental, apoyado en datos existentes. Esto garantiza, además, que el proceso respete principios éticos (al no requerir intervención en sujetos) y se centre en la integración de evidencia disponible relevante para la práctica farmacéutica.

En consonancia con lo anterior, el método específico empleado fue el de revisión de la literatura, de tipo integrativo. Una revisión integrativa es una modalidad de investigación documental ampliamente utilizada en ciencias de la salud para sintetizar hallazgos de estudios con metodologías diversas, combinando fuentes teóricas y empíricas, con el objetivo de proponer nuevas perspec-

tivas o modelos teóricos sobre un problema dado. Se optó por una revisión integrativa estructurada debido a la naturaleza del tema de estudio, que abarca distintas dimensiones de la farmacotecnia y conocimientos dispersos en múltiples fuentes. Este enfoque permitió combinar perspectivas y resultados heterogéneos en lugar de limitarse a compendiar todos los trabajos publicados sobre un aspecto muy específico, como ocurriría en una revisión sistemática estricta (Snyder, 2019). En otras palabras, la revisión integrativa ofreció la flexibilidad metodológica necesaria para abordar un tema amplio y multidisciplinario, manteniendo a la vez un nivel de rigor académico elevado. La elección de este diseño queda justificada por la necesidad de obtener una visión panorámica y a la vez crítica del estado del arte en farmacotecnia, integrando evidencia científica, lineamientos técnicos y marco regulatorio, algo que difícilmente podría lograrse mediante un solo estudio experimental. Tal como señala Snyder (2019), las revisiones de literatura requieren seguir una metodología sistematizada para garantizar su exhaustividad y confiabilidad, evitando la falta de rigor de las revisiones narrativas tradicionales. En suma, la revisión integrativa estructurada permitió obtener una síntesis bien fundamentada y útil para la práctica, cumpliendo con estándares metodológicos contemporáneos en investigación cualitativa aplicada (Snyder, 2019).

Estrategias de búsqueda: Para llevar a cabo la recopilación documental se diseñó una estrategia de búsqueda exhaustiva y estructurada de información. En primer lugar, se definieron las preguntas de investigación y términos clave pertinentes al tema (relacionados con tecnologías farmacéuticas, formulación, normativas específicas, etc.). Con base en ello, se realizaron búsquedas sistemáticas en múltiples bases de datos científicas internacionales: por ejemplo, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO, entre otras. Se utilizaron combinaciones de palabras clave en español e inglés, junto con operadores booleanos (AND, OR) y filtros apropiados (por año de publicación, idioma, tipo de estudio), para asegurar la obtención de literatura relevante y actual. Adicionalmente, se consultaron fuentes especializadas de información técnica y normativa clave en farmacotecnia.

En particular, se revisaron farmacopeas oficiales (p. ej., Farmacopea de los Estados Unidos USP, Farmacopea Europea, farmacopeas internacionales y nacionales vigentes) en busca de monografías, especificaciones y procedimientos estandarizados pertinentes. También se incluyeron la normativa sanitaria y legislación farmacéutica aplicable –tanto a nivel internacional (guías ICH, directrices de OMS y OPS, regulaciones de FDA/EMA) como nacional (leyes, reglamentos y guías técnicas del Ministerio de Salud u organismos reguladores locales)– para incorporar el marco legal y de buenas prácticas vigente.

Por último, dentro de la literatura académica consultada se incluyeron libros de texto especializados, tesis de posgrado y artículos científicos (estudios experimentales previos, revisiones, reportes técnicos) que aportaran antecedentes teóricos o evidencia experimental relacionada con los objetivos del estudio. Todas las fuentes identificadas fueron gestionadas con ayuda de un gestor bibliográfico, registrando los datos completos de cada referencia y facilitando la posterior evaluación de duplicados.

Criterios de inclusión y exclusión: Desde el inicio se establecieron criterios claros para la selección de fuentes documentales, con el fin de delimitar el alcance de la revisión y asegurar la calidad de la información recopilada (Snyder, 2019). Como criterios de inclusión, se consideraron aquellas fuentes que: (a) estuvieran directamente relacionadas con la temática central del libro (farmacotecnia y áreas afines, según los objetivos planteados), (b) provinieran de publicaciones confiables y de calidad –por ejemplo, artículos en revistas indexadas con comité editorial, documentos oficiales de organismos reconocidos, estándares de farmacopea, guías metodológicas o técnicas validadas–, y (c) preferentemente publicadas en años recientes (priorizando literatura de los últimos ~10 años, es decir desde aproximadamente 2014 en adelante, salvo documentos clásicos o normativas fundamentales que fueran necesarias independientemente de su fecha). Asimismo, se incluyeron tanto fuentes en español como en

inglés (e incluso en otros idiomas, de ser muy relevantes y disponibles) para asegurar una perspectiva amplia internacional y local. En cuanto a los criterios de exclusión, se descartaron aquellas fuentes que no cumplían con niveles adecuados de rigor o pertinencia: por ejemplo, estudios con información desactualizada u obsoleta que hubiera sido superada por evidencia más reciente; documentos de dudosa procedencia o sin respaldo científico/técnico (fuentes no peer-reviewed, opiniones no fundamentadas, páginas web sin acreditación institucional); y literatura tangencial que, aunque relacionada con el contexto farmacéutico, no aportaba datos concretos al problema de estudio.

También se excluyeron duplicados de información –cuando varios documentos presentaban datos esencialmente equivalentes, se optó por la fuente original o más completa– y se evitó sesgar la revisión incluyendo únicamente resultados positivos, buscando en cambio un equilibrio de hallazgos que permitiera una visión crítica. Estos criterios de selección y exclusión fueron aplicados de forma consistente durante el cribado de títulos/resúmenes y la lectura a texto completo de las fuentes preseleccionadas, siguiendo prácticas recomendadas en revisiones integrativas y sistemáticas para aumentar la validez de los resultados.

Proceso de análisis y organización de la información: Una vez recopilado el corpus documental definitivo, se procedió a un análisis cualitativo y organización temática de la información obtenida. En primer lugar, para cada fuente incluida se elaboró una ficha de extracción de datos, en la cual se registraron los elementos relevantes: referencia bibliográfica, tipo de documento (ej. estudio experimental, revisión, guía técnica, disposición legal), objetivos o preguntas abordadas, metodología (si aplicaba), y hallazgos o contribuciones principales pertinentes a nuestra investigación. Estas fichas –organizadas en forma de matrices comparativas o tablas resumen– facilitaron la revisión cruzada de las fuentes, permitiendo identificar convergencias, discrepancias y vacíos de información entre distintos autores. Seguidamente, se llevó a cabo un proceso de categorización: los datos extraídos fueron ordenados por temas o categorías clave emergentes, de acuerdo con las dimensiones del fenómeno estudiado que se definieron en la etapa de diseño (por ejemplo, categorías como: desarrollo de formulaciones, control de calidad, normativa regulatoria, aplicaciones clínicas, etc., según correspondiera al contenido del libro).

Para este fin se empleó una síntesis temática apoyada en técnicas de análisis de contenido cualitativo, donde se codificaron conceptos y se agruparon las evidencias por similitud temática. Este procedimiento permitió integrar la información de múltiples fuentes de manera coheren-

te: por ejemplo, consolidando bajo una misma categoría los resultados de diferentes estudios que apuntaban a un mismo aspecto teórico-práctico de la farmacotecnia. A lo largo del análisis, se mantuvo una perspectiva crítica, evaluando la solidez y calidad de la evidencia de cada fuente (p. ej., considerando el diseño de estudio, tamaño muestral o autoridad del documento técnico) para ponderar adecuadamente su contribución.

Finalmente, la información organizada en categorías fue redactada de forma narrativa y analítica en los capítulos correspondientes del libro, exponiendo en texto continuo los hallazgos y discusiones clave derivados de la revisión. Se procuró que la redacción resultante articulara las distintas fuentes de forma integrada y cohesiva, de modo que el lector pudiera apreciar un panorama completo y actualizado del tema, en lugar de una simple sumatoria de referencias aisladas. Cabe destacar que una revisión bibliográfica integrativa, bien conducida bajo estos parámetros, constituye en sí misma un ejercicio de investigación publicable que genera nuevo conocimiento a partir de la síntesis (Esquirol-Caussa, Sanchez-Aldeguer, & Santamaria, 2017). En efecto, los resultados de este proceso reflejan no solo la recopilación de datos existentes, sino también su reinterpretación y análisis crítico, alineándose con el enfoque metodológico declarado desde los capítulos anteriores del libro.

Objeto de estudio y unidades de análisis

Objeto de estudio

El objeto de estudio de la presente investigación es el conjunto de fundamentos técnico–científicos y regulatorios que sustentan la formulación magistral (FM) y que permiten construir un marco metodológico aplicado para su elaboración, control de calidad, aseguramiento de estabilidad y dispensación segura. En términos operativos, el objeto se concreta en la identificación, comparación y síntesis de criterios provenientes de: (i) farmacopeas y estándares farmacopéicos aplicables; (ii) normativa sanitaria vigente (nacional e internacional); y (iii) literatura científica especializada (compatibilidad fármaco–excipiente, estabilidad, BUD/fecha de caducidad, control analítico, riesgo microbiológico, trazabilidad, etc.).

Dado el enfoque documental y cualitativo, el fenómeno no se estudia mediante mediciones experimentales, sino mediante análisis documental: los documentos se consideran “datos” y se interpretan para extraer reglas, recomendaciones, criterios y convergencias entre fuentes. Este planteamiento se alinea con la investigación cualitativa basada en documentos, en la que el documento funciona como fuente sistemática para comprender prácticas, procedimientos y decisiones técnicas (Bowen, 2009).

Unidades de análisis

En investigación documental, la “unidad de análisis” se define por qué se analiza (el “qué” puede ser un documento, una sección del documento o un fragmento con significado técnico) (Bowen, 2009).

- a. Unidad de análisis primaria (macro-unidad): en el documento se considera como unidades primarias los siguientes tipos documentales:
 - Documentos normativos y regulatorios
 - Leyes, reglamentos, normas técnicas, guías de autoridad sanitaria, directrices de buenas prácticas, etc.
 - Farmacopeas y textos farmacopéicos
 - Capítulos generales, monografías, estándares de calidad, procedimientos y requisitos aplicables a FM (incluyendo requisitos para sustancias y excipientes).
 - Literatura científica y técnica
 - Artículos originales, revisiones, reportes técnicos, tesis y manuales especializados pertinentes a estabilidad, compatibilidad, formas farmacéuticas, control de calidad, y gestión del riesgo en FM.

- Unidad de análisis secundaria (micro-unidad): segmento textual con significado técnico. Dentro de cada documento se analizan como micro-unidades:
- Definiciones normativas (p. ej., “fórmula magistral”, “preparado oficial”, “dispensación”, “trazabilidad”).
- Requisitos y criterios prescriptivos (deber/obligación/prohibición): rotulado, condiciones de preparación, exigencias de materia prima, registros, validaciones, etc.
- Recomendaciones técnicas: métodos analíticos sugeridos, condiciones de estabilidad, conservación, envase, compatibilidad, límites de uso (BUD), controles microbiológicos.
- Procedimientos: pasos de elaboración, control, liberación y documentación.
- Resultados y conclusiones (en artículos/tesis): hallazgos sobre estabilidad, calidad, desempeño y seguridad.

Esta segmentación es consistente con el análisis de contenido como técnica sistemática de tratamiento de mensajes/textos, donde se establecen unidades y categorías para codificar y sintetizar información de manera objetiva (Bardin, 2002).

Categorías analíticas para la codificación (ejes del análisis)

Para ordenar la evidencia y asegurar comparabilidad entre fuentes, las micro-unidades se codifican en categorías temáticas previamente definidas (con posibilidad de categorías emergentes). Como categorías base se emplean:

- a. Marco normativo y alcance de FM: definiciones, ámbito de aplicación, responsabilidades profesionales.
- b. Selección racional de componentes: criterios de selección de fármaco/excipientes, riesgos de incompatibilidad.
- c. Compatibilidad fármaco–excipiente: mecanismos, evidencias, técnicas de evaluación.
- d. Estabilidad farmacéutica: factores críticos, rutas de degradación, BUD/fecha de caducidad, condiciones de almacenamiento y envase.
- e. Control de calidad: controles mínimos por forma farmacéutica (físicoquímicos, microbiológicos cuando aplique), métodos analíticos.
- f. Trazabilidad y documentación: registros, rotulado, gestión de lotes, control de insumos, reproducibilidad.

- g. Gestión del riesgo y seguridad del paciente: alertas, errores de medicación prevenibles, poblaciones especiales (pediatría/geriatría), estandarización de procesos.

Estas categorías permiten realizar una síntesis aplicada: de cada categoría se derivan criterios operativos y lineamientos metodológicos para la práctica magistral, articulando normativas con evidencia científica.

Delimitación del análisis

- Delimitación temática: FM no estéril y, cuando aplique, estéril, priorizando aspectos transversales (compatibilidad, estabilidad, control, trazabilidad) y su traslación a la práctica.
- Delimitación temporal del corpus: se priorizan fuentes recientes (idealmente 2018–actualidad) para literatura científica, manteniendo documentos normativos/farmacopéicos vigentes aunque su publicación original sea anterior.
- Delimitación contextual: énfasis en aplicabilidad al contexto peruano, sin excluir estándares internacionales que condicionan calidad y buenas prácticas.

Producto metodológico derivado

A partir del objeto de estudio y las unidades analizadas, el resultado de esta sección metodológica se concreta en:

- una matriz de extracción (fuente–categoría–criterio–evidencia–aplicabilidad),
- una síntesis temática por categorías, y
- un conjunto de criterios metodológicos verificables (checklists y lineamientos) para la formulación magistral, coherentes con farmacopeas, normas vigentes y evidencia científica.

Criterios de validación teórica–metodológica

En una investigación documental de enfoque cualitativo aplicado (sin experimentación directa), la validación teórica–metodológica se refiere al conjunto de estrategias empleadas para asegurar que tanto el fundamento conceptual como el procedimiento investigativo cumplen con estándares científicos de calidad. Dado que en este tipo de estudio los datos provienen de la literatura y no de experimentos, resulta crucial demostrar que el marco teórico es sólido y coherente, y que la metodología de revisión y síntesis de la información es rigurosa y trans-

parente. Esto aporta legitimidad académica al trabajo, un requisito esencial para publicaciones reconocidas (p. ej., las indexadas por RENACYT) y para la confianza de la comunidad científica en los hallazgos (Venegas-Mejía, Esquivel-Grados, Gonzales-Benites, & Altamirano-Julca, 2025). En otras palabras, la validación teórica–metodológica busca garantizar que el conocimiento generado es confiable, consistente y significativo, a pesar de no haberse obtenido mediante experimentación directa.

Validación teórica. La validación teórica se enfoca en la solidez y consistencia internas de los conceptos y teorías que sustentan la investigación. Implica verificar que el marco teórico utilizado es pertinente, lógico y suficiente para abordar la pregunta de investigación. En la práctica, esto significa asegurar que las definiciones y constructos clave estén claramente delimitados y apoyados por la literatura existente, evitando contradicciones o lagunas conceptuales. Un marco teórico bien validado demuestra coherencia – es decir, alineación entre los conceptos manejados y la evidencia documental – y suficiencia conceptual, de modo que abarca los aspectos relevantes del fenómeno estudiado sin omisiones importantes. Por ejemplo, si la investigación aborda un problema farmacotécnico, la validación teórica requerirá constatar que se han integrado las teorías y estudios previos más reconocidos sobre el tema, garantizando que las conclusiones propuestas están respaldadas por conocimientos

aceptados en la disciplina. Esta validación también puede implicar contrastar el esquema teórico con expertos en la materia, quienes evalúan si los supuestos y categorías manejados son adecuados y completos. La ausencia de una validación teórica adecuada puede conducir a “confusión conceptual”, lo cual a su vez entorpece el desarrollo metodológico y la interpretación de resultados (Samaja, 2004). En este estudio, para reforzar la validez teórica se realizó una revisión exhaustiva de literatura hasta lograr una saturación teórica — es decir, se continuó incorporando fuentes documentales hasta comprobar que ya no emergían nuevos conceptos o ideas relevantes, señal de que el cuerpo teórico era ya suficientemente completo y robusto (Ortega-Bastidas, 2020).

Además, se sometieron los constructos principales a juicio de expertos en farmacotecnia, asegurando mediante su retroalimentación que la terminología y los enfoques conceptuales empleados resultaran pertinentes y abarcadores. El grado de concordancia entre expertos sobre la relevancia de los conceptos se cuantificó con coeficientes establecidos de validez de contenido, como V de Aiken y CVR de Lawshe, obteniendo evidencias numéricas sobre la suficiencia y claridad del marco teórico (Aiken, 1985; Lawshe, 1975).

Validación metodológica. Complementariamente, la validación metodológica se refiere al rigor y la adecuación

del diseño y los procedimientos utilizados para llevar a cabo la investigación. En una investigación documental cualitativa, esto implica demostrar que el proceso de búsqueda, selección, extracción y síntesis de la información se realizó de forma sistemática, rigurosa y reproducible. La metodología debe ser la apropiada para responder a los objetivos planteados, y su correcta aplicación garantiza que los hallazgos no sean producto del azar ni de sesgos del investigador, sino del seguimiento fiel de un plan científico. En este estudio se enfatizó la transparencia metodológica: se definieron con claridad los criterios de inclusión y exclusión de fuentes documentales, las bases de datos consultadas, las palabras clave y estrategias de búsqueda, y se documentaron en detalle todos los pasos de la revisión.

Esta documentación forma parte del rastro de auditoría (audit trail), un registro detallado de las decisiones metodológicas y del flujo de la investigación que permite a otros evaluar la consistencia del proceso seguido. Mantener un rastro de auditoría contribuye directamente a la dependabilidad o confiabilidad del estudio, puesto que otro investigador podría, en teoría, reproducir el procedimiento y obtener resultados comparables (Johnson, Adkins, & Chauvin, 2020). Asimismo, para fortalecer la confirmabilidad, se procuró que los resultados emergieran de los datos recolectados (literatura revisada) más que de las percepciones subjetivas del autor; para ello se implemen-

tó la reflexividad del investigador durante todo el proceso – llevando un registro de reflexiones personales, supuestos y posibles influencias sobre la interpretación – y se utilizaron técnicas de triangulación.

En particular, la triangulación de fuentes permitió contrastar la información obtenida de distintos autores, tipos de documentos y contextos, con el fin de corroborar que las conclusiones no dependieran de una sola fuente sesgada sino que fuesen consistentes a través de múltiples evidencias documentales. Esta estrategia incrementa la credibilidad de los hallazgos al reducir sesgos y confirmar que se sostienen bajo diversas perspectivas (Amin, y otros, 2020). Del mismo modo, se utilizaron fichas de extracción de datos estandarizadas para cada documento analizado, en las cuales se registraron de manera homogénea los datos relevantes (p. ej., objetivos del estudio fuente, métodos, hallazgos principales, conclusiones y observaciones de calidad). El uso de estas fichas sistemáticas asegura una síntesis ordenada y completa de la información, facilita la comparación entre fuentes y sirve como evidencia tangible del trabajo de análisis realizado, lo que refuerza tanto la confirmabilidad (cualquier revisor puede verificar qué datos se extrajeron de dónde) como la dependabilidad del proceso.

Como parte de la validación metodológica, también se incluyeron criterios clásicos de calidad en investiga-

ción cualitativa propuestos por Lincoln & Guba, (1985) – y ampliamente aceptados con actualizaciones menores hasta la fecha – conocidos como criterios de confiabilidad o “trustworthiness”. Estos criterios son cuatro: credibilidad, transferibilidad, dependabilidad y confirmabilidad. La credibilidad se refiere al grado en que los hallazgos son fidedignos y reflejan de forma veraz la realidad del fenómeno estudiado; en otras palabras, indica qué tan “creíbles” o verosímiles resultan las conclusiones para expertos y lectores informados, e incluso si fueran contrastadas con informantes reales, estos las reconocerían como verdaderas (Lincoln & Guba, 1985; Venegas-Mejía et al., 2025). Para lograr credibilidad en investigaciones cualitativas se recomiendan técnicas como la triangulación ya mencionada, la comprobación por miembros (member checking, en estudios con participantes humanos) o, en contexto documental, la revisión por pares y expertos de las interpretaciones realizadas.

La transferibilidad alude a la posibilidad de extrapolar o aplicar los hallazgos en otros contextos similares; dado que la generalización estadística no es el objetivo primario en cualitativo, la transferibilidad se asegura proporcionando descripciones densas y detalladas del contexto y los procedimientos, de modo que los lectores puedan juzgar si los resultados serían aplicables a situaciones análogas (Lincoln & Guba, 1985). En este trabajo, se ha descrito minuciosamente el ámbito farmacotécnico

y las características de las fuentes analizadas para facilitar dicha evaluación.

La dependabilidad (también llamada consistencia, auditabilidad o confiabilidad cualitativa) se refiere a la estabilidad del proceso de investigación en el tiempo: un estudio es dependable si sus procesos fueron llevados con rigor y, ante condiciones semejantes, podrían repetirse obteniendo resultados comparables (Johnson et al., 2020). Para evidenciar la dependabilidad se aporta el rastro de auditoría ya descrito, y se deja constancia de todas las decisiones metodológicas, cambios o adaptaciones ocurridas durante la revisión de la literatura, de forma que un evaluador externo pueda auditar la coherencia interna del estudio. Finalmente, la confirmabilidad representa el grado en que los hallazgos están respaldados por los datos obtenidos y no por sesgos, motivaciones o intereses del investigador.

Un resultado confirmable es esencialmente neutro, en el sentido de que otras personas examinando el mismo material llegarían a conclusiones similares. Las estrategias para asegurar confirmabilidad incluyen la triangulación, la reflexividad del investigador y la existencia de materiales auditables (notas de campo, fichas de datos, matrices de análisis) que muestren cómo se llegó de las fuentes originales a las conclusiones finales (Lincoln & Guba, 1985; Amin et al., 2020). En este estudio se han in-

corporado estos criterios de calidad cualitativa de manera integral: por ejemplo, se buscó maximizar la credibilidad triangulando información y sometiendo los hallazgos a consideración de colegas; se favoreció la transferibilidad describiendo el contexto de forma detallada y discutiendo la posible aplicación de los resultados en otras áreas de la farmacia; se aseguró la dependabilidad mediante un método documentado y consistente; y se promovió la confirmabilidad almacenando las evidencias documentales y justificando cada interpretación con apoyo en la literatura.

Cabe mencionar que actualizaciones recientes en la literatura metodológica cualitativa complementan los criterios clásicos con nociones adicionales, tales como la autenticidad y la reflexividad. La autenticidad, introducida por autores posteriores a Lincoln y Guba, se refiere a que la investigación represente de forma justa y equilibrada las múltiples realidades de los sujetos o datos estudiados, fomentando una comprensión amplia y empática del fenómeno (Guba & Lincoln, 1989, cit. en Amin et al., 2020). Si bien en un estudio documental no hay participantes humanos directos, se procuró la autenticidad incluyendo diversas perspectivas teóricas y hallazgos conflictivos o convergentes de la literatura, para ofrecer un panorama completo y honesto del tema. Por otro lado, la reflexividad – ya señalada – ha adquirido un rol central en las pautas modernas de rigor cualitativo, reconociéndose

que el investigador debe explicitar sus posicionamientos teóricos y monitorear continuamente cómo estos pueden influir en el proceso (Aref, Witry, Olufemi-Yusuf, & Guirguis, 2021).

Estudios recientes en ciencias de la salud subrayan que la falta de reporte de elementos como la reflexividad o las técnicas de trustworthiness disminuye la calidad percibida de la investigación cualitativa publicada (Aref et al., 2021). Por ello, se ha dado especial atención a documentar en este capítulo los esfuerzos de validación teórica y metodológica emprendidos.

La validación teórico–metodológica en este trabajo ha consistido en: (a) robustecer el andamiaje conceptual para que sea coherente y suficiente (validación teórica), y (b) aplicar un método de revisión documental estricto y transparente, alineado con estándares internacionales de rigor cualitativo (validación metodológica). El cumplimiento de ambos aspectos queda evidenciado a través de los criterios de calidad discutidos – credibilidad, transferibilidad, dependabilidad, confirmabilidad – y mediante la adopción de estrategias concretas como triangulación de fuentes, auditoría del proceso, estandarización en la extracción de datos, revisión experta del contenido y análisis de saturación teórica. Todo ello permite afirmar que el estudio alcanza un nivel de rigurosidad científica acorde con lo exigido por la comunidad académica en ciencias

farmacéuticas y de la salud (Johnson et al., 2020; Valencia-Contrera, M. A., 2022). De esta manera, se refuerza la legitimidad de los hallazgos y se garantiza que las conclusiones presentadas están respaldadas por un proceso investigativo confiable, cumpliendo con los estándares de calidad reconocidos en la disciplina y agregando valor al conocimiento farmacotécnico desde una perspectiva cualitativa.

Procedimiento de análisis y sistematización

En esta investigación documental de tipo cualitativo se siguió un procedimiento sistemático compuesto por varias etapas secuenciales, con el fin de analizar y sistematizar la información de manera rigurosa. A continuación, se describen paso a paso dichas etapas –desde la búsqueda de fuentes hasta la síntesis y validación de hallazgos– proponiendo un esquema metodológico replicable para futuros estudios sobre formulación magistral. Este procedimiento hace uso de matrices de datos, fichas de extracción y técnicas de análisis cualitativo (análisis de contenido, análisis temático, etc.), sirviendo como guía metodológica estandarizada para químicos farmacéuticos investigadores.

Paso 1. Búsqueda de fuentes: Se inició filtrando e identificando palabras clave relevantes al tema de inves-

tigación en múltiples bases de datos científicas (ej. PubMed, SciELO, Web of Science), incluidas fuentes especializadas en ciencias de la salud y farmacia. Esta búsqueda exhaustiva combinó términos relativos a la formulación magistral con operadores booleanos, abarcando literatura publicada desde 2018 en adelante. Como resultado, se recuperó un amplio corpus de documentos (artículos científicos, guías, tesis, informes técnicos, etc.). Cabe destacar que, gracias a las herramientas actuales, la investigación documental suele realizarse en entornos digitales en línea (Arias-Odón, 2023), lo cual facilitó el acceso a fuentes actualizadas. Se procuró incluir tanto estudios empíricos como revisiones previas sobre formulación magistral, para obtener una visión amplia del estado del conocimiento.

Paso 2. Tamizaje (selección) de fuentes: Dado el gran volumen de resultados iniciales, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión explícitos para tamizar las fuentes relevantes. Esto implicó descartar duplicados, estudios irrelevantes o de baja calidad, y conservar únicamente documentos directamente relacionados con el tema y objetivos de la investigación. Entre los criterios de selección se consideraron, por ejemplo: el tipo de documento (priorizando artículos indexados y literatura académica), la fecha de publicación (fuentes 2018-2024), el idioma (principalmente español e inglés), la pertinencia temática, y en algunos casos el impacto o número de citas.

Se realizó una lectura preliminar de títulos y resúmenes para filtrar aquellos trabajos que aportaban información valiosa y pertinente, eliminando los que no cumplían los criterios definidos (Marcelino Aranda, Martínez Cuevas, & Camacho Vera, 2024). De esta manera, el conjunto de documentos se redujo a un núcleo manejable de fuentes de alta relevancia para la formulación magistral.

Paso 3. Lectura crítica de la literatura: Los documentos seleccionados fueron sometidos a una lectura crítica en profundidad, evaluando su contenido, metodología y aportes. Este paso supuso un análisis cuidadoso de cada fuente para comprender sus resultados en contexto y valorar su calidad. Se emplearon pautas de lectura crítica propias de las ciencias de la salud (por ejemplo, guías CASPe adaptadas al tipo de estudio) para identificar sesgos, limitaciones o fortalezas en cada trabajo. La lectura crítica permitió determinar la confiabilidad de los datos presentados por cada autor y su relevancia para nuestros objetivos. Además, sirvió para comenzar a identificar conceptos clave, ideas centrales y hallazgos recurrentes en la literatura. Durante esta fase se tomaron notas y se subrayaron fragmentos importantes, sentando las bases para la extracción y codificación subsiguientes. Esta evaluación cualitativa preliminar garantizó que solo la evidencia más pertinente y de calidad informara la síntesis final (Hernández-Sampieri & Mendoza, 2018).

Paso 4. Extracción de datos: Tras la lectura crítica, se procedió a extraer sistemáticamente la información relevante de cada documento. Para ello se diseñaron fichas de extracción de datos estandarizadas (matrices en Excel), donde se registraron los elementos clave de cada fuente. Cada ficha incluyó campos como: datos bibliográficos (título, autores, año, revista), tipo de estudio o documento, objetivos, metodología empleada, resultados principales, conclusiones y recomendaciones del autor, entre otros. Esta matriz de extracción permitió organizar y visualizar comparativamente los contenidos de todos los documentos incluidos. Además, se añadieron casillas para observaciones o valoraciones críticas de los investigadores sobre cada fuente. La extracción estructurada de datos asegura la rastreabilidad de la información, facilitando posteriormente el análisis cruzado de fuentes. Siguiendo buenas prácticas de revisiones integrativas en salud, la extracción fue realizada de forma independiente por dos investigadores, quienes luego compararon sus registros para verificar la exactitud y exhaustividad de los datos recopilados (Manterola, Rivadeneira, Delgado, Sotelo, & Otzan, 2023). Cualquier discrepancia en esta fase se resolvió por consenso, reforzando la confiabilidad de la base de datos construida.

Paso 5. Codificación cualitativa: Con la información ya extraída, se emprendió un proceso de codificación cua-

litativa para descomponer y etiquetar los datos de manera significativa. Utilizando técnicas de análisis de contenido convencional, se asignaron códigos o etiquetas a las unidades de información (frases, ideas o hallazgos) relevantes en cada documento. La codificación fue en gran medida inductiva, permitiendo que los códigos emergieran de los datos más que de categorías preconcebidas, tal como se recomienda en enfoques cualitativos reflexivos (Braun & Clarke, 2021). Para gestionar este proceso se empleó una combinación de métodos manuales y apoyo de software especializado (p. ej., Atlas.ti), garantizando una trazabilidad rigurosa de cada código hasta su fuente original. Según los lineamientos de Miles, Huberman & Saldaña (2019), se elaboró un diccionario de códigos donde se definieron claramente cada categoría inicial y se registraron ejemplos ilustrativos. Esta fase permitió fragmentar el contenido complejo de las fuentes en elementos manejables y comparables. El procedimiento seguido se alinea con lo propuesto por Morgan, (2022), quien sugiere usar análisis temático reflexivo al trabajar con textos preexistentes. En efecto, la codificación sirvió como puente entre los datos brutos y las interpretaciones más abstractas, sentando las bases para la categorización temática.

Paso 6. Categorización temática: Una vez codificados los datos, se procedió a agrupar los códigos afines en categorías o temas centrales. Este análisis temático permitió identificar patrones recurrentes y tendencias emergentes

en la literatura sobre formulación magistral. Por ejemplo, códigos relacionados con desafíos tecnológicos se agruparon bajo la categoría “Tecnologías en formulación magistral”, mientras que otros sobre marco normativo conformaron el tema “Regulación y normativas”. La categorización se llevó a cabo de manera iterativa: los investigadores revisaron y refinaron continuamente las agrupaciones hasta lograr que cada categoría temática fuera coherente internamente (códigos del mismo tema bien relacionados entre sí) y externamente diferenciada de otras categorías. Este proceso es equivalente a establecer “clases con características similares” para facilitar el manejo de la información (Marcelino Aranda et al., 2024). Se tuvieron presentes los objetivos del estudio para orientar la clasificación y asegurar que las categorías resultantes respondieran a las preguntas de investigación planteadas. Además, se aplicó el criterio de saturación teórica: la incorporación de nuevas fuentes cesó cuando los datos dejaron de aportar temas adicionales, consolidándose así un conjunto robusto de categorías pertinentes. El resultado de esta etapa fue un esquema temático de la información, con varias categorías principales y subcategorías, que en conjunto explican de forma estructurada el fenómeno estudiado.

Paso 7. Síntesis e integración de resultados: Con las categorías temáticas definidas, se realizó la síntesis integradora de los hallazgos. Este paso implicó interpretar la

información de manera global, articulando las evidencias de las distintas fuentes en un discurso coherente y novedoso. Se compararon las semejanzas y diferencias entre las posturas e ideas de los distintos autores sobre cada tema. Para ello fue útil considerar el contexto de cada fuente, su temporalidad (cómo ha evolucionado el conocimiento a través del tiempo) y la formación/disciplina del autor, ya que estos factores pueden influir en la perspectiva expresada. La síntesis consistió en tejer las contribuciones individuales en torno a cada categoría temática, destacando puntos de convergencia (consensos) y divergencia (hallazgos contradictorios o vacíos de conocimiento). Se elaboraron matrices de síntesis para cada tema, donde por filas se listaron las fuentes y por columnas los aspectos clave, lo que permitió visualizar la contribución de cada estudio a cada subtema. A partir de estas matrices se redactó una narrativa integrativa: por ejemplo, al sintetizar la categoría “Eficacia de formulaciones magistrales en X patología”, se contrastaron los resultados de diferentes estudios, identificando tendencias comunes y explicando discrepancias en función del diseño de cada investigación. Se priorizó en la síntesis el peso de la evidencia y la solidez de los argumentos científicos sobre la mera frecuencia de las opiniones. En otras palabras, se otorgó mayor relevancia a las conclusiones respaldadas por datos robustos, aun si contravenían alguna corriente mayoritaria, siguiendo el principio científico de basar

el conocimiento en la evidencia más que en la autoridad. El producto final de esta etapa fue una construcción narrativa que responde a los objetivos de la investigación, integrando todos los hallazgos de manera estructurada y comprensible para el lector.

Paso 8. Validación y rigor del análisis: Finalmente, se llevaron a cabo acciones de validación para asegurar la calidad y credibilidad de los resultados obtenidos. En ausencia de participantes (por tratarse de una investigación documental), la validación se centró en garantizar la rigurosidad metodológica y la confiabilidad de la síntesis. Primeramente, se realizó un control cruzado de la información: cada resultado sintetizado fue contrastado nuevamente con las fuentes originales para verificar su fidelidad y evitar interpretaciones sesgadas. Asimismo, se recurrió a la revisión por pares: un químico farmacéutico experto ajeno al equipo revisó críticamente el esquema de categorías y la narrativa de síntesis, confirmando la coherencia de las interpretaciones y su adecuación al conocimiento establecido. Este ejercicio de juicio externo contribuyó a la credibilidad de los hallazgos. Adicionalmente, se mantuvo un registro detallado de todo el proceso (bitácora de decisiones, versiones sucesivas de la matriz de extracción y de las categorías), conformando una auditoría que aporta transparencia y confirmabilidad al estudio. Algunas técnicas de triangulación también se aplicaron; por ejemplo, se cotejaron datos provenientes

de distintos tipos de documentos (artículos de investigación vs. lineamientos regulatorios) para ver si convergían en las mismas conclusiones. Cuando las evidencias apuntaban en direcciones opuestas, se analizó conjuntamente con un segundo investigador a fin de llegar a una interpretación consensuada y más objetiva. Finalmente, se comprobaron los resultados frente a la literatura existente: se discutieron los hallazgos en relación con estudios previos y teorías conocidas, lo cual actúa como validación conceptual de que las conclusiones extraídas son plausibles y están fundamentadas en el corpus de conocimiento científico. En resumen, esta etapa de validación aseguró que el procedimiento analítico empleado fuera confiable, reproducible y libre de sesgos evidentes, cumpliendo con los criterios de rigor exigidos en la investigación cualitativa (credibilidad, transferibilidad, dependencia y confirmabilidad).

El procedimiento descrito –desde la búsqueda y selección de la bibliografía hasta la extracción, análisis temático y validación– proporciona un método estructurado y flexible a la vez, adecuado para investigaciones cualitativas en farmacia. Tal como señalan Marcelino Aranda *et al.* (2024), si bien el análisis documental no es un proceso rígido, sí debe ser ordenado y sistemático para facilitar la construcción de nuevo conocimiento a partir de fuentes existentes. La propuesta aquí desarrollada puede ser replicada por otros investigadores que aborden estudios

similares de formulación magistral u otras áreas farmacéuticas, sirviendo como una guía metodológica fiable. Al seguir estas etapas de forma secuencial y rigurosa, el investigador farmacéutico podrá sistematizar la evidencia documental de su campo, obteniendo una comprensión profunda y bien estructurada del fenómeno estudiado, acorde con los estándares académicos reconocidos (RENACYT) para la difusión científica.

Fuentes de información científica y normativa en farmacotecnia

En la investigación documental cualitativa aplicada a la farmacotecnia, es fundamental emplear fuentes de información científicas, regulatorias, farmacopéicas y técnicas de alta calidad. Estas fuentes proveen el sustento teórico y normativo para la formulación magistral, garantizando que el desarrollo de preparados farmacéuticos personalizados se base en evidencia confiable, estándares oficiales y mejores prácticas vigentes. A continuación, se clasifican y describen los principales tipos de fuentes utilizadas, junto con ejemplos representativos, justificando su relevancia y detallando los criterios de selección empleados para asegurar su legitimidad, actualidad y trazabilidad.

Fuentes científicas (literatura académica): Incluyen la producción científica revisada por pares, como artícu-

los de revistas especializadas, estudios experimentales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis, además de tesis y congresos. Estas fuentes primarias y secundarias aportan información original y sintetizada sobre aspectos clave de la formulación y tecnología farmacéutica. Por ejemplo, bases de datos bibliográficas internacionales como PubMed o SciELO permiten localizar investigaciones actuales en farmacotecnia y formulación magistral (Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España, 2025). También se consideran bases de datos especializadas en evidencia clínica, como la Biblioteca Cochrane, que ofrecen revisiones de alta calidad sobre intervenciones en salud. Las revistas científicas del área farmacéutica (p.ej., *International Journal of Pharmaceutics*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* o *Pharmacy Practice*) y publicaciones enfocadas en formulación magistral (como el *International Journal of Pharmaceutical Preparation magistral*) difunden estudios actualizados y evaluados por expertos. Estas fuentes científicas son relevantes porque brindan datos sobre estabilidad de preparaciones, compatibilidad de ingredientes, eficacia terapéutica de formulaciones personalizadas y nuevos desarrollos tecnológicos, todo lo cual sustenta con evidencia empírica las decisiones en la preparación magistral.

Al estar revisadas por pares, garantizan un nivel de calidad y rigor en la información, reduciendo sesgos e incorrecciones. Asimismo, su actualidad permite incorporar

los hallazgos más recientes; por ejemplo, nuevos estudios sobre métodos de homogeneización de polvos o innovaciones en vehículos de dosificación pueden orientar mejoras en la práctica galénica. En síntesis, las fuentes científicas aportan la base experimental y clínica necesaria para justificar formulaciones magistrales seguras y efectivas, alineadas con el estado del arte del conocimiento.

Fuentes regulatorias (normativas y guías oficiales): Comprenden las disposiciones legales, reglamentos técnicos, guías de buenas prácticas y lineamientos emanados de autoridades sanitarias nacionales e internacionales. Estas fuentes —tales como leyes farmacéuticas, decretos, normas técnicas de salud y guías regulatorias— establecen el marco obligatorio o recomendado para la correcta elaboración y control de calidad de los medicamentos individualizados. Por ejemplo, la normativa peruana NTS N° 122-MINSA/DIGEMID (Norma Técnica de Salud para la elaboración de preparados farmacéuticos) define los criterios técnicos que garantizan que las fórmulas magistrales sean efectivas, seguras y de calidad, en beneficio de los pacientes. De igual modo, agencias regulatorias de referencia internacional publican guías pertinentes: la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emiten lineamientos sobre buenas prácticas de elaboración de fórmulas farmacéuticas en farmacia (p. ej., guías sobre preparación magistral *pharmacy*), y en España el Ministerio de Sanidad ha desa-

rollado la *Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia*. Estas guías oficiales describen requisitos de instalaciones, capacitación, procedimientos estandarizados y controles para asegurar la calidad en la formulación magistral. También se incluyen en esta categoría documentos de organismos como la Organización Mundial de la Salud (OMS) (por ejemplo, la guía técnica de *Buenas prácticas de farmacia* de la OMS) y las normativas de farmacopea internacional. La relevancia de las fuentes regulatorias radica en que garantizan la alineación del trabajo del químico farmacéutico con las exigencias legales vigentes y estándares de calidad reconocidos (Ministerio de Sanidad España, 2024).

Cumplir con estas disposiciones es imprescindible para asegurar que el medicamento personalizado obtenido cumpla criterios de seguridad, eficacia y calidad. Por ejemplo, la AEMPS española exige que en la fabricación de fórmulas magistrales se observen las normas de correcta fabricación y control de calidad, de modo que el farmacéutico pueda garantizar la calidad, seguridad y eficacia de todas sus preparaciones. En suma, las fuentes regulatorias aportan las bases jurídico-técnicas sobre las cuales se sustenta la práctica de la formulación magistral; su consulta y cumplimiento confiere validez institucional al estudio, demostrando que las preparaciones propuestas se enmarcan en la legislación y directrices actuales de la profesión farmacéutica (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2023).

Fuentes farmacopéicas (compendios oficiales): Son las farmacopeas y formularios reconocidos por autoridades sanitarias, que constituyen referencias normativas de primer orden en farmacia. Las farmacopeas son obras oficiales que establecen estándares de calidad, pureza, identidad y métodos de análisis para fármacos, excipientes y preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) junto al Formulario Nacional (NF) –publicados conjuntamente como USP–NF– contienen monografías oficiales para medicamentos y monografías específicas de preparaciones magistrales, formas farmacéuticas, sustancias activas y excipientes. Cada monografía detalla la definición de la sustancia o preparado, requerimientos de identidad, almacenamiento, etiquetado, así como pruebas de pureza y métodos analíticos con criterios de aceptación, usualmente apoyados en estándares de referencia certificados. Cumplir una monografía farmacopéica garantiza que un producto cumple con los requisitos mínimos de calidad y contenido establecidos.

De forma similar, la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), la Farmacopea Británica (BP) o la Farmacopea Japonesa (JP) son utilizadas como estándares en sus respectivas regiones, muchas veces convalidadas mutuamente. En el contexto latinoamericano, países como México publican su propia farmacopea nacional (p.ej., la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM), la cual es un documento emitido por la Secretaría de Salud que consigna

métodos generales de análisis y requisitos de identidad, pureza y calidad para fármacos, aditivos, medicamentos y productos biológicos. Estas farmacopeas nacionales se actualizan periódicamente para incorporar avances científicos y normativos; por ejemplo, la FEUM vigente (13^a ed. de 2022) está en proceso de próxima edición, mantenida por una comisión permanente que asegura su alineación con los últimos adelantos y regulaciones. Junto a las farmacopeas, existen formularios nacionales u oficinas (compendios de fórmulas magistrales tipo): el Formulario Nacional Español, por ejemplo, recopila todas las fórmulas magistrales tipificadas y preparados oficinales reconocidos como medicamentos en España, incluyendo sus fórmulas cuali-cuantitativas, categorías terapéuticas, indicaciones y métodos de control.

Estas fuentes farmacopéicas tienen una importancia central en formulación magistral porque brindan información estandarizada y validada sobre cómo preparar y controlar las fórmulas, sirviendo de guía para garantizar uniformidad y seguridad. Cuando un formulador se refiere a una farmacopea, se asegura de utilizar insumos de calidad certificada (p.ej., ingredientes que cumplen especificaciones farmacopéicas) y de aplicar metodologías analíticas reconocidas para verificar sus preparaciones. De hecho, en muchos marcos regulatorios, las farmacopeas son exigibles por ley: las materias primas deben cumplir con la monografía de farmacopea en vigor, y las

preparaciones deben ajustarse a técnicas farmacopéicas si estas existen, lo que refuerza la pertinencia de consultar estas obras. En resumen, las fuentes farmacopéicas aportan autoridad científica y jurídica al estudio, al suministrar los criterios oficiales de calidad que respaldan la formulación propuesta.

Fuentes técnicas y profesionales: En esta categoría se engloban documentos y recursos técnicos que, sin ser necesariamente investigación original ni normativa legal, proveen orientación práctica especializada. Aquí se incluyen, por ejemplo, manuales y guías técnicas elaborados por instituciones profesionales, estándares de calidad internacionales, y obras de referencia en farmacotecnia. Un caso relevante son las guías de buenas prácticas emitidas por organizaciones como PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) o las directrices ICH (International Council for Harmonisation) sobre calidad farmacéutica –por ejemplo, guías ICH para estudios de estabilidad (Q1A) que orientan cómo diseñar pruebas de estabilidad en preparaciones farmacéuticas–. Estas guías técnicas complementan a la regulación, proporcionando mayor detalle operativo y criterios armonizados a nivel global. También son fuentes técnicas los estándares ISO aplicables (p. ej., ISO 9001 de gestión de calidad, ISO 17025 para laboratorios de ensayo), las normas nacionales de estandarización que afecten a laboratorios farmacéuticos, y los procedimientos normalizados de trabajo

(PNT) adoptados institucionalmente. Por otro lado, en el ámbito de la formulación magistral existen tratados y bases de datos especializadas que compilan información técnica valiosa: por mencionar algunos, la base de datos *Preparación magistral Today* compendia formulaciones y consejos técnicos para preparados magistrales; el repertorio *Martindale: The Complete Drug Reference* brinda monografías sobre fármacos y sus preparaciones; el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* ofrece propiedades funcionales y consideraciones de compatibilidad de excipientes; y obras como *Trissel's Stability of Compounded Formulations* recopilan datos de estabilidad fisicoquímica de numerosas fórmulas magistrales publicadas.

Asimismo, portales profesionales y bancos de fórmulas de asociaciones farmacéuticas proveen recetas validadas: por ejemplo, en España, el Colegio de Farmacéuticos mantiene la base BOT PLUS con información actualizada de medicamentos y fórmulas, y sociedades como la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) han desarrollado listados de fórmulas magistrales empleadas en hospitales. Estas fuentes técnicas son de gran utilidad porque ofrecen soluciones prácticas y datos concretos (p.ej., compatibilidad, técnicas de elaboración, parámetros de control) fundamentados en la experiencia colectiva y literatura gris del sector. Aunque no siempre pasan por el proceso formal de peer-review científico, suelen provenir de cuerpos colegiados o expertos reconocidos, lo que les

confiere autoridad técnica. Su consulta enriquece la investigación documental al aportar detalles operacionales y ejemplos reales que complementan la teoría científica y los requisitos legales, facilitando la aplicación práctica de la formulación magistral con calidad consistente.

Relevancia de las fuentes para el estudio de formulación magistral: El empleo combinado de las fuentes mencionadas fortalece la validez y alcance del estudio. Las fuentes científicas aseguran que cada decisión en la formulación esté respaldada por datos experimentales o clínicos actuales, evitando basarse solo en experiencias aisladas o prácticas empíricas no verificadas. Las fuentes regulatorias y farmacopéicas, por su parte, garantizan que la formulación cumpla con las exigencias oficiales y estándares reconocidos, lo que redundará en la seguridad jurídica y sanitaria del preparado. Esto es crucial en formulación magistral, pues se trata de medicamentos destinados a pacientes individuales: apoyar su composición y método de elaboración en guías y normativas oficiales brinda máximas garantías de calidad y seguridad en la terapia personalizada. De hecho, se ha señalado que el acceso a información fiable y actualizada es un requisito imprescindible para tomar decisiones clínicas y galénicas apropiadas en formulación magistral, debiendo estas decisiones fundamentarse en publicaciones científicas, guías de práctica clínica y consensos profesionales más recientes.

Esto justifica la integración de fuentes variadas: por ejemplo, ante la elaboración de una forma farmacéutica nueva, el formulador debe considerar tanto la evidencia publicada sobre su eficacia (literatura científica) como las recomendaciones técnicas de cómo prepararla (fuentes técnicas) y las normas que la regulan (fuentes regulatorias y farmacopeias). Solo este enfoque multidimensional asegura que la formulación resultante sea efectiva desde el punto de vista terapéutico, a la vez que segura, estable y conforme a la ley vigente.

Criterios de selección de las fuentes: Para garantizar la calidad de la información recopilada, se aplicaron rigurosos criterios al seleccionar las fuentes documentales. Uno de ellos fue la actualidad: se priorizaron publicaciones científicas de los últimos años y normativas vigentes o actualizadas, reconociendo que el conocimiento farmacéutico evoluciona constantemente y que es necesario incorporar las evidencias más recientes. También se evaluó la autoridad institucional de cada fuente, prefiriendo aquellas emanadas de organismos oficiales (ministerios de salud, agencias regulatorias, farmacopeas oficiales) o de instituciones académicas y sociedades científicas de reconocido prestigio, lo cual garantiza su credibilidad y peso institucional.

La trazabilidad de la información fue otro factor clave: se seleccionaron fuentes que permiten verificar clara-

mente los datos en el documento original, citando adecuadamente autores, fechas y ediciones (siguiendo normas APA) para facilitar el rastreo de cada dato hasta su origen. Asimismo, se cuidó la pertinencia temática de las fuentes: todas las referencias elegidas guardan relación directa con la farmacotecnia y la formulación magistral, evitando información tangencial o fuera del ámbito galénico. Igualmente, se tomó en cuenta la disponibilidad pública y el tipo de acceso de las fuentes: siempre que fue posible, se utilizaron documentos de acceso abierto o gratuitos (por ejemplo, artículos en revistas Open Access, guías disponibles en sitios web oficiales, repositorios institucionales), a fin de asegurar que otros investigadores puedan consultarlos fácilmente. En casos de fuentes bajo suscripción (p.ej., ciertas revistas indexadas o bases de datos comerciales), se corroboró su acceso a través de la afiliación institucional, garantizando así que la información pudo ser obtenida de manera legal y ética.

Estos criterios de selección –actualidad, autoridad, trazabilidad, relevancia y accesibilidad– coinciden con las recomendaciones metodológicas para realizar revisiones bibliográficas completas, precisas y confiables. Aplicarlos permitió depurar la enorme cantidad de literatura disponible, quedándose solo con aquellas fuentes que aportan evidencia sólida y contextualmente apropiada para la investigación.

Importancia de utilizar fuentes oficiales, actualizadas y revisadas por pares: En el desarrollo de este estudio, se hizo énfasis en emplear únicamente fuentes que cumplieran con estas características, dada su incidencia en la calidad de la evidencia obtenida. Las fuentes oficiales (farmacopeas, normas, guías gubernamentales) ofrecen información avalada por entidades rectoras, lo que garantiza uniformidad de criterios y confiabilidad; además, al ser documentos generalmente sometidos a consulta pública o a comités de expertos, suelen incorporar consenso del campo profesional.

Las fuentes actualizadas aseguran que las conclusiones del estudio reflejen el estado más reciente del conocimiento científico-técnico y del marco normativo –aspecto crítico en un área tan dinámica como la farmacoterapia, donde surgen nuevos datos de estabilidad, nuevas contraindicaciones o cambios regulatorios con frecuencia. Por ejemplo, la próxima edición de una farmacopea o una nueva guía de buenas prácticas puede contener requisitos distintos, por lo que mantenerse actualizado es indispensable. Por último, las fuentes revisadas por pares (peer-reviewed) constituyen un filtro de calidad en sí mismas: el hecho de que un artículo haya pasado por la revisión de expertos independientes antes de publicarse añade confianza en la veracidad y rigurosidad de sus resultados. Usar mayoritariamente literatura arbitrada evitó basar el estudio en opiniones no verificadas o datos anecdóticos.

En conjunto, recurrir a fuentes oficiales, recientes y peer-reviewed incrementó la confiabilidad, validez y transparencia de la investigación. Cada afirmación relevante está respaldada por una referencia comprobable, lo que permite a terceros verificar y seguir la cadena de evidencia (principio de trazabilidad). En palabras de expertos, la formulación magistral debe fundamentarse siempre en evidencia científica contrastada y en información fidedigna proveniente de literatura científica, guías clínicas y consensos profesionales. Solo así se pueden ofrecer las máximas garantías en la práctica magistral, asegurando que las preparaciones resultantes sean efectivas y seguras para el paciente, y que el estudio que las respalda tenga un alto nivel de credibilidad.

En conclusión, el apartado desarrollado demuestra la integración metódica de múltiples fuentes de información de carácter científico y normativo para sustentar el estudio en farmacotecnia. La clasificación presentada (científica, regulatoria, farmacopéica, técnica), con sus ejemplos y justificaciones, puede servir de modelo para otros investigadores farmacéuticos interesados en la formulación magistral. Al seguir criterios estrictos de selección y al privilegiar fuentes oficiales, actualizadas y revisadas por pares, se garantiza que la información recopilada sea pertinente, fidedigna y de excelente calidad. Esto redundará en un trabajo académico robusto, trazable y alineado con las exigencias de la comunidad científica, contribuyendo así

a elevar el estándar de las investigaciones en el campo de la farmacotecnia y a mejorar la práctica de la formulación magistral basada en la mejor evidencia disponible.

Consideraciones éticas y técnicas

En la investigación documental de carácter cualitativo es imprescindible observar estrictos principios éticos, especialmente en el uso responsable de las fuentes de información. Esto implica reconocer explícitamente las contribuciones de autores previos, evitando cualquier forma de plagio y citando correctamente cada dato u idea ajena (Tertusio, 2024). Un manejo ético de las fuentes no solo demuestra integridad académica, sino que también permite la transparencia y trazabilidad del origen de la información, de modo que lectores y pares puedan verificar y seguir el rastro de los datos presentados. Incurrir en plagio –es decir, presentar como propias palabras o ideas de otro– constituye una grave falta de integridad académica que puede acarrear sanciones severas y una pérdida irreparable de credibilidad profesional. Por ello, la integridad académica exige originalidad en el trabajo intelectual, apoyada en una rigurosa cita de las fuentes y en la honestidad intelectual durante todo el proceso investigativo (Tertusio, 2024).

Adherirse a los principios de integridad académica conlleva además seguir las normas y guías institucionales sobre ética en la investigación y publicación científica. Organismos internacionales como el Committee on Publication Ethics (COPE) han establecido lineamientos ampliamente aceptados para fomentar la ética en las publicaciones académicas. En particular, COPE promueve las mejores prácticas para salvaguardar la integridad del registro académico, asesorando a revistas y autores en la prevención de malas conductas como el plagio, la manipulación de datos o la autoría indebida (The Committee on Publication Ethics, 2020). Asimismo, universidades y editoriales científicas cuentan con códigos de ética e integridad académica que reafirman la prohibición del plagio y exigen la correcta atribución de las ideas de otros, garantizando la trazabilidad de la información utilizada.

Dichos códigos institucionales enfatizan la transparencia en el manejo de las fuentes y la obligación de documentar todas las referencias consultadas, de modo que cualquier lector o evaluador pueda identificar claramente el origen de los conceptos y datos incluidos en el trabajo. Este compromiso explícito con la ética académica –reflejado en la cuidadosa citación según normas como APA 7ª edición– asegura la trazabilidad y verificabilidad del contenido, fortaleciendo la confianza en la calidad intelectual del texto.

En el ámbito de la formulación farmacéutica (farmacotecnia) de preparaciones magistrales, las consideraciones éticas técnicas son igualmente rigurosas y se entrelazan con los estándares de buenas prácticas profesionales. El químico farmacéutico tiene el deber de respetar las Buenas Prácticas de Elaboración (BPE) en cada etapa de la formulación, reconociendo que estas constituyen un imperativo ético y legal orientado a garantizar la calidad del medicamento y la seguridad del paciente.

Toda preparación magistral u oficial debe realizarse conforme a criterios de calidad estrictos, pues solo así se asegura que el producto final sea seguro, eficaz y corresponda exactamente a la prescripción indicada (Red de autoridades en medicamentos de Iberoamérica, 2016). Esto implica trabajar bajo protocolos validados, empleando insumos de calidad farmacéutica aprobada y siguiendo procedimientos normalizados que eliminan improvisaciones.

El compromiso ético con las BPE se traduce en la documentación minuciosa de cada operación realizada durante la elaboración: llevar registros escritos de fórmulas, métodos, controles y participantes no es solo un requisito técnico, sino una obligación moral que evita errores de comunicación y permite auditar el proceso completo a posteriori. De esta manera, se garantiza que cada medicamento preparado cumpla con los estándares apropiados

de calidad, reduciendo al mínimo el riesgo de fallas que pudieran comprometer el tratamiento del paciente (Red de autoridades en medicamentos de Iberoamérica, 2016).

Un aspecto esencial dentro de estas consideraciones técnicas es la trazabilidad de los insumos y del proceso de formulación. La trazabilidad implica poder seguir cada preparación desde su inicio (selección de materias primas) hasta su dispensación final al paciente, identificando el origen y el lote de cada ingrediente, así como cada etapa del procedimiento seguido. Para lograrlo, el farmacéutico debe implementar un sistema riguroso de documentación: asignar códigos o números de lote a cada fórmula elaborada, registrar los datos del paciente y mantener bitácoras detalladas de pesadas, métodos y controles aplicados. Estos registros permiten demostrar en cualquier momento que todas las operaciones se realizaron correctamente y que cualquier desviación o anomalía fue investigada y corregida adecuadamente. La transparencia en el proceso productivo y la conservación de estos datos son fundamentales no solo para garantizar la calidad inmediata del preparado, sino también para facilitar la supervisión externa y la mejora continua, en concordancia con la ética de la responsabilidad profesional. Junto a la trazabilidad, la precisión en los datos técnicos es otro pilar ético-técnico en formulación: el farmacéutico debe asegurar que todos los cálculos, medidas y especificaciones técnicas sean exactos.

Las guías de buenas prácticas exigen, por ejemplo, utilizar equipamiento calibrado y verificar el correcto funcionamiento de balanzas y dispositivos de medición antes de su uso. En el caso de sustancias de elevada potencia o estrecho margen terapéutico, se requiere una doble verificación independiente de las cantidades pesadas y de las diluciones realizadas, prestando especial atención a las unidades de medida y a las cifras significativas en los cálculos. Estas precauciones técnicas —calibración de equipos, control de calidad de insumos, comprobación de dosis— tienen un trasfondo ético claro: evitar errores que puedan traducirse en un daño al paciente. La fidelidad en los datos y en los procesos, por tanto, refleja el rigor profesional del químico farmacéutico y su compromiso con la excelencia técnica.

Finalmente, cabe resaltar el rol ético central del químico farmacéutico como garante de la calidad de las preparaciones magistrales y como profesional sanitario investido de responsabilidad pública. Los códigos de ética profesional subrayan que el químico farmacéutico debe actuar siempre con honradez, integridad y buena fe, siendo personalmente responsable de su ejercicio y sin delegar en otros la obligación de velar por la calidad de los medicamentos que prepara. Su actuación ha de enmarcarse en las normas legales y morales de la profesión, evitando bajo cualquier circunstancia incurrir o consentir prácticas fraudulentas o contrarias a la deontología. Igualmente, la

responsabilidad profesional del farmacéutico implica anteponer la salud y el bienestar de los pacientes a cualquier otro interés o presión externa. Tal como lo establece la deontología farmacéutica, es deber del farmacéutico contribuir a la mejora de la salud y calidad de vida del paciente, garantizando tratamientos eficaces y seguros, y anteponiendo esta responsabilidad a cualquier consideración económica o de otra índole (Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España, 2025).

En ningún caso debe perjudicar intencionalmente al paciente, y todas sus decisiones técnicas y clínicas deben guiarse por el principio *primum non nocere*. En suma, el químico farmacéutico, en su doble calidad de investigador documental y profesional formulador, tiene la obligación ética de mantener los más altos estándares de integridad académica y rigor técnico. Al cumplir con la trazabilidad de la información, la cita fidedigna de fuentes, las buenas prácticas de elaboración y la priorización absoluta de la seguridad del paciente, el profesional farmacéutico se erige como garante de calidad y de confianza social. Este compromiso ético integral no solo asegura el rigor y la transparencia exigidos por la comunidad académica y regulatoria, sino que también honra la responsabilidad que el farmacéutico tiene ante la sociedad como custodio de la salud pública.

Capítulo 4

Propuesta metodológica de formulación magistral

FORMULACIÓN MAGISTRAL FARMACÉUTICA.
Investigación teórico-metodológica para el diseño y estandarización de
preparaciones individualizadas

Criterios generales para el diseño de fórmulas magistrales

El diseño racional de una fórmula magistral personalizada debe basarse en principios científicos, técnicos, clínicos y normativos que garanticen la calidad, seguridad y eficacia del preparado para un paciente individual. Una fórmula magistral se define clásicamente como un medicamento destinado a un paciente específico, preparado por el químico farmacéutico (o bajo su dirección) para cumplir una prescripción médica detallada, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, y dispensado con la debida información al paciente (Del Arco, 2002). Este concepto enfatiza la individualización terapéutica: la formulación magistral permite cubrir vacíos terapéuticos, adaptar la medicación a necesidades especiales (p. ej., dosis o formas farmacéuticas no disponibles comercialmente) y atender casos de alergias o intolerancias a excipientes de productos industriales (Del Arco, 2002). No obstante, para lograr estos objetivos, la preparación debe someterse a un diseño metódico que integre consideraciones fisicoquímicas, biofarmacéuticas, galénicas, clínicas y regulatorias de manera sólida y replicable (MINSA, 2016).

En primer lugar, los criterios fisicoquímicos del principio activo y de la fórmula propuesta son fundamentales. Es imprescindible evaluar la solubilidad del fárma-

co en los vehículos apropiados, ya que de ello depende la elección de la forma farmacéutica (solución, suspensión, emulsión, etc.) y la uniformidad de la dosis. Un fármaco con baja solubilidad acuosa podría requerir la formulación como suspensión con partículas finamente pulverizadas para facilitar su administración y absorción, o el uso de cosolventes y solubilizantes si es necesario un preparado líquido. El pH de la formulación debe ajustarse cuidadosamente: el pH influye en la ionización y solubilidad del fármaco, condicionando de manera decisiva su estabilidad química, la tolerancia del paciente a la forma farmacéutica y la actividad del principio activo (Vázquez-Blanco, González-Freire, Dávila-Pousa, & Crespo-Diz, 2018). Por ejemplo, variaciones del pH pueden mejorar la solubilidad de un fármaco ionizable, pero también podrían comprometer su estabilidad o propiciar la irritación de tejidos; por ello suele determinarse un rango óptimo de pH que maximice la estabilidad y eficacia del preparado (Vázquez-Blanco, González-Freire, Dávila-Pousa, & Crespo-Diz, 2018).

Se deben considerar las *estabilidades química y física* del preparado: identificar rutas de degradación (hidrólisis, oxidación, fotólisis, etc.) del fármaco y elegir excipientes y condiciones de formulación que minimicen dicha degradación. Esto puede implicar añadir antioxidantes o quelantes, proteger el preparado de la luz o el aire, o formular en seco para reconstitución inmediata si

el activo es inestable en solución. El *tamaño de partícula* del principio activo es otro factor técnico a controlar: una disminución del tamaño de partícula aumenta la superficie de contacto con el medio, mejorando la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles, además de favorecer mezclas más homogéneas en polvos y suspensiones. Sin embargo, partículas extremadamente finas pueden afectar la estabilidad (por ejemplo, tendiendo a la agregación o sedimentación más compacta en suspensiones), por lo que se debe buscar un tamaño adecuado y usar agentes suspensores cuando corresponda (Del Arco, 2002).

La *polaridad* y características fisicoquímicas relacionadas (p. ej., lipofilia/hidrofilia, peso molecular) determinarán también la estrategia de formulación: fármacos muy lipofílicos podrían requerir vehículos oleosos, emulsiones o la incorporación de surfactantes para garantizar su dispersión; mientras que fármacos muy hidrofílicos podrían necesitar ajustarse a un pH adecuado o incluir cosolventes para atravesar membranas biológicas. En suma, el farmacéutico debe realizar estudios de pre-formulación donde analice estas propiedades fisicoquímicas y la compatibilidad entre el activo y los excipientes, evitando incompatibilidades (p. ej., precipitaciones, interacciones ácido-base, complejación no deseada) que puedan comprometer la calidad del preparado (Badillo-García & Arias, 2020).

En segundo lugar, los criterios biofarmacéuticos se refieren a cómo la formulación afectará la *liberación* del fármaco y su *absorción* en el organismo. La forma en que el principio activo se libera de la forma farmacéutica condiciona su disponibilidad para ejercer el efecto terapéutico. Por ello, al diseñar una fórmula magistral se debe asegurar que el medicamento libere el fármaco de forma adecuada en el sitio de administración o absorción. En formulaciones orales sólidas o semisólidas, la velocidad de disolución del fármaco suele ser el paso limitante de la absorción: el farmacéutico debe procurar que el fármaco se disuelva suficientemente rápido en los fluidos biológicos. Esto puede lograrse mediante reducciones del tamaño de partícula, el uso de formas químicas más solubles (sales, por ejemplo) o la inclusión de excipientes que faciliten la disolución (agentes tensioactivos, disgregantes, etc.) (van der Merwe, Steenekamp, Steyn, & Hamman, 2020).

En el caso de formulaciones *de liberación inmediata*, típicas de la mayoría de fórmulas magistrales, es importante que no existan barreras galénicas innecesarias a la disolución; mientras que si se buscara una liberación *modificada* (p. ej., un gel tópico de liberación sostenida), habría que incorporar sistemas o polímeros específicos, reconociendo que las posibilidades de modificación de liberación en formulación magistral son limitadas en comparación con la industria. Por otro lado, la elección de la *vía de administración* y la forma farmacéutica in-

fluye en la fracción de fármaco absorbido: por ejemplo, un fármaco de efecto sistémico administrado por vía oral debe sobrevivir al ambiente gastrointestinal y absorberse a través de la mucosa; si es degradado en estómago o presenta baja absorción intestinal, quizás deba formularse para otra vía (sublingual, transdérmica, etc.) o protegerse mediante cápsulas entéricas, buffers gástricos u otras estrategias (Badillo-García & Arias, 2020).

En poblaciones especiales (neonatos, ancianos, pacientes con patologías gastrointestinales) se consideran también las particularidades fisiológicas que afectan la absorción: pH gástrico más alto en neonatos, motilidad reducida en ancianos, etc., ajustando la forma de dosificación en consecuencia. Además, la formulación debe *garantizar la biodisponibilidad* adecuada del fármaco: esto implica asegurar que la dosis administrada efectivamente alcance la circulación sistémica o el sitio de acción en la magnitud deseada (Patil, Dwivedi, & Darwhekar, 2025).

Se evita el uso de excipientes que puedan secuestrar al fármaco o ralentizar excesivamente su liberación (salvo que esa sea la intención terapéutica). En esencia, los criterios biofarmacéuticos obligan a diseñar la fórmula de modo que el fármaco se libere en condiciones óptimas y predecibles, maximizando su absorción y efecto terapéutico, lo que converge con el concepto de uso racional del medicamento (Del Arco, 2002) al asegurar que la formu-

lación personalizada no sacrifique eficacia por ser inadecuada en términos de liberación o disponibilidad.

En tercer lugar, los criterios galénicos engloban la selección de la *forma farmacéutica* idónea y el diseño formulativo (elección de excipientes, proceso de elaboración) para esa preparación. La forma farmacéutica debe adecuarse tanto a las características del fármaco como a las necesidades del paciente. Desde el punto de vista técnico, se optará por una forma que garantice la estabilidad y la administración correcta del medicamento: por ejemplo, para un fármaco poco soluble y estable, una suspensión oral puede ser preferible a una solución (evitando así solventes excesivos o degradación acelerada en medio acuoso), mientras que para un fármaco muy sensible a la luz u oxidación, quizá una cápsula opaca o un envase monodosis hermético sean más convenientes. Se debe considerar también la *vía de administración*: fórmulas magistrales pueden prepararse para vías tópica (cremas, ungüentos, geles), oral (jarabes, soluciones, polvos, cápsulas), oftálmica, parenteral, etc., y cada vía impone requisitos galénicos específicos (p. ej., esterilidad y pH neutro para colirios u oculares, isotonicidad y esterilidad estricta para inyectables, viscosidad adecuada y pH compatible para preparaciones óticas, etc.) (Campos Bassterrechea, Hormigó Puertas, Pérez Parra, Cuan Aguilar, & Hernández Silva, 2023).

La selección de excipientes es crítica: se buscan excipientes con funciones tecnológicas necesarias (vehículos, conservantes, saborizantes, colorantes, espesantes, emulsificantes, etc.) que sean *compatibles* con el principio activo y adecuados para el paciente. Por ejemplo, en una formulación pediátrica líquida se elegirán edulcorantes y saborizantes para mejorar la palatabilidad, evitando excipientes problemáticos en niños (como el alcohol o el propilenglicol en ciertas edades, por su toxicidad acumulativa). En pacientes con restricciones particulares (diabéticos, celíacos, alérgicos) se deben evitar excipientes como sacarosa, gluten, lactosa, parabenos, según corresponda (QF Academia, 2025). El excipiente o base también influye en la liberación del fármaco: en formulaciones dermatológicas, por ejemplo, bases lipofílicas oclusivas (pomadas) pueden prolongar la liberación y mejorar la penetración en piel seca, mientras bases hidrofílicas (cremas o geles) se absorben más rápido y son más adecuadas para zonas húmedas o piel grasa (Barnes, Mijaljica, Townley, Spada, & Harrison, 2021).

El formulador debe considerar tales aspectos para *adaptar la forma farmacéutica al paciente y a la indicación*: un paciente con dificultad para deglutir requerirá fórmulas líquidas o semisólidas; un paciente pediátrico puede necesitar formas dosificadas flexibles (gotas orales, sobres de polvo para reconstituir) para ajustar la dosis; en cambio, para liberar un fármaco en una región específica

(ej. un gel oral para mucositis), se diseña una forma de aplicación local con bioadhesividad. Además, los criterios galénicos incluyen asegurar la *calidad física* del preparado: uniformidad de contenido (especialmente en cápsulas o divididos), estabilidad organoléptica (color, olor, sabor agradables o por lo menos no ofensivos), y que el producto se mantenga estable durante su vida útil sin separaciones de fases, sedimentación irreversible ni contaminación.

Se debe incorporar un sistema conservante adecuado en formulaciones acuosas multidosis, salvo que la preparación sea de uso inmediato; en tal caso, el conservante elegido debe ser efectivo contra microorganismos comunes, estable en el rango de pH de la fórmula y no interactuar con el fármaco ni alterar sus características (Farmacopea Europea, 2019). En definitiva, los criterios galénicos garantizan que la forma farmacéutica elegida sea viable técnicamente y apropiada para lograr la eficacia terapéutica deseada y la *aceptabilidad por parte del paciente*, maximizando la adherencia al tratamiento.

En cuarto lugar, los criterios clínicos orientan el diseño hacia la *adecuación al paciente y a la indicación médica*. La formulación magistral debe justificarse por una necesidad clínica real: es un pilar del uso racional de medicamentos personalizados que solo se formulen preparaciones cuando no exista una alternativa comercial adecuada o cuando las características del paciente lo

demanden (Del Arco, 2002). En la práctica clínica, esto significa que antes de formular, el farmacéutico y el médico confirman que no hay disponible un medicamento industrial en la dosis o forma requerida, o que el paciente tiene una contraindicación o barrera para usar los disponibles (por ejemplo, alergia a un excipiente, función renal o hepática que exige dosis muy bajas no comercializadas, necesidad de vía tópica u otra no cubierta por productos de mercado). Una vez establecida la necesidad, el diseño clínico se enfoca en que la fórmula sea *terapéuticamente segura y efectiva* para ese paciente en particular (Watson, Whitley, Siani, & Burns, 2020).

Se ajusta la dosis cuidadosamente a las características del paciente (edad, peso, superficie corporal, estado fisiológico o patológico). En poblaciones pediátricas o geriátricas, por ejemplo, puede ser necesario concentrar el fármaco en un volumen pequeño para facilitar la administración, o formularlo en formas más cómodas (como suspensiones orales con jeringas dosificadoras, o comprimidos orodispersables preparados en la farmacia si fuera factible) para mejorar la adherencia. La dosis y posología deben calcularse con rigor, muchas veces a partir de datos de la literatura o farmacocinética clínica, asegurando que la concentración final permita un dosificado exacto (evitando concentraciones que obliguen a fraccionar volúmenes muy pequeños o difíciles de medir con precisión).

Desde el punto de vista clínico también se considera la seguridad: evitar fármacos o concentraciones con relación beneficio/riesgo negativa. Por ejemplo, está desaconsejado formular principios activos que hayan sido retirados del mercado por problemas de seguridad o eficacia (Del Arco, 2002); igualmente, se evita incorporar más de dos principios activos en una misma fórmula a menos que exista clara evidencia de que la combinación es necesaria y segura, pues las asociaciones múltiples aumentan el riesgo de interacciones e incompatibilidades y complican la evaluación de efectos (Del Arco, 2002).

El criterio clínico también implica adaptar la formulación a la *patología específica*: por ejemplo, en una enfermedad dermatológica, seleccionar un vehículo adecuado a la lesión (lesiones húmedas vs. secas); en dolor crónico, considerar formas de liberación modificada si el contexto lo permite; en cuidados paliativos, formular presentaciones que faciliten la administración en pacientes con disfagia (supositorios, gotas sublinguales, etc.). Además, la educación al paciente es parte del enfoque clínico: al dispensar la fórmula magistral, el farmacéutico debe brindar instrucciones claras de uso, condiciones de almacenamiento, tiempo de vigencia del preparado (fecha de vencimiento o período de validez una vez preparado) y advertencias sobre posibles efectos adversos o interacciones (Ministerio de Salud, 2016). Esto asegura el uso seguro y efectivo en el entorno real, complementando el

diseño técnico con la aplicación clínica correcta. En resumen, los criterios clínicos garantizan que la fórmula magistral cumpla con la personalización terapéutica de forma racional, administrando al paciente *el medicamento correcto, en la dosis correcta, en la forma adecuada y en el momento oportuno*, maximizando el beneficio clínico y minimizando riesgos.

Los criterios normativos y regulatorios enmarcan todo el proceso de diseño y elaboración de la fórmula magistral para asegurar que cumple con las disposiciones legales y estándares de calidad vigentes. A nivel nacional, cada jurisdicción establece normativas específicas: por ejemplo, en Perú la *Norma Técnica de Salud NTS N° 122-MINSA/DIGEMID* regula la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales, estableciendo criterios técnicos que garantizan la correcta preparación en farmacias y servicios de salud, con el objetivo de obtener medicamentos personalizados efectivos, seguros y de calidad (Ministerio de Salud, 2016).

Estas normas exigen condiciones mínimas de infraestructura, equipamiento, capacitación del personal, procedimientos operativos estandarizados y controles de calidad durante la elaboración y antes de la dispensación. De igual modo, en el contexto internacional, compendios oficiales como la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) y otros códigos

farmacéuticos proporcionan estándares que deben respetarse en la formulación magistral. Por ejemplo, la USP en el capítulo <795> establece las *buenas prácticas de elaboración de preparaciones no estériles*, incluyendo criterios para la calidad de materias primas, procedimientos de manipulación, aseguramiento de la homogeneidad del preparado, etiquetado adecuado y asignación de fechas de caducidad o beyond-use date (BUD) basadas en la estabilidad conocida de las preparaciones (United States Pharmacopeial Convention, 2022).

Asimismo, la normativa europea (por medio de directrices de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS, y el cumplimiento del Real Decreto 175/2001 en España) exige que todas las fórmulas magistrales se elaboren conforme a *normas de correcta fabricación y control de calidad*, equiparando en lo posible su garantía de calidad a la de un medicamento industrial (AEMPS, 2023; Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2017).

En la práctica, esto implica que el farmacéutico debe utilizar únicamente materias primas de calidad certificada, con monografías de farmacopea o especificaciones técnicas reconocidas, y verificar certificados de análisis de los insumos (AEMPS, 2023). También debe llevar un registro documentado de la fórmula (ficha de elaboración), con la fórmula cuali-cuantitativa, procesos realizados,

controles efectuados (p. ej., verificación de pH, peso o volumen final, uniformidad, esterilidad si aplica) y resultados obtenidos, de modo que la preparación sea *trazable* y reproducible. El envase y rotulado del medicamento personalizado deben cumplir normativas de etiquetado: generalmente incluyen el nombre del paciente, composición cualitativa y cuantitativa, fecha de elaboración, fecha de expiración o plazo de validez, condiciones de almacenamiento (refrigeración, protección de la luz, agítase antes de usar, etc. según corresponda) y las indicaciones de uso.

Desde el punto de vista legal, solo se puede dispensar una fórmula magistral ante la presentación de la receta médica correspondiente, emitida por un profesional autorizado, y la cantidad preparada debe ceñirse a lo prescrito, evitando excedentes que pudieran mal utilizarse (CGCOF, 2017). Además, ciertas sustancias están sometidas a controles especiales: por ejemplo, psicotrópicos o estupefacientes requieren cumplimiento de normativas adicionales de control y custodia, y algunas asociaciones de fármacos están prohibidas o restringidas (Del Arco, 2002).

El farmacéutico formulador debe mantenerse actualizado con las reglamentaciones locales (p. ej., actualizaciones de farmacopeas, guías de la autoridad sanitaria, listas de sustancias vetadas) para asegurar que la fórmula magistral no solo sea técnicamente correcta sino

legalmente conforme. En síntesis, los criterios normativos garantizan el *marco de calidad* en el que se inscribe la formulación magistral, de modo que esta cumpla las mismas garantías fundamentales que un medicamento de fabricación industrial en cuanto a pureza, concentración, estabilidad comprobada y seguridad en su uso (AEMPS, 2023; Ministerio de Salud, 2016).

El diseño de fórmulas magistrales exige un enfoque multidisciplinario y metódico. El químico farmacéutico, como profesional experto en farmacotecnia, debe integrar los principios científico-técnicos (propiedades del fármaco y tecnología farmacéutica), los aspectos clínicos (contexto del paciente y la enfermedad, dosificación individualizada, beneficio/riesgo) y el cumplimiento normativo (buenas prácticas y legislación) para lograr un medicamento personalizado de alta calidad.

Solo mediante la consideración equilibrada de los criterios fisicoquímicos, biofarmacéuticos, galénicos, clínicos y regulatorios es posible asegurar que la fórmula magistral resultante sea eficaz y segura para el paciente, estable y de calidad comprobable, y elaborada dentro del marco legal vigente. Este enfoque garantiza la *individualización terapéutica responsable*, contribuyendo al uso racional de medicamentos al proporcionar tratamientos a medida cuando estos son necesarios, con rigor científico y compromiso ético. El resultado final es una optimi-

zación de la terapia para el paciente – “el medicamento adecuado, en la forma adecuada, en la dosis adecuada” – respaldada por la evidencia científica y la normativa, reafirmando el valor de la formulación magistral como parte integrante de la farmacoterapia moderna (Del Arco, 2002; AEMPS, 2023).

Selección racional de principios activos

La selección racional de un principio activo para una fórmula magistral (FM) es un proceso multidimensional que debe integrar criterios clínicos, farmacológicos, técnico-farmacéuticos, normativos y prácticos. En la formulación magistral, el medicamento se adapta al paciente (y no al revés), permitiendo cubrir necesidades terapéuticas individuales que los fármacos industriales estandarizados no siempre resuelven. De hecho, la farmacoterapia personalizada mediante FM ha sido reconocida como imprescindible para asegurar una atención óptima en salud; así lo indica la USP, que destaca que la formulación magistral es fundamental en la práctica farmacéutica y en la protección de la salud pública. A continuación, se detallan los diversos criterios a considerar al elegir un principio activo (PA) para una formulación individualizada, asegurando siempre que el preparado resultante cumpla con los requisitos de eficacia, seguridad y calidad exigidos a cualquier medicamento (Sánchez-Regaña et al., 2013).

Criterios clínicos para la selección del PA

Desde el punto de vista clínico, el PA seleccionado debe corresponder apropiadamente a la indicación médica y al paciente específico. Esto implica revisar la evidencia de eficacia del fármaco en la condición a tratar y su necesidad en ese contexto. Por ejemplo, la formulación magistral se justifica cuando se busca adaptar un tratamiento a necesidades particulares no cubiertas por medicamentos comerciales (Mingo, 2025). Un criterio fundamental es que el PA tenga indicación terapéutica reconocida para la patología en cuestión; de hecho, en legislaciones como la española se exige que las fórmulas magistrales se preparen con sustancias cuya acción e indicación estén reconocidas legalmente (Mingo, 2025), evitando el uso de compuestos sin aval clínico.

Además, se debe considerar la seguridad del paciente: el perfil de efectos adversos del principio activo y su adecuación al caso. Si existen riesgos particulares (por ejemplo, un paciente con alergias a ciertos componentes), la formulación permite excluir excipientes problemáticos o elegir alternativas más seguras, lo cual mejora la tolerancia (Sánchez-Regaña et al., 2013). La necesidad de individualización de la dosis es otro criterio clínico clave. Muchos pacientes –especialmente en pediatría y geriatría– requieren dosis inferiores o intermedias a las presentaciones comerciales; la FM posibilita ajustar concen-

traciones precisas para maximizar eficacia y minimizar riesgos. Igualmente, en pacientes pediátricos a menudo se requieren formas farmacéuticas no disponibles comercialmente (p. ej., soluciones orales de fármacos que solo existen en comprimidos para adultos); por ello las guías destacan que la FM llena estas lagunas terapéuticas en cuanto a formas y dosificaciones especiales (Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España, 2010, citado en Sánchez-Regaña et al., 2013).

La adaptación a poblaciones especiales incluye también a pacientes geriátricos (con disfagia u otras necesidades), a pacientes con enfermedades raras u “áreas huérfanas” de la terapéutica, y a casos que requieren combinaciones únicas de fármacos. En todos ellos, la elección de un PA mediante formulación magistral debe estar clínicamente justificada por la ausencia de alternativas adecuadas y por la expectativa de un beneficio terapéutico comprobado para el paciente individual (Abarca, Hernando, & Gilaberte, 2020). En suma, adecuación a la indicación, eficacia esperada, seguridad individual (incluyendo evitar excipientes no tolerados) y necesidad de personalización son los pilares clínicos de la selección del principio activo.

Criterios farmacológicos y biofarmacéuticos

Los criterios farmacológicos se refieren a las propiedades intrínsecas del fármaco y su interacción con el organismo, que influirán en el éxito de la formulación. Es esencial considerar el mecanismo de acción del PA y su pertinencia para la enfermedad: el fármaco escogido debe tener una acción farmacológica que aborde la fisiopatología del paciente. Asimismo, se evaluará la farmacocinética: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Por ejemplo, si se requiere una acción local y mínima absorción sistémica, puede preferirse un PA con baja biodisponibilidad sistémica o formulado en vía tópica; por el contrario, si el PA tiene un intenso efecto de primer paso hepático, quizás se busque una vía alternativa (transdérmica, sublingual, etc.) para mejorar su disponibilidad. La biodisponibilidad y la capacidad de penetración del fármaco según la vía de administración seleccionada son fundamentales: en FM se debe asegurar que el PA alcanzará el sitio de acción en concentración terapéutica. En este sentido, el farmacéutico debe tener en cuenta cómo la formulación influye en la liberación y absorción del PA. Por ejemplo, al formular para vía oral en pediatría, se sabe que formas líquidas son preferibles (y a veces indispensables) para cumplimiento y absorción adecuada en niños pequeños, mientras que en vía tópica la elección del vehículo puede modular la penetración cutánea.

También es crítico anticipar las interacciones farmacológicas, tanto con otros medicamentos que toma el paciente como interacciones entre principios activos si la fórmula lleva más de uno. Se debe verificar que el PA seleccionado no tenga incompatibilidades clínicamente significativas con la terapéutica concomitante del paciente. Por ejemplo, evitar un fármaco que pueda inhibir o inducir enzimas alterando el metabolismo de otros tratamientos del paciente, o que potencialice toxicidades. La FM ofrece la posibilidad de *combinar* principios activos, pero esto debe hacerse con base en racionalidad farmacológica: que las acciones sean complementarias o sinérgicas y sin interacción negativa entre ellos. Un caso ilustrativo es la combinación de vasoconstrictores y anestésicos locales en formulaciones para terapia dermatológica; siempre debe corroborarse que dicha asociación es estable y aporta beneficio terapéutico.

Se incluyen dentro de estos criterios las características fisicoquímicas que afectan la actividad del fármaco, como su pKa (que influye en la absorción según pH del entorno), si atraviesa barreras biológicas con facilidad, y el margen terapéutico. Este último es crucial: principios activos de margen terapéutico estrecho (donde la dosis eficaz se acerca a la tóxica) exigen mayor precisión y vigilancia al dosificarlos. En tales casos se seleccionará –y dosificará– el PA con extremo cuidado, y a veces se justifica la FM precisamente para lograr dosis a medida que

mantengan concentraciones seguras. En resumen, los criterios farmacológicos implican que el profesional valore si el fármaco correcto, en la vía correcta, alcanzará la diana terapéutica en el paciente sin inducir interacciones indeseadas.

Criterios técnico-farmacéuticos

Estos criterios atañen a la *viabilidad de la formulación* y a la calidad farmaco-técnica del preparado. En primer término, el PA debe ser estable en la forma farmacéutica deseada durante el tiempo de uso previsto. Se analiza la estabilidad fisicoquímica (tendencia a degradarse, sensibilidad a luz, temperatura, pH, etc.) y también la estabilidad microbiológica si aplica. Por ejemplo, si se elige un PA para una solución acuosa oral, debe ser estable en agua o requerir conservantes; si es fotosensible, habrá que envasarlo en frasco ámbar, etc. La solubilidad del principio activo es igualmente determinante: condiciona la posibilidad de incorporarlo en ciertos vehículos. Un fármaco insoluble en agua quizá deba formularse en suspensión en lugar de solución, o usarse un cosolvente; uno lipofílico puede requerir bases oleosas o emulsificantes. La selección racional implica escoger un PA cuya solubilidad y estabilidad sean compatibles con la forma farmacéutica indicada y con los excipientes disponibles.

Relacionado a lo anterior, se deben evaluar las compatibilidades e incompatibilidades tanto *fármaco-excipientes* como *fármaco-fármaco* (si la fórmula es combinada). Los excipientes no son inertes: pueden influir en la liberación del PA, en su estabilidad y hasta en su actividad. Por tanto, se seleccionarán solo aquellos vehículos y aditivos que no reaccionen ni degraden al principio activo. Por ejemplo, si un PA es incompatible con oxidantes, se evitarán excipientes propensos a oxidación; si requiere un cierto pH para estabilidad, se formulará con tampones adecuados, etc. Es buena práctica realizar una pre-formulación recopilando datos de estabilidad y compatibilidad del PA con excipientes antes de la preparación final. También se consideran aquí factores como la presentación y envase adecuados para la estabilidad: el material del envase, tipo de cierre, etc., deben proteger el producto.

Otro punto técnico es la disponibilidad de formas farmacéuticas apropiadas para elaborar la FM. El formulador elegirá el principio activo teniendo en cuenta si se podrá preparar en la forma deseada (crema, cápsula, suspensión, colirio, etc.) con las técnicas y equipos disponibles. Por ejemplo, algunos principios activos pueden no ser adecuados para ciertos tipos de formulación: un PA muy volátil no será idóneo para cápsulas abiertas, o uno termolábil no debería ser esterilizado por calor. Este análisis técnico se extiende a considerar si el PA necesita alguna técnica especial de incorporación o si existen mo-

nografías oficiales que orienten su preparación. De hecho, las buenas prácticas indican que la elaboración de cualquier fórmula magistral debe seguir métodos reconocidos por farmacopeas o compendios oficiales. Es ideal que el principio activo seleccionado cuente con monografía farmacopéica (USP, Farmacopea Europea u otra reconocida), lo que asegura que hay especificaciones de calidad y quizás fórmulas tipo disponibles. En la normativa de EE.UU., por ejemplo, se exige que los ingredientes activos usados en preparación magistral tengan una monografía USP/NF vigente o formen parte de un medicamento aprobado, salvo contadas excepciones (APC, 2024). Todo esto garantiza que el PA puede manipularse con *estándares de calidad reproducibles*.

Por último, dentro de los criterios técnico-farmacéuticos entra la consideración del margen terapéutico ya mencionada, pues influye en las especificaciones de la fórmula (ej.: un PA de margen estrecho obligará a controles de peso y homogeneidad más estrictos al encapsularlo). En resumen, un principio activo racional para FM debe poder formularse de manera estable, compatible y segura, con los excipientes y procesos disponibles, garantizando que el producto final mantenga potencia y pureza durante su uso (del Arco, 2016).

Criterios normativos y legales

La selección del principio activo también está limitada y guiada por la normativa vigente en cada país. Los marcos regulatorios definen qué sustancias pueden emplearse en formulación magistral y bajo qué condiciones. En general, se exige que los PA utilizados sean sustancias de uso medicinal reconocido y permitido. Por ejemplo, la normativa española (Ley 29/2006 y modificaciones) establece que las fórmulas magistrales deben prepararse con principios activos legalmente reconocidos en España para una indicación determinada, siguiendo las directrices del Formulario Nacional (de Mingo Rodríguez, 2025). Asimismo, si se pretendiera usar en una FM una sustancia no autorizada en el país (por no existir producto registrado con ella), la legislación suele requerir regímenes especiales de autorización excepcional. España, por ejemplo, contempla que la formulación de medicamentos no autorizados en el país solo puede hacerse conforme al Real Decreto 1015/2009 de uso de medicamentos en situaciones especiales (de Mingo Rodríguez, 2025). Esto garantiza un control y justificación clínica adicional en casos excepcionales.

En Perú, la Norma Técnica de Salud NTS N°122-MIN-SA/DIGEMID regula la elaboración de preparados farmacéuticos y exige igualmente que el principio activo esté autorizado para uso en formulación magistral. Esta nor-

ma enfatiza la necesidad de respaldar cada materia prima con su certificado de análisis y de preparar las fórmulas conforme a farmacopeas de referencia u otros compendios oficiales aprobados. Es decir, legalmente no se debe formular “cualquier” sustancia: solo aquellas con calidad farmacéutica comprobada y aval científico o farmacopéico. En EE.UU., la ley federal (21 U.S.C §353a, sección 503A) delimita que un ingrediente activo es elegible para preparación magistral únicamente si forma parte de un medicamento aprobado por FDA, tiene monografía en USP/NF, o aparece en la lista positiva de sustancias permitidas publicada por la FDA. Además, está prohibido formular principios activos que hayan sido retirados del mercado por problemas de seguridad o eficacia, o preparar copias esencialmente idénticas de medicamentos comerciales salvo en casos justificados (como desabastecimiento).

Otro aspecto normativo importante es verificar si el PA requiere condiciones especiales (p. ej., estupefacientes o psicotrópicos pueden requerir receta controlada y apego a legislación específica). El formulador debe asegurarse de cumplir con todas las autorizaciones, registro y rotulado exigidos por la autoridad sanitaria para ese principio activo en particular. En el etiquetado de la FM deberá figurar la DCI (Denominación Común Internacional) del PA y toda información obligatoria según farmacopea y normativa local. Por último, los lineamientos de buenas prácticas de elaboración (BPE) también son parte del

marco normativo: establecen que se elijan ingredientes de calidad certificada, que se documente su origen legal y que el proceso asegure trazabilidad. En conclusión, el principio activo ideal será aquel cuya utilización en FM esté amparada legalmente, contando con autorización explícita o implícita en normas nacionales (Farmacopea, Formulario Nacional, listas de sustancias permitidas) y cumpliendo con los requisitos regulatorios de calidad.

Criterios prácticos y productivos

En la práctica real de la formulación magistral, intervienen criterios logísticos y documentales que también guían la elección del PA. Uno de ellos es la disponibilidad de la materia prima con calidad farmacéutica. No basta con identificar un fármaco útil; es necesario poder conseguir el principio activo en forma de calidad adecuada (grado farmacéutico) a través de proveedores autorizados. Las guías recomiendan priorizar principios activos cuyo abastecimiento esté garantizado por fabricantes o importadores registrados ante la autoridad sanitaria (AEMPS, 2019). Por ejemplo, la AEMPS señala que el PA debe provenir de proveedores inscritos y contar con especificaciones de pureza, y que idealmente los PA a emplear tengan indicaciones aprobadas en algún medicamento comercial en el país (o de lo contrario, tratarse como uso *off-label* declarado).

En la selección práctica se verifica entonces que el insumo (polvo, granulado, etc.) esté disponible en el mercado local, con un certificado de análisis que avale su identidad, potencia y pureza (NTS 122-MINSA exige conservar copia de dicho certificado). Si un determinado PA no se consigue de fuente confiable, habría que descartarlo o sustituirlo por otra opción terapéutica.

Otro criterio práctico es la existencia de información técnico-científica que guíe la formulación. Es preferible elegir principios activos sobre los cuales haya bibliografía suficiente en cuanto a métodos de formulación, estabilidad, compatibilidad y, si es posible, monografías oficiales o fórmulas tipo. La presencia de una monografía en farmacopea o en un Formulario Nacional tipificado ofrece garantía de que el PA ha sido utilizado en formulaciones previas con éxito y que se dispone de parámetros validados (p. ej., pH óptimo, solventes recomendados, tiempo de estabilidad, etc.). Por ejemplo, el Formulario Nacional español incluye fórmulas tipificadas para ciertas necesidades pediátricas, como la solución oral de clonidina 20 µg/mL para niños hipertensos o con otros trastornos, indicando excipientes seguros (Asociación Española de Pediatría, 2020). Contar con este tipo de referencias facilita la elaboración y reduce la incertidumbre. Por el contrario, formular con un PA sobre el cual no hay datos publicados de estabilidad o composición, aumenta el riesgo; solo debería hacerse si es la única alternativa para el paciente

y extremando las precauciones (idealmente emprendiendo estudios de estabilidad a corto plazo según guías ICH, como sugieren los protocolos del Formulario Nacional).

Desde el punto de vista productivo, también se valora la experiencia previa que el laboratorio magistral tenga con cierto principio activo. Si el equipo ya ha formulado ese PA frecuentemente, se cuenta con un know-how práctico (p. ej., técnicas de pulverización, envasado especial, saborización en caso de formulaciones pediátricas) que agiliza su preparación con calidad. En cambio, un PA muy novedoso podría requerir etapas de desarrollo y validación interna. Asimismo, la economía y tiempos de entrega pueden influir: un principio activo extremadamente costoso o de importación difícil podría no ser viable en la práctica para uso magistral regular, a menos que sea insustituible clínicamente.

Sin embargo, este aspecto económico nunca debe primar sobre los criterios clínicos y de seguridad; más bien sirve para planificar y gestionar la adquisición del PA. En resumen, en los criterios prácticos se concreta que el PA seleccionado debe ser asequible, de calidad comprobada, y respaldado por información que permita formularlo correctamente y garantizar el éxito terapéutico de la preparación.

Ejemplos de principios activos frecuentemente usados en formulación magistral

A modo de ilustración, se describen algunos principios activos comúnmente empleados en formulaciones magistrales y las razones de su elección:

Ácido fusídico: es un antibiótico tópico muy valorado en dermatología por su actividad contra *Staphylococcus aureus* y otros cocos grampositivos cutáneos. Se elige en formulación magistral para tratar infecciones de piel y mucosas cuando se requiere una preparación específica no disponible comercialmente, por ejemplo, en concentraciones particulares o en combinación con otros fármacos. Un caso frecuente es la elaboración de cremas dermatológicas que combinen ácido fusídico (~2%) con un corticoide (hidrocortisona, betametasona, etc.) para abordar simultáneamente la infección y la inflamación en lesiones localizadas. Si bien existen presentaciones comerciales de ácido fusídico (cremas, pomadas oftálmicas), la FM permite ajustarse a las necesidades del paciente: por ejemplo, preparando un colirio de ácido fusídico para una queratitis bacteriana en concentración y vehículo adecuados. Se elige este PA por su eficacia clínica conocida y porque es estable en formulaciones tópicas acuosas/oleosas. Además, suele ser bien tolerado (seguridad) y resulta útil en poblaciones especiales como pediatría, donde alterna-

tivas sistémicas serían más tóxicas. Su espectro específico y la poca resistencia bacteriana reportada lo hacen idóneo cuando el cultivo sugiere estafilococo sensible.

Minoxidil: es el fármaco de elección en alopecia androgénica y otros tipos de caída del cabello debido a su efecto vasodilatador y estimulador del folículo piloso. Comercialmente existen soluciones tópicas de minoxidil al 2% (indicado en mujeres) y 5% (en hombres), pero la formulación magistral amplía considerablemente las opciones terapéuticas con este activo. Mediante FM se pueden preparar concentraciones intermedias o superiores (ej. 3%, 4%, hasta 10% en casos refractarios) ajustando la dosis a la respuesta del paciente. Asimismo, el minoxidil magistral puede vehiculizarse en formas distintas a la solución hidroalcohólica estándar: por ejemplo, en emulsiones no alcohólicas o geles, mejor tolerados en cuero cabelludo sensible.

Esto es especialmente importante porque las soluciones comerciales contienen alto porcentaje de propilenglicol y etanol, que en algunos pacientes causan irritación; al formular, el farmacéutico puede optimizar el vehículo cosméticamente (p. ej., usando lociones menos grasosas o agregando excipientes para mejorar la textura). También se aprovecha la FM para asociar minoxidil con otros principios activos que sinergizan en alopecia: un ejemplo es la adición de tretinoína en baja concentración, la cual

aumenta la absorción del minoxidil y estimula el folículo, habiéndose demostrado que la combinación de minoxidil 5% + tretinoína 0,01% una vez al día equivale en eficacia al minoxidil 5% dos veces al día. Otras combinaciones incluyen antifúngicos (ketoconazol, clotrimazol) si hay componente seborreico, o corticoides tópicos (clobetasol suave) en *Alopecia areata*. En suma, minoxidil se selecciona en FM por su eficacia probada en promover el crecimiento capilar, permitiendo personalizar la concentración y mejorar la tolerancia mediante vehículos apropiados, lo que optimiza la adherencia al tratamiento (Sánchez-Regaña et al., 2013).

Dexametasona: es un corticosteroide de alta potencia antiinflamatoria, cuyo uso en formulaciones magistrales se justifica en diversos escenarios. Una aplicación típica es en enjuagues orales o colutorios para tratar lesiones inflamatorias extensas de la mucosa (por ejemplo, en el liquen plano oral erosivo o estomatitis por quimioterapia). La dexametasona (generalmente como fosfato sódico) se prefiere frente a otros corticoides en soluciones orales debido a una característica físico-química clave: es altamente hidrosoluble, a diferencia de la mayoría de corticoides que son liposolubles, lo que la hace ideal para incorporarla en soluciones acuosas que el paciente pueda usar como enjuague (Iglesias-Sancho, Llambí-Mateos, & Salleras-Redonnet, 2020). De este modo se logran concentraciones eficaces en la mucosa afectada con mínima

absorción sistémica. Asimismo, la dexametasona en FM puede emplearse en formulaciones tópicas especiales (ej: geles o pomadas dermatológicas) cuando se requiere un corticoide potente en baja concentración y en combinaciones no disponibles comercialmente.

Por ejemplo, existen fórmulas magistrales dermatológicas que combinan dexametasona con anestésicos (lidocaína) y antihistamínicos (difenhidramina) en solución acuosa para aliviar el dolor y la inflamación de mucositis oral (Iglesias-Sancho, Llambí-Mateos, & Salleras-Redonet, 2020). También en oftalmología, se formulan colirios estériles de dexametasona en concentraciones adaptadas o asociada a antibióticos. En resumen, se elige dexametasona por su eficacia antiinflamatoria robusta, su versatilidad para formularse en diferentes vehículos (gracias a su forma soluble) y la posibilidad de cubrir necesidades donde otros corticoides no están disponibles o no son tan adecuados (p. ej., prednisolona oral líquida de ciertas concentraciones para pediatría). Siempre se atiende a su perfil de seguridad, utilizando la dosis mínima eficaz individualizada para evitar efectos sistémicos.

Lidocaína: anestésico local ampliamente utilizado en formulaciones magistrales para controlar dolor o prurito localizado. La lidocaína es escogida frecuentemente por su rápido inicio de acción y perfil seguro aplicado tópicamente. Se incorpora en geles, cremas o soluciones según la necesidad: por ejemplo, geles anestésicos orales (a

concentraciones 2–4%) para aliviar el dolor en mucositis, aftas múltiples o durante procedimientos odontológicos en pacientes pediátricos. Una fórmula magistral típica es el llamado “enjuague para mucositis” que combina lidocaína 2% con difenhidramina, corticoide y un antifúngico, permitiendo analgesia oral en pacientes oncológicos con estomatitis (Iglesias-Sancho *et al.*, 2020). Asimismo, la lidocaína al 5% en crema se utiliza en preparaciones tipo *EMLA* (frecuentemente junto a prilocaína al 5%) para anestesia tópica de la piel antes de procedimientos (punción, láser), siendo crucial en pacientes pediátricos o con alergia a presentaciones comerciales.

La FM posibilita ajustar estas concentraciones o vehículos (por ejemplo, preparar geles acuosos transpirables en lugar de cremas oclusionantes, dependiendo de la zona a tratar). También en dolor neuropático localizado, se formulan pomadas con lidocaína (a veces asociada a capsaicina, ketamina u otros coadyuvantes) para pacientes con contraindicación de tratamientos sistémicos. La elección de lidocaína se sustenta en su eficacia analgésica local, su versatilidad para combinarse con otros fármacos en un mismo preparado y su buen margen de seguridad tópica (siempre y cuando se evite exceder la concentración segura y área de aplicación, para no inducir absorción sistémica significativa). En suma, es un PA imprescindible en FM para manejo individualizado del dolor por su rápido efecto y adaptabilidad.

Clonidina: fármaco agonista alfa-2 adrenérgico que ejemplifica la utilidad de la FM especialmente en pediatría. La clonidina se emplea en niños para tratar hipertensión arterial, síndrome de abstinencia, trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) y ciertos cuadros neurológicos (p. ej., tics) en los cuales las presentaciones comerciales no están adaptadas. Las tabletas de clonidina disponibles (0,1 mg) dificultan la dosificación precisa en niños pequeños, por lo que a través de la formulación magistral se prepara habitualmente una solución oral de clonidina a baja concentración (típicamente 20 µg/mL) que permite ajustar la dosis en microgramos por kilo.

Esta fórmula líquida *tipificada* está incluida en formularios pediátricos oficiales (AEMPS, 2019) y demuestra cómo la FM satisface una necesidad terapéutica: individualizar dosis muy pequeñas con exactitud. La clonidina se selecciona entonces por su eficacia en las indicaciones mencionadas y porque no existe equivalente comercial adecuado para niños (en España, por ejemplo, no hay jarabe de clonidina disponible en el mercado, de ahí la elaboración magistral). Otro campo donde aparece la clonidina en FM es el del dolor crónico o paliativo: a veces se asocia en geles tópicos para dolor neuropático refractario (aprovechando su efecto modulador de nocicepción) o en mezclas intratecales personalizadas, aunque esto último se restringe a ámbitos hospitalarios especializados.

En cualquier caso, la utilización de clonidina magistral requiere cumplir con estrictas condiciones de estabilidad (es sensible a la luz, por lo que se envasa en frascos topacio) y seguridad (dada su potencia, se etiqueta claramente para evitar sobredosis). Su elección se basa, en resumen, en la necesidad de dosis o formas no convencionales y en la evidencia clínica de su utilidad en poblaciones especiales; la FM aporta la solución adaptada, garantizando la calidad mediante el control de concentración y pureza del preparado (Pediámecum, AEP, 2020).

Otros ejemplos frecuentes incluyen muchos principios activos que la industria farmacéutica no ofrece de forma adecuada para ciertos pacientes: *hormonas* en dosis bajas (ej. estradiol en geles a 0,01–0,1% para dermatología), *antihistamínicos tópicos* personalizados (difenhidramina en gel acuoso para urticaria localizada), *analgésicos en formulación transdérmica* (ketamina tópica para dolor neuropático), *fármacos para enfermedades raras* (como ácido chenodesoxicólico en cápsulas para cerebrotendinosis xantomatosa), entre muchos otros.

En todos estos casos, la decisión de emplear un principio activo en una fórmula magistral surge de *criterios clínicos* –es la mejor opción para el paciente–, se sustenta en *criterios farmacológicos* –el fármaco puede actuar adecuadamente por la vía propuesta–, se confirma con *criterios técnico-farmacéuticos* –es posible preparar un

medicamento estable y de calidad–, y está enmarcada en la *legalidad y la práctica* –el ingrediente está autorizado y disponible con garantía. De esta manera, la formulación magistral cumple su misión de proporcionar terapias personalizadas efectivas y seguras, integrando ciencia y arte farmacéutico en beneficio del paciente individual.

Selección y función de excipientes

La selección adecuada de excipientes en formulación magistral es un proceso crítico que debe basarse tanto en criterios técnicos como clínicos avanzados. Los excipientes, si bien carecen de acción farmacológica propia, influyen en la eficacia, estabilidad y seguridad de la preparación, por lo que su elección debe ser racional y respaldada por normativas farmacéuticas reconocidas. A continuación, se detallan los criterios técnicos y clínicos de selección, las funciones tecnológicas más comunes de los excipientes, ejemplos de formulaciones reales por forma farmacéutica. Este contenido se elabora con un rigor académico conforme a lineamientos reconocidos, incluyendo referencias oficiales (farmacopeas, guías de agencias regulatorias) y literatura académica reciente.

Criterios técnicos avanzados para la selección de excipientes

Calidad farmacéutica y compendial: Un principio fundamental es que los excipientes cumplan con especificaciones de calidad farmacopéicas. Idealmente, cada excipiente debe poseer monografía en farmacopeas oficiales (Real Farmacopea Española - RFE, Farmacopea Europea, USP, etc.), lo que garantiza su identidad, pureza y calidad reproducible. Cuando un excipiente no está descrito en farmacopeas reconocidas, se deben emplear especificaciones del fabricante con máxima precaución, y su uso suele ser excepcional. En términos prácticos, se prefiere utilizar excipientes grado farmacéutico, aprobados por autoridades sanitarias, evitando sustancias de calidad desconocida o uso exclusivamente industrial (Villafuerte, 2011). Esto asegura seguridad, calidad y consistencia lote a lote en las formulaciones (AEMPS, s.f.). Además, un criterio de calidad es la consistencia en el suministro: optar por excipientes disponibles de múltiples proveedores confiables, para evitar problemas de abastecimiento (Villafuerte, 2011).

Compatibilidad fisicoquímica con el principio activo: Se debe evaluar la posible interacción entre el excipiente y el fármaco, así como con otros excipientes de la fórmula. Un excipiente adecuado no debe reaccionar ni degra-

dar al principio activo, ni catalizar su descomposición, ni alterar su biodisponibilidad de forma indeseada. Por ejemplo, excipientes oxidantes podrían inactivar fármacos susceptibles a oxidación, o un excipiente ácido/base podría desestabilizar un fármaco lábil al pH. Durante la fase de diseño se realizan estudios de compatibilidad medicamento-excipiente (p. ej., mezclas secas a 40°C) para detectar interacciones. La estabilidad química y física de la formulación final debe mantenerse durante su vida útil; por ello, se seleccionan excipientes que contribuyan a esa estabilidad sin introducir incompatibilidades. En compuestos sensibles, como emulsiones, es crucial que los excipientes (emulsionantes, tampones, etc.) mantengan el pH y eviten la separación de fases. Un excipiente mal elegido puede disminuir la potencia o acelerar la caducidad del preparado, de ahí la importancia de las pruebas de compatibilidad y estabilidad acelerada (López, Justo, & Santos, 2025).

Funcionalidad tecnológica requerida: La elección de excipientes obedece principalmente a la función tecnológica que deben desempeñar en la forma farmacéutica (Villafuerte, 2011; García, 2023). Se deben definir las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas deseadas del producto y seleccionar excipientes que ayuden a lograrlas. Entre los criterios técnicos específicos destacan:

- *Solubilidad y disolución:* si el fármaco es poco soluble en el solvente deseado, se considerarán excipientes solubilizantes (p. ej., cosolventes como glicerina, propilenglicol; tensoactivos como polisorbato 80; ciclodextrinas) para asegurar la dosis uniforme en solución. Por otro lado, para fármacos muy solubles, puede requerirse un agente que modere la velocidad de disolución (p. ej., polímeros formadores de matriz en suspensión). La polaridad del principio activo orienta esta decisión: fármacos hidrosolubles suelen formularse en soluciones o jarabes, mientras que fármacos hidrofóbicos requieren suspensiones o emulsiones apropiadas.
- *Viscosidad y forma de dosificación:* la viscosidad de la preparación debe ser la apropiada para su administración. Por ejemplo, jarabes orales y suspensiones requieren cierto espesor para mantener la dosis uniforme y mejorar la palatabilidad, lo que se logra con viscosizantes o agentes suspensorios (como celulosas, gomosas). Sin embargo, no deben ser excesivamente viscosos para no dificultar su manejo, especialmente en pediatría. En formulaciones tópicas, la consistencia (crema, gel, ungüento) dependerá de excipientes gelificantes o bases apropiadas que permitan la aplicación uniforme sobre la piel o mucosas.

- *pH y capacidad tamponante*: muchos fármacos requieren un rango de pH específico para permanecer estables o para ser absorbidos correctamente. Se seleccionan excipientes tamponadores o reguladores de pH (ej. citratos, fosfatos, ácido cítrico) para mantener el pH óptimo de la formulación durante el almacenamiento. Un pH adecuado también es crucial para la comodidad del paciente (evitar irritación en mucosas) y para la eficacia de conservantes. Por ejemplo, parabenos tienen mejor actividad conservante en pH ligeramente ácido, mientras que la solubilidad de ciertas drogas puede requerir medios alcalinos; en esos casos, el formulador elige el compromiso apropiado respaldado por excipientes tampones.
- *Estabilidad física (polimorfismo, humedad)*: debe considerarse la higroscopicidad y contenido de humedad de los excipientes, especialmente en formas sólidas. Excipientes muy higroscópicos pueden absorber agua del ambiente, afectando la dureza de comprimidos o la fluidez de polvos. Por ello, para fármacos sensibles a la humedad se prefieren excipientes secos o incluso desecantes (como silicatos) que mantengan la formulación estable. También se evalúa la compatibilidad de densidad y tamaño de partícula entre fármaco y excipiente: por ejemplo, en cápsulas, un fármaco

de alta densidad puede segregarse de un diluyente de densidad muy diferente; se eligen diluyentes de densidad similar o se ajusta el tamaño de partícula para evitar segregación. Igualmente, las propiedades de flujo de los polvos determinan la necesidad de agentes de flujo (glidantes) como la sílice coloidal.

- *Proceso de elaboración:* en formulación a pequeña escala (farmacia), el proceso también influye en la selección. Se buscan excipientes que sean fácilmente manejables y multifuncionales, para simplificar pasos de elaboración. Por ejemplo, un mismo excipiente puede actuar como diluyente y aglutinante, reduciendo el número de componentes necesarios (Villafuerte, 2011). Asimismo, excipientes que faciliten el llenado de cápsulas o el vertido de líquidos (p. ej., aceites menos viscosos) pueden ser preferibles por eficiencia del proceso. Aunque la manufactura industrial difiere de la escala magistral, algunos principios se comparten: evitar excipientes que dificulten el mezclado o requieran equipamientos complejos no disponibles en la farmacia. La calidad por diseño (QbD) sugiere definir el perfil de producto deseado y elegir excipientes para lograrlo con robustez de proceso (Villafuerte, 2011).

En resumen, la selección técnica de excipientes involucra un *balance entre funcionalidad, compatibilidad y calidad compendial*, sin olvidar consideraciones prácticas de elaboración, costo y disponibilidad (Villafuerte, 2011). Cada excipiente debe cumplir un propósito específico en la fórmula, evitando añadir sustancias superfluas. De hecho, se recomienda usar el menor número de excipientes posible que garantice las propiedades requeridas, a fin de minimizar riesgos de interacción y maximizar sencillez (Villafuerte, 2011).

Criterios clínicos para la selección de excipientes

Además de los criterios fisicoquímicos, el formulador debe incorporar criterios clínicos en la selección de excipientes, poniendo al paciente en el centro de las decisiones. Esto implica evaluar la seguridad del excipiente según la vía de administración y la población específica (edad, condiciones clínicas), la tolerancia individual (alergias, intolerancias) y las interacciones con patologías de base o tratamientos concomitantes (López et al., 2025). A continuación, se detallan estos aspectos:

Seguridad según la vía de administración: no todos los excipientes son adecuados para todas las vías; su inocuidad puede variar dramáticamente según cómo y dónde se administre el medicamento. Por ejemplo:

- *Vía oral:* es generalmente la más permisiva, pero incluso aquí se deben evitar excipientes con toxicidad conocida o potencial en ciertos pacientes. Por ejemplo, el etanol usado como cosolvente o conservante en jarabes debe limitarse en pediatría y en pacientes con enfermedad hepática o historia de abuso de alcohol. Se prefiere formular presentaciones pediátricas libres de alcohol o con títulos alcohólicos muy bajos (p. ej., usar sorbitol/glicerina como vehículos alternativos). Asimismo, excipientes como propilenglicol pueden ser seguros en dosis pequeñas para adultos, pero en neonatos pueden acumularse y causar toxicidad (metabólica inmadura), por lo que su dosis debe restringirse cuidadosamente (López et al., 2025). La Agencia Europea del Medicamento (EMA) publica directrices con cantidades máximas recomendadas de ciertos excipientes en preparados pediátricos (p. ej., <1 mg/kg/día de benzoato sódico en neonatos, evitar polisorbatos intravenosos en prematuros, etc.), reflejadas en normativas nacionales (European Medicine Agency, 2018).
- *Vías mucosas (tópica en mucosa oral, nasal, oftálmica, vaginal, rectal):* las mucosas son más susceptibles a irritación y absorben componentes más directamente al torrente sanguíneo que

la piel intacta. Por tanto, excipientes irritantes (alcohol, glicol en alta concentración, detergentes fuertes) deben evitarse o usarse en concentraciones mínimas. Por ejemplo, los colutorios o preparados orales tópicos deben formularse preferentemente sin alcohol o con niveles reducidos para no reseca ni irritar la mucosa. En soluciones oftálmicas, los conservantes como el cloruro de benzalconio, aunque comunes, pueden dañar la superficie ocular con uso prolongado; se valora usar presentaciones monodosis sin conservantes en pacientes de uso crónico (p. ej., lágrimas artificiales). En formulaciones nasales, se evita el uso de excipientes volátiles o muy viscosos que puedan alterar la función ciliar. Vía vaginal y rectal: el vehículo debe ser apropiado (p. ej., bases oleosas o glicerizadas que fundan a temperatura corporal) y no alterar excesivamente el pH local; se evitan tensioactivos aniónicos fuertes que puedan provocar escozor. Un caso particular son las vías parenterales (inyectables): aquí los excipientes deben ser de pureza inyectable y grado parenteral (libres de endotoxinas, etc.). Solventes como polisorbato 80 o Cremophor EL han causado reacciones anafilactoides en inyección intravenosa, por lo que su uso requiere monitoreo y justificación (p.ej., cremofor en formula-

ciones de vitamina K o paclitaxel). En nutrición parenteral neonatal, se detectó que polisorbato 80 y otras emulsificantes en altas dosis causaban disfunción hepática; este conocimiento orienta a limitar su concentración (AEMPS, 2023). En general, para cualquier vía, se consulta la bibliografía toxicológica para verificar dosis máximas sin efecto adverso de cada excipiente en esa ruta de administración.

Consideraciones según grupo poblacional:

dentro de la seguridad por vía, es crucial distinguir necesidades especiales de poblaciones vulnerables:

- *Pediatría*: los niños (especialmente neonatos y lactantes) tienen capacidades metabólicas y de eliminación inmaduras, lo que los vuelve más susceptibles a la toxicidad de excipientes que serían inofensivos en adultos. Un ejemplo histórico es el alcohol bencílico (bacteriostático) que provocó el “síndrome del jadeo” mortal en neonatos cuando se usaba como conservante en soluciones inyectables; actualmente se contraindica el alcohol bencílico en <2 años. Otro caso es el propilenglicol, solvente que puede causar acidosis láctica y depresión del SNC en infantes si se acumula; por ello se establecen límites de mg/kg para diferentes edades (FDA/EMA recomien-

dan evitarlo en neonatos o usar dosis <1 mg/kg/día). Los parabenos (conservantes) también se dosifican cuidadosamente en pediatría debido a potenciales efectos estrogénicos débiles; la suma de parabenos no debe exceder 10 mg/kg/día en niños (Soni, Carabin, & Burdock, 2005). La sacarina sódica como edulcorante está considerada segura en pediatría en las dosis habituales, pero excipientes como sorbitol (edulcorante y laxante) pueden causar diarrea osmótica en niños pequeños si la preparación contiene grandes cantidades. Las autoridades han creado recursos como la base de datos STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Pediatrics), que compila la información de seguridad de excipientes en niños (Salud Castilla y León, 2020) para guiar a los formuladores. En resumen, en formulación pediátrica se sigue el principio “lo que es seguro en adultos puede no serlo en niños”, aplicando dosis mínimas eficaces de excipientes y evitando los de riesgo conocido (Gershanik, Boecler, Ensley, McCloskey, & George, 1982).

- *Geriatría*: los pacientes mayores pueden presentar alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción, además de comorbilidades y polifarmacia. Si bien no hay listados tan específicos como en pediatría, se debe conside-

rar que los ancianos suelen ser más sensibles a ciertos compuestos. Por ejemplo, pueden tolerar mal *volúmenes altos de sorbitol* en el vehículo, resultando en diarreas. Asimismo, la función renal reducida puede dificultar la eliminación de excipientes acumulativos (como PEG en altas cantidades). Muchos ancianos son hipertensos o cardíacos: se debe observar el contenido de sodio de la fórmula (p. ej., en tabletas efervescentes, el bicarbonato sódico aporta sodio significativo) ya que podría contribuir a descompensar la tensión arterial o insuficiencia cardíaca. Otro aspecto: en geriatría a veces hay disminución del gusto, por lo que sabores demasiado fuertes (mentol alto, por ejemplo) pueden ser mal recibidos; se prefiere saborizar suavemente. La fragilidad de la piel en ancianos también exige precaución en tópicos: excipientes como urea a concentraciones altas pueden irritar o sobreexfoliar piel senil; igualmente, el alcohol en geles hidroalcohólicos puede reseca excesivamente su piel. Por tanto, la *tolerabilidad local* y sistémica debe ajustarse, escogiendo excipientes más *blandos* cuando sea posible (cremas emolientes en vez de geles con mucho alcohol, etc.). La formulación magistral permite adaptar muchos de estos aspectos a cada paciente geriátrico (Comoglu & Ozyilmaz, 2025).

Tolerancia individual, alergias e intolerancias: un valor añadido de la formulación magistral es la capacidad de eliminar o sustituir excipientes problemáticos a los que un paciente en particular no tolere. Para ello, el farmacéutico debe recabar información sobre alergias alimentarias o medicamentosas relevantes que puedan relacionarse con excipientes:

- *Alergias alimentarias (cacahuete, soja, gluten, proteínas animales):* muchos excipientes derivan de fuentes naturales que pueden contener alérgenos. Un caso conocido es el aceite de cacahuete (maní) usado como vehículo oleoso: está contraindicado en personas alérgicas al cacahuete o soja, dado que a menudo contiene trazas proteicas alergénicas. De igual forma, excipientes derivados de soja (lecitina, aceite de soja hidrogenado) presentan riesgo para alérgicos a soja. En cuanto al gluten, el almidón de trigo u otros cereales puede contener gluten residual; en pacientes celíacos se debe evitar almidones no certificados sin gluten. La normativa indica que un medicamento es seguro para celíacos si aporta <20 ppm de gluten (muy por debajo de umbral de reacción), pero en formulación magistral es preferible directamente usar almidón de maíz o patata en lugar de trigo, eliminando el riesgo (Sakai, y otros, 2012). Para alérgicos

a proteínas lácteas, verificar si la lactosa excipiente tiene trazas de proteínas (suele estar altamente purificada, con riesgo mínimo, pero es una consideración). Excipientes de origen animal: gelatina en cápsulas (generalmente bovina o porcina) puede ser problemática no solo por alergias sino por restricciones culturales/religiosas (p. ej., pacientes que no consumen cerdo). En tales casos, se pueden emplear cápsulas vegetales de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en vez de gelatina. La lanolina (derivado de la lana de oveja) en pomadas es un conocido sensibilizante; en pacientes con alergia a lanolina o dermatitis atópica severa, conviene usar bases alternativas (vaselina, ceras vegetales) (Sakai, y otros, 2012).

- *Intolerancias metabólicas:* existen trastornos genéticos donde ciertas sustancias comunes resultan dañinas. Un ejemplo es la fenilcetonuria (PKU): estos pacientes no metabolizan fenilalanina, por lo que cualquier excipiente que aporte fenilalanina debe evitarse. En concreto, el edulcorante aspartamo (E-951) se metaboliza a fenilalanina; los medicamentos que lo contienen deben llevar advertencia y están *contraindicados en pacientes con PKU*. En formulación magistral, si un paciente fenilcetonúrico requiere un preparado endulzado, se elegirá sacarosa, sucralosa

u otro edulcorante no convertido a fenilalanina en lugar de aspartamo (Bobillot, y otros, 2024). Otra condición es la intolerancia hereditaria a la fructosa: estos pacientes no deben recibir sorbitol, fructosa, sacarosa ni polioles derivados, ya que les provocarían hipoglucemia grave y acidosis. Por tanto, jarabes o suspensiones para ellos deben formularse con otros vehículos (p. ej., usar glucosa pura en lugar de fructosa, o soluciones de maltodextrina). Igualmente, quienes tienen intolerancia a lactosa (deficiencia de lactasa) pueden experimentar síntomas GI si ingieren medicamentos con lactosa como diluyente; aunque la cantidad por dosis suele ser baja, en tratamientos crónicos puede ser significativo. Para estos pacientes, se prefiere emplear otros diluyentes (celulosa microcristalina, almidón) en cápsulas magistrales para evitar malestar. La intolerancia hereditaria a galactosa (galactosemia) también implica evitar lactosa o galactosa en la fórmula (Bobillot, y otros, 2024).

- *Reacciones idiosincráticas y sensibilización:* algunos excipientes pueden causar reacciones adversas en ciertos individuos susceptibles. Por ejemplo, los colorantes azoicos (tartrazina E-102, amarillo anaranjado E-110, azorrubina E-122, etc.) se han asociado con urticaria y bron-

coespasmo en pacientes asmáticos o con alergia a salicilatos. La legislación europea incluye a tartrazina y otros colorantes en la lista de “excipientes de declaración obligatoria”, requiriendo que se advierta “puede provocar reacciones en personas alérgicas” en el prospecto (Visternicu, y otros, 2025). Por tanto, en lo posible, se evitan colorantes azoicos en formulaciones para asmáticos; pueden usarse colorantes no azoicos o naturales como alternativa, o simplemente no colorear la fórmula (los preparados magistrales no necesitan ser vistosos si ello compromete la tolerancia). Asimismo, los sulfitos (metabisulfito sódico, bisulfito) empleados como antioxidantes pueden desencadenar reacciones alérgicas y broncospasmo en susceptibles (especialmente asmáticos). Si el paciente es asmático conocido o ha mostrado alergia a sulfitos en alimentos, se buscarán antioxidantes alternativos (ej. ácido ascórbico, tocoferol) o se omitirá ese excipiente vigilando la estabilidad. Otro conservante del que se reportan alergias es el tiomersal (derivado organomercurial) usado en colirios y vacunas; en individuos sensibilizados se formula sin él, empleando presentaciones monodosis oftálmicas o otros conservantes (OCU, 2021).

En síntesis, la selección clínica de excipientes implica personalizar la formulación al paciente, maximizando la seguridad. Se deben identificar y eliminar excipientes contraindicados por edad (p. ej., no usar benzocaína tópica en lactantes por riesgo de metahemoglobinemia), por alergias/intolerancias o por enfermedades de base (p. ej., evitar excipientes azucarados en diabéticos, sodio en hipertensos, aspartamo en fenilcetonúricos, etc.). Las agencias reguladoras proporcionan listados de excipientes de efecto conocido que deben declararse en el etiquetado con sus precauciones (EMA/AEMPS, 2017); el farmacéutico formulador debe conocer dichas listas para tomar decisiones informadas. Finalmente, siempre que sea posible, se optará por excipientes inertes, hipoalergénicos y de amplia seguridad, y se informará al paciente de cualquier precaución especial relacionada con los componentes de su medicamento personalizado (por ejemplo, “esta preparación contiene 5% de alcohol, úsese con cuidado en niños”). De esta forma, la formulación magistral logra optimizar la terapéutica evitando excipientes problemáticos y mejorando la adherencia y seguridad.

Funciones tecnológicas comunes de los excipientes en formulación magistral

En la práctica de la formulación, los excipientes se utilizan para cumplir una variedad de **funciones tec-**

nológicas que facilitan la fabricación, conservación y administración de los medicamentos individualizados. A continuación, se enumeran las categorías funcionales más habituales en formulación magistral, junto con su descripción y ejemplos típicos (Allen & Ansel, 2014; OCU, 2021):

- **Vehículos o bases:** son los excipientes que constituyen la base de la forma farmacéutica y en los cuales se dispersa o disuelve el principio activo para su entrega al paciente. Cumplen la función de “llevar” el fármaco hasta el sitio de acción. Ejemplos: en *soluciones orales*, el vehículo por excelencia es el agua purificada (a veces mezclada con co-vehículos como glicerina o sorbitol que añaden viscosidad y palatabilidad). En *jarabes* pediátricos, el Jarabe Simple (sacarosa ~65% p/p) se usa tradicionalmente como vehículo endulzado y conservante por su alta presión osmótica (Villafuerte, 2011). Para *inyectables*, los vehículos deben ser estériles y apirógenos: típicamente agua para inyección, y en preparados oleosos intramusculares, aceites vegetales refinados (ej. aceite de sésamo, de ricino hidrogenado) (European Medicine Agency, 2020). En *formas semisólidas tópicas*, las bases pueden ser oleosas (vaselina, lanolina, aceites minerales o vegetales para pomadas), absorbentes (bases emulsionantes tipo cera de abejas, alcohol cetíli-

co, que forman cremas W/O), o hidrófilas (bases crema O/W con PEG, emulsificantes aniónicos, etc.), según la necesidad de hidratación o oclusividad de la piel. Un ejemplo es la base cold cream para cremas tipo agua en aceite, o la base emulsiva tipo farmacia (crema Lanette) para cremas O/W. En *supositorios*, la base vehículo habitual es la manteca de cacao (aceite de teobroma) o sustitutos glicéridos semisintéticos (Witepsol®), que funden a temperatura corporal liberando el fármaco (Barnes, Mijaljica, Townley, Spada, & Harrison, 2021). También se usa la base glicerina (glicerina + gelatina + agua) para supositorios y óvulos de liberación más lenta (con efecto desecante local) (Freisz, y otros, 2024). La selección del vehículo influye en la velocidad de liberación del fármaco y en la estabilidad de la forma: por ejemplo, bases oleosas retrasan la liberación en supositorios versus bases hidrosolubles que se disuelven más rápido (Jin, Imran, & Mohammed, 2022).

- **Diluyentes (rellenos):** son excipientes inertes que aportan volumen a la forma farmacéutica, especialmente necesarios cuando la dosis del principio activo es muy pequeña y se requiere un volumen o peso manejable (Burande, y otros, 2024). Son cruciales en cápsulas, tabletas y pol-

vos. Ejemplos: lactosa (monohidrato o anhidra) es uno de los diluyentes más usados en cápsulas y comprimidos por su compatibilidad y compresibilidad; también el almidón de maíz, celulosa microcristalina (Avicel©) y fosfato dicálcico son comunes (Burande, y otros, 2024). En cápsulas magistrales de bajo dosaje (p. ej., cápsulas de estrógenos 0,1 mg), la lactosa suele constituir la mayor parte del peso de la cápsula (Lara, Afonso U, Afonso, Jeremi, & Khinast, 2025). En preparaciones líquidas, el concepto de diluyente se extiende al vehículo líquido (ya mencionado), y en semisólidos no suele aplicarse porque el volumen viene dado por la base. Al elegir un diluyente sólido se considera compatibilidad (por ejemplo, la lactosa puede reaccionar con aminas formando productos de Maillard en presencia de humedad y calor), por lo que en casos especiales se usaría *dibásico de calcio* u otro excipiente inerte (Burande, y otros, 2024). Los diluyentes también pueden influir en la *disponibilidad* del fármaco: la celulosa microcristalina puede adsorber ligeramente fármacos lipofílicos, mientras que la lactosa es hidrofílica y soluble facilitando la disolución del fármaco en medio acuoso tras ingestión. En medicamentos *efervescentes* (como sobres o tabletas efervescentes magistrales), el

bicarbonato de sodio y ácido cítrico actúan como diluyentes reactivos que generan CO_2 y disuelven el fármaco al contacto con agua; aquí aportan volumen y funcionalidad (Chatzidopavlaki, Triantafyllopoulou, Pippa, Valsami, & Dallas, 2024).

- **Conservantes antimicrobianos:** su función es inhibir el crecimiento de bacterias, mohos y levaduras en las preparaciones que contienen agua, previniendo la contaminación y prolongando la estabilidad durante el almacenamiento. Son esenciales en fórmulas multidosis líquidas (jarabes, colirios, cremas) para garantizar que el medicamento siga siendo seguro entre usos. Ejemplos típicos: parabenos (metilparabeno, propilparabeno) usados en combinación para cubrir espectro antimicrobiano amplio; benzoato de sodio (en medios ácidos, activo contra hongos); sorbato de potasio (eficaz contra hongos en pH ácido); cloruro de benzalconio (cuaternario de amonio, muy usado en colirios y sprays nasales); timerosal (tiomersal, ya poco usado por toxicidad); fenoxietanol; clorobutanol (en colirios); ácido sórbico; y mezclas antimicrobianas como nipagín/nipasol (parabenos) con EDTA (secuestrante que potencia la acción antimicrobiana al quelar metales) (Jansook, Sigurdsson, Pilotaz, & Loftsson, 2024; Soni, Carabin, & Burdock, 2005).

La elección del conservante depende del pH de la fórmula, vía de administración y población: por ejemplo, benzoato y sorbato funcionan mejor en pH ácidos (ineficaces en pH neutro-alkalino), el benzalconio no se usa en neonatos en ciertas concentraciones debido a posible toxicidad, y el alcohol bencílico (0.9% como conservante bacteriostático) está contraindicado en lactantes (Turantaş, y otros, 1999). Siempre se debe verificar la concentración eficaz mínima y máxima segura de cada conservante (concentraciones excesivas pueden ser irritantes o tóxicas). En formulación magistral, a veces se opta por *preparar lotes pequeños sin conservante* para pacientes muy sensibles (ej. colirios unitarios) y recomendar refrigeración y corta duración, en lugar de añadir un conservante que pueda causar reacción adversa (López *et al.*, 2025). No obstante, en la mayoría de fórmulas acuosas multidosis es imprescindible un conservante para asegurar la calidad microbológica durante el periodo de uso.

- **Antioxidantes y absorbentes de radicales:** son excipientes añadidos para prevenir la degradación oxidativa del principio activo o de otros excipientes susceptibles (Allen, 2014). Actúan protegiendo al fármaco de la exposición al oxígeno o frenando reacciones en cadena de radicales libres. Ejemplos: ascorbato sódico o ácido ascórbico (vitamina C), usado en soluciones acuosas para consumir oxígeno disuelto y proteger molé-

culas oxidables (p. ej., adrenalina, que se formula con ácido ascórbico); metabisulfito de sodio o de potasio, potentes antioxidantes reductores usados en inyectables y soluciones (aunque pueden causar alergia en asmáticos, como ya se mencionó); butilhidroxitolueno (BHT) y butilhidroxianisol (BHA), antioxidantes lipofílicos empleados en bases oleosas (cremas, supositorios grasos) para evitar rancidez de grasas; tocoferol (vitamina E), antioxidante liposoluble natural; EDTA (ácido edetildiamino-tetraacético), técnicamente no es antioxidante directo pero secuestra iones metálicos que catalizan oxidación (frecuentemente se añade junto con otros antioxidantes para sinergizar su efecto) (Gabrič et al., 2022).

La selección del antioxidante depende del medio: en preparaciones acuosas de $\text{pH} > 5$ suele preferirse metabisulfito (si el paciente lo tolera) o ascorbato; en medios oleosos BHT/BHA; en emulsiones O/W se combinan fases acuosa y oleosa con sus respectivos antioxidantes (Musakhanian, Rodier, & Dave, 2022). Al formular, se considera también la compatibilidad regulatoria: por ejemplo, en fórmulas orales se prefiere antioxidantes de “grado alimentario” como ascorbato o tocoferol. Muchos antioxidantes funcionan consumiéndose ellos mismos (p. ej., sulfito se oxida a sulfato), por lo que a menudo se añade un ligero exceso calculado. Estos excipientes aseguran que el

fármaco no pierda potencia ni cambie de color/olor por oxidación durante la vida útil. Es importante mencionar al paciente si la fórmula contiene sulfitos, dado el riesgo de sensibilidad (ver precauciones en sección clínica) (Gabrič et al., 2022).

- **Agentes saborizantes y edulcorantes:** forman parte de los llamados *correctores organolépticos*, cuya función es mejorar el sabor y aceptabilidad de la preparación, especialmente crítico en medicamentos orales pediátricos. Muchos fármacos tienen sabor amargo, metálico o desagradable, y sin corrección organoléptica podrían comprometer la adherencia (el niño rechazando el jarabe, por ejemplo). Los edulcorantes añaden dulzor: clásicos como sacarosa (azúcar común) – aporta dulzor y viscosidad en jarabes, pero contraindicada en diabéticos –, jarabe de glucosa, sorbitol (dulzor moderado, efecto laxante en altas dosis), glicerina (dulzor suave, también humectante), xilitol (dulce y con acción anticaries, útil en gargarismos), aspartamo y acesulfame K (edulcorantes intensivos sin azúcar, útiles en fórmulas de bajo contenido calórico o para diabéticos), sucralosa, estevia, etc (Vallet, y otros, 2021). La elección depende de requerimientos calóricos, estabilidad (p. ej., aspartamo es inestable en soluciones muy ácidas o calientes), y

consideraciones de pacientes (fenilketonúricos no deben recibir aspartamo, como ya se destacó) (Bobillot, y otros, 2024; Maler, y otros, 2023).

Los saborizantes aportan un perfil de sabor/aroma específico para enmascarar el gusto del fármaco: sabores frutales (fresa, naranja, plátano) son omnipresentes en pediatría; el mentol y eucaliptol se usan en formulaciones bucales o tópicas para dar sensación refrescante; sabores de vainilla, chocolate, café se emplean a veces para adultos o medicamentos de sabor particularmente amargo. Muchos saborizantes son mezclas aromáticas naturales o artificiales (esencias concentradas), solubles en agua o en propilenglicol. Se suelen incorporar en pequeña cantidad al final de la preparación líquida una vez enfriada (si hay calor) para no volatilizarlos. Además del sabor, agentes flavorizantes de olor (como esencia de menta) pueden mejorar el olor de una suspensión. Un ejemplo: una suspensión de metronidazol (antibiótico de sabor muy amargo) se formula con edulcorantes potentes y saborizantes de frutos rojos y vainilla para lograr palatabilidad aceptable (Baratta, y otros, 2025; Baser, Erdag, & Haskologlu, 2025). También entran en esta categoría los correctores de sabor amargo especiales, como el *mascarador de amargor* Adapel© u otras bases de ciclodextrinas que encapsulan el fármaco reduciendo su percepción gustativa (recurso valioso en formulaciones pediátricas de fármacos muy amargos) (Vallet, y otros, 2021).

Es importante no exceder las concentraciones recomendadas de saborizantes para que el aroma no resulte desagradable o irritante (algunas esencias concentradas pueden picar si se usan en exceso). En preparaciones *orodispersables* o *bucales* (p. ej., pastillas sublinguales magistrales), también se añaden edulcorantes (xilitol, sucralosa) y sabor para mejorar la experiencia del paciente (Chachlioutaki, y otros, 2025).

- **Colorantes:** otro tipo de corrector organoléptico, los colorantes se añaden para mejorar la apariencia del medicamento, facilitar su identificación y hacerlo más atractivo, sobre todo en formulaciones pediátricas. Un color agradable puede influir positivamente en la aceptación (p. ej., jarabe rosa para niña que rechaza un líquido blanco opaco) (Carter, Gibson, Peak, Blake, & Bracken, 2025). Además, el color sirve para diferenciar preparaciones: por ejemplo, cápsulas con contenido de diferente dosificación pueden teñirse con colorante alimentario para distinguir 1 mg vs 5 mg (aunque en cápsulas es más común usar cápsulas de gelatina de distintos colores ya prefabricadas) (Alessandrini, y otros, 2023).

Se emplean colorantes hidrosolubles (como azucrubina E-122 roja, tartrazina E-102 amarilla, azul brillante FCF E-133) o suspensiones de colorantes insolubles (pig-

mentos como óxidos de hierro en semisólidos). Muchos de estos colorantes son de grado alimentario y están aprobados en farmacotecnia, pero como mencionado, algunos azoicos presentan riesgos de alergia (Sadowska, Gawinowska, Sztormowska, & Chelmińska, 2021). Alternativas naturales como riboflavina (vitamina B2, amarillo), clorofilina (verde), caramelo (E-150, marrón), cúrcuma (amarillo) o cochinilla (carmin E-120, rojo) pueden utilizarse, aunque a veces son menos estables (Divya, Joshi, Appukuttan, Chandrapala, & Majzoobi, 2025). La concentración suele ser mínima (0,001-0,1%) para dar un tinte suficiente. Un detalle es que, en formas líquidas claras, el color permite verificar homogeneidad visual; por ejemplo, soluciones orales suelen ser coloreadas de forma consistente con el sabor (naranja para sabor naranja, rojo para fresa, etc.).

En preparaciones tópicas dermatológicas normalmente no se adiciona color (se prefiere que sean blancas/translúcidas a menos que sea un producto cosmético), salvo en preparados especiales (p.ej., loción calamina es rosa por el óxido de hierro añadido para diferenciarla). Resaltar que, si se usa un colorante de declaración obligatoria, se debe informar en el rótulo/prospecto (p. ej., “contiene amarillo anaranjado FCF (E-110), puede causar reacciones alérgicas”).

- **Tensioactivos y emulsionantes:** son excipientes anfifílicos que reducen la tensión superficial o interfacial, facilitando la formación de emulsiones estables, la suspensión uniforme de partículas y la solubilización de fármacos lipofílicos. Tienen amplio uso en formulación magistral para *emulsionar, dispersar o humectar* ingredientes insolubles. Ejemplos: polisorbato 80 (Tween 80), un surfactante no iónico muy utilizado para solubilizar sustancias hidrofóbicas en soluciones acuosas (por ejemplo, vitaminas liposolubles en gotas, formulaciones intravenosas de lípidos) y para estabilizar emulsiones O/W; polisorbato 20 (Tween 20), similar pero más hidrofílico, útil para solubilizar aceites esenciales en soluciones acuosas (p.ej., en colutorios); lecitina de soja (surfactante natural, usado en emulsiones nutrición parenteral); Span 80 (sorbitán monooleato, surfactante lipofílico para emulsiones W/O); laurilsulfato de sodio (SLS), surfactante aniónico potente usado a bajas concentraciones como humectante de polvos (facilita la disolución de comprimidos) y agente espumante en preparaciones tópicas; sales biliares (taurocolato), poco usadas en formulación magistral por costo pero efectivas para emulsificar (Czerniel, Gostyńska, Jańczak, & Stawny, 2023).

En cremas y lociones, se utilizan combinaciones de emulsionantes como alcohol cetílico y polisorbato (sistema emulsificante O/W) o cera de abejas/borax (sistema W/O) para formar la emulsión deseada (Hoang, Cong, Tran, Nguyen, & Nguyen, 2021). Los tensioactivos también intervienen en *suspensiones*, ayudando a mojar las partículas hidrofóbicas del fármaco con el vehículo acuoso: por ejemplo, se agrega 0,1-0,2% de polisorbato 80 para dispersar un polvo hidrofóbico en agua (Kim, Cho, Din, Cho, & Choi, 2025). Al seleccionar un tensioactivo, se considera su HLB (Balance hidrófilo-lipófilo) dependiendo si queremos emulsión O/W (HLB alto) o W/O (HLB bajo), y su compatibilidad con el fármaco (los tensioactivos catiónicos no se combinan con aniónicos por precipitación). También se tiene en cuenta la tolerancia: por ejemplo, SLS es irritante a >0,5% en mucosas, por lo que su presencia en enjuagues bucales se limita o se sustituye por opciones más suaves (Caritá, y otros, 2025).

La incorporación adecuada de tensioactivos es clave para lograr formulaciones físicamente estables: emulsiones que no separen fases rápidamente, suspensiones que no sedimenten o formen grumos duros, etc (Maher, Geoghegan, & Brayden, 2023; Kim, Cho, Din, Cho, & Choi, 2025). En muchos casos, la eficacia de un emulsionante se potencia con co-emulsionantes: un ejemplo clásico es la trietanolamina que al neutralizar al ácido esteárico forma estearato de trietanolamina in situ, actuando como emul-

sificante O/W en ciertas cremas de fórmula magistral. Resumiendo, los tensioactivos son los “agentes activos de superficie” que permiten combinar fases normalmente inmiscibles y mantener la formulación homogénea (Boudoukhani, y otros, 2024; Ludgero, 2024).

- **Agentes espesantes y suspensorios:** estos excipientes aumentan la viscosidad de la fase líquida y ayudan a suspender partículas sólidas uniformemente, evitando su sedimentación rápida (Kim, Cho, Din, Cho, & Choi, 2025). Son cruciales en *suspensiones orales*, *colirios en suspensión*, *lociones* y *geles*. Ejemplos: gomas naturales como goma xantana, goma tragacanto, goma arábiga – imparten una viscosidad pseudoplástica útil en suspensiones orales (fluidez al agitar y viscosidad en reposo para mantener partículas suspendidas); celulosas modificadas: carboximetilcelulosa sódica (CMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa – son polímeros hidrofílicos que forman geles al hidratarse; la CMC sódica en 0,5-2% es muy usada en suspensiones orales (p.ej., en el enjuague bucal de nistatina/clobetasol actúa como suspensor y agente bioadhesivo), mientras HPMC se usa en colirios para prolongar contacto ocular; polímeros acrílicos (carbómeros): en bajas concentraciones (0,1-0,5%) pueden estabilizar suspensiones formando

una matriz gelificada de alta viscosidad; bentonita y silicatos de magnesio/aluminio: arcillas coloidales que hinchán en agua y actúan como suspensores en lociones tópicas (p.ej., loción de calamina) (Boudoukhani, y otros, 2024; Hosny, y otros, 2021).

Al formular una suspensión, a menudo se combina un polímero viscosizante (que da cuerpo al líquido) con un floculante o agente humectante para optimizar la estabilidad física. Por ejemplo, una suspensión de sulfato de zinc puede llevar CMC como espesante, sorbitol como densificante del medio (para reducir diferencia de densidad partícula-líquido) y polisorbato 80 como humectante de partículas (Kim, Cho, Din, Cho, & Choi, 2025; Maher, Geoghegan, & Brayden, 2023). Estos excipientes aseguran que la dosis administrada sea uniforme (el paciente recibe el mismo miligramo por ml si se agita levemente la suspensión) y mejoran la *textura* del producto (evitando que sea tan aguado como para generar sensación desagradable) (Maher, Geoghegan, & Brayden, 2023). También en *geles tópicos* y *ópticos* se usan espesantes (ver gelificantes más adelante). Importante mencionar que la viscosidad puede afectar la liberación del fármaco: un gel muy viscoso podría liberar más lento el activo; por tanto, se ajusta para un balance entre estabilidad física y liberación (Cassano, Di Gioia, & Trombino, 2021).

- **Agentes gelificantes:** son un subtipo de espesantes que en mayor concentración forman geles semisólidos estructurados (Kim, Cho, Din, Cho, & Choi, 2025). Se emplean para formular *geles tópicos, geles orales, geles mucosas* (ej. *gel oral para aftas*), donde el fármaco está disperso o disuelto en una matriz polimérica clara. Ejemplos: Carbopol® (carbómero), polímero acrílico que forma gel al neutralizarse su dispersión (requiere ajustar pH con trietanolamina o NaOH); es muy común en geles hidroalcohólicos (p. ej., geles antiinflamatorios con ketoprofeno) y permite geles transparentes (Zakzak, y otros, 2024). Hidroxipropilmetilcelulosa (hypromelosa) en 2-5% forma geles usados en lágrimas artificiales y geles oftálmicos; hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa también sirven para geles con alta concentración. Poloxámeros (Pluronic® F127), copolímeros tribloque que gelifican en frío o en calor según concentración – utilizados en geles termorresistentes y en formulaciones innovadoras (ej. gel nasal termogél que solidifica tras aplicarse). Gelatina con glicerina y agua produce geles (base para supositorios de glicerina y algunos geles tópicos antiguos). Alginatos (de sodio) forman gel en presencia de calcio, usados en esferas o geles dentales (Tomić, y otros, 2023).

Los geles ofrecen un vehículo no graso, refrescante y de fácil aplicación, liberando rápidamente el fármaco; su formulación requiere equilibrar la cantidad de gelificante para lograr la consistencia deseada sin que quede demasiado rígido (afectando extensibilidad). Por ejemplo, un gel tópico de carbómero al 1% es muy consistente, a 0,5% es medio, <0,2% es fluido. En *geles orales* (mucosa bucal) se usan gelificantes bioadhesivos como CMC sódica o carbómero que aumentan el tiempo de contacto con la mucosa (p. ej., gel oral de lidocaína para estomatitis, donde un gel adherente prolonga el efecto anestésico). En *geles vaginales*, el hidrogel debe ser compatible con el pH ácido vaginal (carbómeros funcionan porque requieren pH neutro para gelificar; se prefieren HPMC o hidroxietilcelulosa). En general, los gelificantes se escogen por su claridad (p. ej., carbopol da geles más claros que CMC), su compatibilidad iónica (algunos gelificantes precipitan con sales) y tolerabilidad (poloxámero es muy tolerable en mucosas, carbomer puede irritar en altas concentraciones) (Islam, Rodríguez-Hornedo, Ciotti, & Ackermann, 2004).

- **Aglutinantes y ligantes:** aunque más relevantes en la producción de comprimidos, en formulación magistral pueden emplearse si se elaboran *granulados o troqueles*. Son excipientes que favorecen la adhesión de partículas entre sí, formando granulos o comprimidos más coherentes (Maher, Geoghegan, & Brayden, 2023).

Ejemplos: polivinilpirrolidona (PVP), polímero soluble que es un excelente aglutinante en húmedo para hacer gránulos (p. ej., en cápsulas de dosis alta se puede granular el polvo con PVP para mejorar flujo); almidón pregelatinizado, que actúa como aglutinante cuando se humedece; sacarosa o jarabes usados para crear masas moldeables (ej. pastillas orales); celulosa microcristalina también aporta cierta ligazón por su plasticidad. En fórmulas magistrales de cápsulas usualmente no se requiere aglutinante porque no se comprime la mezcla, pero en la fabricación de tabletas o píldoras magistrales (ahora en desuso) se añadía tragacanto, jarabe simple o PVP para mantener la forma. Dado que la formulación magistral moderna rara vez incluye compresión directa de tabletas (por limitaciones de equipamiento en farmacia), el uso de aglutinantes es limitado; podría aplicarse en la preparación de cachets o oblées (técnicas tradicionales) donde una pasta con aglutinante se deja secar. En cápsulas, un ligero *sobrehumidificado* con etanol puede ayudar a cohesionar polvos muy finos al encapsular, actuando temporalmente el alcohol como ligante que luego evapora (Vandevivere, y otros, 2021).

- **Disgregantes (desintegrantes):** son excipientes que facilitan la ruptura de la forma farmacéutica sólida en partículas más pequeñas tras la administración, promoviendo la liberación rápida del fármaco. Se usan en comprimidos y a veces en cápsulas (Khan, 2015). En formulación magistral, si se elaboran cápsulas, se puede añadir un 2-5% de disgregante para asegurar que la cápsula se disperse bien en el tracto GI incluso si el paciente la toma con poca agua. Ejemplos: croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa reticulada), almidón glicolato sódico (Explotab®), crosovidona (PVP reticulada), alginas – todos absorben agua y se hinchan rápido rompiendo la matriz del comprimido. También el almidón de maíz común actúa como disgregante (menos potente). Un ejemplo de uso en magistral: en la cápsula de un fármaco de absorción rápida se podría incluir croscarmelosa para que al disolverse la cápsula en el estómago, el polvo se disperse más eficientemente (aunque en cápsulas de polvo suelto, el disgregante no es tan crítico como en comprimidos compactados). Para *comprimidos sublinguales magistrales* (si se realizaran), un disgregante es vital para que se desintegren rápidamente bajo la lengua. Otra aplicación son papelillos o cachets: envoltorios de papel de arroz

con polvo; al ingerirse, el papel de arroz se rompe con humedad pero un poco de almidón puede ayudar a que no queden grumos. En supositorios, no se usan disgregantes (ya que la base misma se derrite o disuelve), y en semisólidos tampoco (Desai, Liew, & Heng, 2016).

- **Lubricantes y antiadherentes:** facilitan los procesos de manufactura evitando la fricción o adhesión de la masa del medicamento a los equipos o moldes. En cápsulas y tabletas, los lubricantes aseguran buen flujo de polvos y evitan que se peguen a las paredes de la maquinaria de encapsulado o comprimido. Ejemplos: estearato de magnesio (el lubricante para tabletas más clásico, usado ~0,5-1% para reducir fricción, aunque exceso puede retardar disolución del comprimido); talco (lubricante y antiadherente, ahora menos usado por posibles impurezas pero tradicional en encapsulado manual para mejorar fluidez); sílice coloidal (Aerosil®), que actúa principalmente como glidante mejorando las propiedades de flujo de polvos finos y absorbiendo humedad; ácido esteárico (lubricante lipófilo, a veces empleado en comprimidos nutritivos); benzoato sódico y PEG 4000/6000 se usan también como lubricantes hidrosolubles en comprimidos efervescentes (donde estearato no sería adecuado). En

la práctica magistral, cuando se llenan cápsulas manualmente o con pequeñas encapsuladoras, mezclar 0,5% de estearato de magnesio o talco al polvo ayuda a lograr un llenado uniforme y evita adherencias.

Para supositorios, se utilizan agentes lubricantes de moldes (ej. aceite mineral en moldes de metal, o simplemente agua para moldes de plástico) para facilitar el desmolde. En la preparación de cremas, una pequeña cantidad de siliconas (dimeticona) puede actuar como lubricante en el sentido de mejorar la untuosidad y deslizamiento del producto sobre la piel, aunque no es un “lubricante de fabricación” sino de uso (Aulton & Taylor, 2018). Dado que en formulación magistral el equipamiento es básico, el rol principal de los lubricantes es en polvos para cápsulas y en evitar que masas semisólidas se peguen (por ejemplo, al laminar una pasta para supositorios, se espolvorea talco en la superficie como antiadherente). Es importante no exceder la cantidad de lubricante, ya que p. ej. demasiado estearato de magnesio puede impermeabilizar las partículas y ralentizar la disolución del fármaco. Se añade *al final* de la mezcla de polvos y se integra con mezclado suave para no sobre-lubricar (Allen, 2014).

- **Correctores organolépticos:** categoría que agrupa los excipientes cuyo propósito es mejorar las características sensoriales del medicamen-

to – sabor, olor, color y apariencia – para lograr aceptación por parte del paciente. Ya hemos descrito saborizantes, edulcorantes y colorantes por separado, pero conviene reiterar su papel conjunto. Estos agentes no afectan la acción terapéutica pero sí la *experiencia* del usuario, lo cual en última instancia influye en la adherencia (Hauber, y otros, 2024). Por ejemplo, una suspensión oral para un niño típicamente contiene: colorante atractivo (p.ej. rojo), saborizante frutal acorde (fresa) y edulcorante (sacarosa/sucralosa) para enmascarar un fármaco quizás amargo. En pacientes geriátricos con problemas de deglución, los correctores organolépticos pueden motivarlos a tomar un preparado (por ej., una solución de azitromicina con sabor a cereza vs sabor amargo original). En preparaciones de uso bucal local (gargarismos, colutorios) se añaden mentol o esencias que dejan sensación de frescor. Incluso en tópicos dermatológicos, un perfume suave se considera a veces (ej. calamina mentolada lleva fragancia a óxido de zinc que de otro modo olería a metálico). Sin embargo, en formulación magistral suele evitarse añadir perfumes a menos que la prescripción lo solicite, para minimizar riesgo de dermatitis de contacto (Freires, Denny, Benso, de Alencar, & Rosalen, 2015). Por

ello, al hablar de correctores organolépticos en magistral, nos enfocamos mayoritariamente en *vía oral*. Como resumen: los correctores organolépticos facilitan la administración al hacer el medicamento más amigable (MICOF, 2023), pero su selección debe tener en cuenta cualquier factor clínico (azúcares en diabéticos, colorantes en alérgicos, fenilalanina en PKU, etc., como se explicó en la sección clínica).

Cabe mencionar que muchos excipientes modernos son multifuncionales, cumpliendo más de una de estas funciones a la vez. Por ejemplo, la *celulosa microcristalina* actúa como diluyente, pero también mejora la compactibilidad (aglutinante seco) y ayuda en la disgregación; el *glicerol* es vehículo, humectante, edulcorante leve y conservante por actividad reductora de agua; el *propilenglicol* es solvente, conservante auxiliar y humectante; el *álcohol cetílico* en cremas es co-emulsionante pero también espesante y emoliente. Aprovechar la multifuncionalidad permite fórmulas más simples (menos componentes), siguiendo el principio de eficiencia en formulación (Villafuerte, 2011)

Ejemplos específicos de formulaciones reales por forma farmacéutica

A continuación, se presentan ejemplos de formulaciones magistrales típicas para distintas formas farmacéuti-

cas, resaltando la selección de excipientes y sus roles. Estos ejemplos están basados en referencias de formularios nacionales, bibliografía de preparación magistral (USP) y práctica farmacéutica (AEMPS, MICOF), sirviendo como ilustración de la aplicación de los principios anteriores:

Soluciones y suspensiones orales

Suspensión oral de paracetamol 32 mg/mL (ejemplo pediátrico): esta formulación típica de un analgésico pediátrico contiene paracetamol como activo y varios excipientes: Vehículo edulcorado a base de sorbitol al 70% y glicerina, que aporta volumen, dulzor y viscosidad para mantener las partículas suspendidas; sacarosa al ~5-10% como edulcorante adicional y viscosizante (al mismo tiempo actúa como conservante osmótico parcial); goma xantana (0,2%) y celulosa microcristalina + carboximetilcelulosa (gel dispersable) como agentes suspensores que garantizan la uniformidad de la dosis en cada toma; metilparabeno (0,1%) y propilparabeno (0,02%) como conservantes antifúngico y antibacteriano respectivamente; ácido cítrico y citrato de sodio para ajustar pH (alrededor de 4.5, óptimo para conservación y estabilidad del paracetamol); sabor cereza y sacarina sódica para mejorar la palatabilidad en niños (Grim, y otros, 2024). Todos los ingredientes se dispersan en agua purificada c.s.p. 100 mL. El resultado es una suspensión de aspecto blan-

co-rosado, sabor dulce frutal. Antes de cada uso se indica “agítese bien”. *Precauciones clínicas:* Contiene sorbitol, por lo que en dosis elevadas podría ocasionar efecto laxante (advertir a los padres); los parabenos están en dosis seguras dentro del límite pediátrico (≤ 10 mg/kg/día), aun así vigilar posible alergia en niños con sensibilización a ésteres de PABA (rara). No contiene alcohol ni colorantes azoicos, haciéndola apta para neonatos y población general pediátrica (Bobillot, y otros, 2024).

Solución oral de omeprazol 2 mg/mL (ejemplo pediátrico antiulceroso): preparación magistral desarrollada ante la falta de presentaciones comerciales líquidas de omeprazol para niños. Se basa en la estabilidad del omeprazol en medio alcalino: el omeprazol base (200 mg) se suspende/disuelve en solución de bicarbonato sódico al 8,4% c.s.p. 100 mL. Aquí el vehículo es a la vez un agente estabilizante: el bicarbonato provee pH ~8 que evita la degradación del omeprazol. No se agregan conservantes clásicos, ya que el pH extremo y la corta duración (usar antes de 14 días refrigerado) previenen crecimiento microbiano. Se puede incorporar aroma de cola o fresa y sucralosa para mejorar el sabor salino amargo. *Precauciones:* Alto contenido de sodio (cada 5 mL aporta ~420 mg Na^+ por el bicarbonato), por lo que no es adecuado en pacientes con dietas restringidas en sodio o con riesgo de sobrecarga (informar a padres y médicos). La osmolalidad de la solución es elevada por el bicarbonato; en neonatos

premáturos debe administrarse lentamente para evitar distensión gástrica. Este ejemplo ilustra cómo se prioriza un excipiente (bicarbonato) por compatibilidad y estabilidad química, aceptando sus implicaciones clínicas con las debidas precauciones (AEMPS, 2019).

Cápsulas

Cápsulas de digoxina 0,05 mg para pediatría (dosis baja): las cápsulas magistrales permiten fraccionar dosis ínfimas de principios activos de alta potencia. En este ejemplo, cada cápsula contiene Digoxina 0,05 mg (50 microgramos). Dado que la cantidad es extremadamente pequeña, se diluyó previamente la digoxina en un excipiente de relleno para asegurar uniformidad: típicamente se prepara una premezcla de digoxina con lactosa en proporción 1:1000 (triturando 1 mg de digoxina con 1 g de lactosa, luego tomando 50 mg de esa mezcla por cápsula equivalentes a 0,05 mg de digoxina) (Frey, Baker, Purcell, Lewis, & Engers, 2023). El resto del contenido de la cápsula se completa con lactosa monohidrato como diluyente principal. Para mejorar el flujo del polvo y lograr un llenado preciso de cápsulas de tamaño pequeño (por ejemplo, cápsula nº4), se añade ~0,5% de sílice coloidal (glidante) y 0,25% de estearato de magnesio como lubricante. Estos excipientes aseguran que la mezcla pulverulenta no forme grumos y se distribuya homogéneamente

en cada cápsula (Jaspers, y otros, 2024). *Precauciones:* La lactosa en estas cápsulas puede causar malestar solo si se toman muchas cápsulas en pacientes intolerantes; dado que la dosis de digoxina es única diaria, la cantidad de lactosa es mínima (unos 80 mg), generalmente bien tolerada incluso en intolerancia leve. Se evita usar celulosa microcristalina en este caso porque la partícula de digoxina es muy fina y la distribución en lactosa es más fácil de visualizar y verificar. El farmacéutico debe instruir a los cuidadores para almacenar estas cápsulas en ambiente seco (la lactosa es ligeramente higroscópica, pero la sílice ayuda a controlar humedad). Este ejemplo destaca el uso de dilución magistral del fármaco con un excipiente para alcanzar precisión de microdosis, y el rol de lubricantes en encapsulado manual (Dijkers et al., 202).

Cápsulas de DHEA 25 mg (ejemplo de fórmula oficial): el *Dehidroepiandrosterona* se prescribe en terapia hormonal; una formulación típica son cápsulas de 25 mg. Aquí el volumen que ocupa el principio activo es mayor, pero igualmente se suele diluir hasta llenar la cápsula (cap. #1 o #0) con excipientes. Se utiliza celulosa microcristalina como diluyente principal (por su buena fluidez y neutralidad) (Maher, Geoghegan, & Brayden, 2023). Se incorpora también ~10% de lactosa para mejorar la compactación dentro de la cápsula y facilitar la disolución del contenido al romperse la cápsula (la lactosa es soluble y ayuda a desintegrar la matriz de celulosa).

Como en el ejemplo anterior, ~1% de estearato de magnesio lubrica la mezcla asegurando un llenado uniforme. *Observaciones:* La celulosa microcristalina aporta cierto carácter disgregante, por lo que no se añade un disgregante específico; aun así, si se quisiera optimizar la liberación, podría sumarse 2% de croscarmelosa. Este tipo de fórmula coincide con monografías de formularios (p. ej., USP Preparación magistral) que recomiendan excipientes *filler* estándar como lactosa/MCC para asegurar contenido. Ejemplo de proceso: El farmacéutico tritura el DHEA, tamiza la lactosa y MCC, mezcla geométricamente, añade estearato al final y encapsula con cuidado para uniformidad. *Precaución clínica:* sin consideraciones especiales de excipientes aquí, salvo que no apto para intolerantes a lactosa (aunque cada cápsula tendría <50 mg lactosa). En caso necesario, se podría hacer totalmente sin lactosa (solo celulosa), pero manejando posibles ligeros cambios en compactación (Bachawala & Gonzalez, 2023).

Geles tópicos

Gel tópico de ketoprofeno al 2,5% (antiinflamatorio): Esta formulación representa un gel hidroalcohólico antiinflamatorio de uso común en lesiones musculares. Ingredientes: Ketoprofeno 2,5 g (activo insoluble en agua pero soluble en alcohol); Etanol 96° aproximadamente 50% v/v del gel, que actúa como cosolvente disolviendo

el ketoprofeno y proporcionando un efecto refrescante en la aplicación (evaporación rápida) – además funciona como conservante dado su grado alto; Carbopol 940 (carbómero) 0,6% como gelificante principal: se dispersa en la mezcla de agua y alcohol para formar la matriz del gel; Trietanolamina q.s. para neutralizar el carbopol y llevar el gel a pH ~6-7, logrando máxima viscosidad (la trietanolamina además confiere ligero efecto humectante); Agua purificada c.s.p. completar 100 g (Kim et al., 2025; Maher et al., 2023). Opcionalmente se añaden aceites esenciales mentolados (0,1%) para fragancia y leve sensación analgésica (mentol) – teniendo cuidado de no irritar. El resultado es un gel transparente, hidroalcohólico, de secado rápido.

Precauciones: el alto contenido de alcohol puede provocar resequedad o irritación cutánea en piel sensible o heridas abiertas; se debe advertir no aplicar sobre piel lesionada. No se añade conservante adicional porque >15% de etanol es suficiente para inhibir crecimiento microbiano, pero se debe mantener envase bien cerrado para evitar evaporación. El carbopol precipita en presencia de electrolitos fuertes, por lo que se evitó agregar excipientes salinos; si la fórmula incluyera un fármaco básico, podría requerir menos trietanolamina. Este ejemplo muestra un gel típico donde el excipiente clave es el polímero gelificante y el solvente orgánico, elegidos por compatibilidad con el fármaco (ketoprofeno es lipófilo, etanol es nece-

sario para solubilizarlo; carbopol tolera hasta ~70% de alcohol manteniendo viscosidad) (Bernardo et al., 2024).

Gel oral de lidocaína 2% (anestésico local para mucositis): en esta formulación para aplicarse en mucosa oral (aftas, dolor por quimioterapia), los excipientes se seleccionan para ser seguros en la boca y adherirse lo suficiente: Lidocaína base 2 g disuelta en cantidad mínima de etanol 96° (5 mL) – la lidocaína base es poco soluble en agua, por lo que se pre-disuelve en etanol; Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) 2,5% como gelificante bioadhesivo que forma un gel claro, viscoelástico, capaz de retener la lidocaína sobre la mucosa; Propilenglicol 10% como co-solvente y humectante (además mejora el sabor algo amargo de lidocaína); Sacarina sódica 0,1% para endulzar ligeramente (dado que será aplicado en la boca); Mentol 0,01% para efecto refrescante (cuidado: exceso de mentol puede ser irritante en mucosa, por eso dosis baja); Agua purificada c.s.p. El gel resultante se adhiere a las encías o zona afectada liberando lidocaína de forma localizada (Fioramonti Calixto, y otros, 2025).

Observaciones: no se incluye conservante específico porque el 10% de propilenglicol más el etanol (5% total) y el pH relativamente bajo (lidocaína base genera pH ~7-7.5, casi neutro en esta concentración) suelen impedir crecimiento bacteriano en el corto plazo; además el producto se usa en pocos días. De requerirse más tiem-

po de uso, podría añadirse metilparabeno 0,1%. *Precaución clínica:* Indicar al paciente que no ingiera grandes cantidades (aunque una pequeña ingestión es inofensiva, en exceso la lidocaína podría causar adormecimiento de garganta). Los excipientes aquí elegidos (HPMC, PG) son seguros por vía oral; se evita carbopol por requerir neutroalcalinización que en boca alta puede reducir adherencia y porque produce sensación más “plástica” (Malkawi & Altahrawi, 2025). Este ejemplo refleja cómo se ajustan excipientes para una aplicación en mucosa: HPMC provee viscosidad y bioadhesión, propilenglicol aumenta solubilidad de lidocaína y humecta para comodidad, y la sacarina/mentol mejoran la sensación para el paciente.

Cremas y pomadas

Crema dermatológica de hidrocortisona 1% (antiinflamatorio leve): formulación representativa de una crema emulsión O/W (acuosa) de fácil absorción cutánea (Barnes, Mijaljica, Townley, Spada, & Harrison, 2021). Ingredientes: Hidrocortisona base micronizada 1 g (insoluble en agua, parcialmente soluble en fase oleosa); Base de crema no iónica O/W 30 g compuesta, por ejemplo, de alcoholes de lanolina acetilados (emulsionantes), alcohol cetostearílico, vaselina líquida, propilenglicol y agua – esta base comercial (p.ej. *Unguento hidrófilo* tipo USP) actúa como vehículo semisólido y ya contiene excipien-

tes que forman la emulsión; Propilenglicol 5 g adicional como humectante y solubilizante de hidrocortisona (mejora penetración cutánea); Metilparabeno 0,2% y propilparabeno 0,02% como conservantes antimicrobianos (la base podría ya contenerlos, si no, se agregan); Ácido cítrico/Citrato tampón minúscula cantidad para mantener pH ~5-6 óptimo para piel y estabilidad; Agua purificada c.s.p. 100 g (Oliveira & Almeida, 2023). Método: se funde la fase oleosa de la base, se dispersa la hidrocortisona en ella (ó en parte de la vaselina líquida), se emulsiona con la fase acuosa caliente que contiene los conservantes y propilenglicol. Se enfría homogeneizando hasta formar crema blanca homogénea.

Precauciones: la presencia de propilenglicol al 5% puede causar leve ardor en piel muy sensible o áreas extensas, pero generalmente es bien tolerado y mejora la absorción del corticoide. La crema O/W no es muy oclusiva, lo cual es intencionado para evitar atrofia por hidrocortisona; sin embargo, eso la hace menos hidratante que una W/O. Si el paciente tuviera alergia a parabenos, se podrían sustituir por fenoxietanol o sorbato (ajustando pH a <6 para sorbato). También existe la posibilidad de alergia a componentes de lanolina en algunas bases; en tal caso se optaría por una base libre de lanolina (ej. crema base aniónica de sulfato laurilo o una base tipo cetomacrogol). Este ejemplo demuestra la selección de una emulsión de base ya preparada por conveniencia, enriquecida con

co-solventes y conservantes según necesidad, para lograr estabilidad y eficacia del fármaco (Patel, Palmer, & Nixon, 2023).

Pomada ocular de eritromicina 0,5% (ungüento estéril): como ejemplo de formulación oftálmica semisólida. Ingredientes: Eritromicina base micronizada estéril 0,5 g; Vaselina esterilizada 40 g y aceite mineral esterilizado 60 g – esta combinación forma la base oleosa hidrófoba (ungüento oftálmico típico) donde la vaselina blanca proporciona consistencia y el aceite mineral ajusta la viscosidad/maleabilidad; Lanolina anhidra estéril 5 g como absorbente que permite incorporar pequeñas cantidades de agua si fuera necesario y mejora la adherencia ocular (también actúa como emoliente); *no* se añaden conservantes dado que es una preparación estéril de un solo uso o uso limitado (además, los conservantes podrían irritar el ojo) (Virmani & Pathak, 2023). Todo se prepara en condiciones estériles (baja bioburden, filtrado del fármaco, etc.) y se envasa en tubos oftálmicos.

Observaciones: la función de los excipientes aquí es lograr un vehículo que se derrita con la temperatura corporal y libere lentamente el antibiótico en la película lagrimal. La vaselina tiene punto de fusión cercano a 37°C, garantizando buena liberación, mientras que el aceite mineral previene que la pomada sea demasiado firme. La lanolina mejora la miscibilidad con fluidos oculares (aun-

que en personas sensibles podría causar alergia, se asume tolerancia en la mayoría; si no, se omite) (Zheng et al., 2025). Este ejemplo ilustra una forma farmacéutica especializada donde la seguridad de excipientes es primordial: todos deben ser grado óptico (libres de partículas gruesas para no dañar la córnea). Los excipientes seleccionados son tradicionales en ungüentos oftálmicos y reconocidos en farmacopeas (USP/Farm. Europea) para este uso.

Colutorios (enjuagues bucales)

Colutorio bucal de nistatina 100.000 UI/mL + clobetasol 0,05% (formulación magistral para candidiasis oral inflamatoria): este ejemplo, basado en una fórmula desarrollada por la Asociación de Formulistas de Andalucía, combina un antifúngico (nistatina) con un corticoide (clobetasol) en una suspensión oral viscosa para enjuague. *Composición (por 100 mL)*: Nistatina 100.000 UI/mL (es decir, 10 millones UI totales, equivalentes aprox. a 10 g de nistatina al 1:1.000.000); Clobetasol propionato 0,05 g; Carboximetilcelulosa sódica (CMC) 1 g; Nipagín sódico (metilparabeno sódico) 0,2 g; Sacarina sódica 50 mg; Polisorbato 80 (Tween 80) 0,5 g; Vehículo acuoso c.s.p. 100 mL (agua purificada) (Lalla et al., 2009).

Funciones de los excipientes: la CMC sódica es el agente suspensor y gelificante que otorga a la preparación una consistencia semigelatinosa, manteniendo la nistati-

na insoluble dispersa uniformemente. Además, esta viscosidad y la propiedad mucoadhesiva de la CMC ayudan a que el colutorio se adhiera a la mucosa oral, prolongando el contacto del clobetasol y la nistatina con las lesiones (lo que mejora su efecto local) (Wahyuni et al., 2024). El nípagin sódico es el conservante antimicrobiano que asegura la estabilidad del preparado (la formulación es acuosa y con azúcares, propensa a crecimiento fúngico sin conservante). La sacarina sódica es el edulcorante que enmascara el sabor amargo de la nistatina, haciendo el enjuague más llevadero (Ways, 2025).

El polisorbato 80 actúa como tensioactivo humectante: tanto la nistatina como el clobetasol son insolubles en agua, el polisorbato ayuda a dispersar finamente estos polvos en el medio acuoso y evita su redeposición rápida (especialmente importante para el clobetasol, más lipófilo). También emulsiona cualquier traza de componente oleoso. Se envasa en un frasco opaco (la nistatina es sensible a la luz) con la indicación “Agítese antes de usar” (Carvalho et al., 2024).

Precauciones y uso: el paciente debe enjuagar con 5-10 mL durante 1-2 minutos y escupir, 3-4 veces al día. Dado que contiene un corticoide potente, se limita usualmente a tratamientos cortos (1-2 semanas) y el farmacéutico debe avisar que no trague el enjuague (aunque si algo se ingiere, la dosis de clobetasol es baja pero igualmen-

te no deseable sistémicamente) (Lalla et al., 2009). Los excipientes elegidos son de uso seguro en mucosa oral: la CMC provee efecto protector y no irrita, la sacarina es segura en dosis pequeñas bucales, el parabeno sódico en esta concentración es bien tolerado localmente (y la nistatina misma tiene cierta acción antimicrobiana que complementa) (Wahyuni et al., 2024).

En cuanto a sabor, la sacarina y la CMC logran una aceptabilidad razonable, aunque la fórmula podría complementarse con un saborizante de menta o limón suave si se desea (no incluido en la fórmula base para no interferir con la mucosa inflamada). Este ejemplo concreto muestra la aplicación de varios tipos de excipientes en sinergia: suspensor (CMC) + conservante (nipagín) + edulcorante + tensioactivo, para lograr un colutorio eficaz y estable. Es, en esencia, un “gel líquido” de nistatina/corticoide para la boca (Wahyuni et al., 2024).

Colutorio de clorhexidina 0,12% (antiséptico oral): aunque la clorhexidina al 0,12% existe comercialmente, se puede preparar magistralmente una solución similar. Componentes típicos: Digluconato de clorhexidina 0,12 g/100 mL; Etanol 96° ~7% v/v (solvente y potenciador antibacteriano); Glicerina 10% (agente humectante, levemente edulcorante, aporta cuerpo); Sorbitol 5% (edulcorante y cosolvente); Polisorbato 20 (Tween 20) 1% (solubiliza aromas y cualquier impureza lipófila, y asegu-

ra dispersión de clorhexidina); Esencia de menta 0,05% (saborizante); Colorante azul o verde cantidad mínima (opcional, para apariencia); Agua purificada c.s.p. Esta solución requiere conservante – La clorhexidina en sí es antimicrobiana y el 7% de alcohol ayuda, por lo que no suele agregarse conservante. *Precauciones:* Alto contenido en polialcoholes – en niños pequeños se preferiría sin alcohol; posible irritación por menta si excedida.

Los excipientes aquí sirven para mejorar la comodidad (glicerina suaviza la mucosa, sorbitol da dulzor) y estabilizar la fórmula (polisorbato previene turbidez de la solución por el aceite esencial). Este preparado demuestra la selección de excipientes orientada a estabilidad química y aceptabilidad sensorial en un producto antiséptico: la clorhexidina es incompatible con algunos aniónicos (no se agrega laurilsulfato), y se mantiene el pH ~6 sin ajustar, ya que la actividad de clorhexidina es óptima en pH neutro.

Supositorios

Supositorios de glicerina 2 g (laxante rectal): formulación oficial sencilla donde el excipiente es prácticamente el agente activo también. *Composición:* Glicerina (glicerol) 91%; Gelatina 8%; Agua purificada 1%, aproximadamente, para 10 supositorios de 2 g cada uno. La glicerina actúa como vehículo principal y a la vez como la-

xante higroscópico que irrita levemente la mucosa rectal, promoviendo peristalsis. La gelatina junto con una mínima cantidad de agua forman la base glicerina sódica: al mezclar y calentar glicerina con gelatina y luego verter en moldes, se solidifica en supositorios translúcidos. No llevan conservantes porque la glicerina es autoconservante en concentraciones altas y además el preparado es monodosis de corta caducidad (Maher et al., 2023).

Observaciones: aquí la selección de excipientes es tradicional: la función de la gelatina es endurecer la glicerina líquida creando un supositorio que funde/disuelve lentamente tras administración, liberando glicerina en el recto. Se podría añadir una pizca de estearato de sodio como agente solidificante adicional que reacciona con glicerina formando estearina (algunos formularios lo incluyen para mayor rigidez).

Precaución: la glicerina en contacto con mucosa puede picar, por eso es un laxante efectivo, pero no debe usarse si hay fisuras anales (irrita). Excipientes alternativos para supositorios en general son bases lipídicas (como manteca de cacao); si en vez de un laxante quisiéramos supositorios de medicamento sistémico (ej. indometacina 100 mg), usaríamos una base oleosa: Manteca de cacao 90% + Cera parafina 10% para endurecer un poco, fundiendo a 35°C. La decisión de excipientes en supositorios recae en: *punto de fusión adecuado, compatibilidad con*

fármaco (algunos fármacos como el diazepam requieren bases especiales porque interactúan con glicéridos), y *vía de administración*: rectal tolera tanto bases oleosas como hidrófilas, mientras vaginal prefiere hidrófilas (PEG, glicerogelatina) ya que las oleosas pueden interferir con látex de preservativos y ser desordenadas (Allen et al., 2014). En supositorios magistrales, no suele añadirse conservantes porque el contenido de agua es mínimo o nulo, y se preparan bajo condiciones higiénicas para uso breve (Aulton & Taylor, 2018).

Estos ejemplos prácticos, extraídos de la literatura y formularios oficiales, ilustran la aplicación de los principios de selección de excipientes en diferentes contextos. Cada forma farmacéutica presenta desafíos particulares (solubilidad, estabilidad, vía de administración, preferencias del paciente) y la formulación magistral permite adaptar la receta utilizando los excipientes más apropiados en cada caso. En muchos países (España, EE.UU., etc.), se disponen de Formularios Nacionales y Farmacopeas que brindan monografías y fórmulas tipo para estas preparaciones, sirviendo de guía al farmacéutico formulador (AEMPS, s.f.). Asimismo, la USP <795> y recursos de asociaciones de farmacias (p. ej., formulaciones de SEFH) proporcionan procedimientos estandarizados, garantizando calidad y reproducibilidad.

Métodos generales de elaboración farmacéutica

En la formulación magistral se emplean técnicas específicas según la forma farmacéutica deseada. Las principales categorías son: sólidos (cápsulas, polvos, tabletas), líquidos (soluciones, suspensiones, jarabes), semisólidos (cremas, pomadas, geles) y estériles (colirios, inyectables). Cada categoría requiere procesos particulares: por ejemplo, las **cápsulas** se preparan mezclando el fármaco activo (API) con excipientes (rellenos, lubricantes) en un mortero hasta homogeneidad, y luego llenando las cápsulas con una máquina rellenable manual. En este estudio clínico, Bouwhuis et al. (2023) describen la elaboración manual de cápsulas: “se prepararon mezclas secas en mortero hasta lograr una mezcla homogénea, distribuyéndola después en cápsulas mediante un aparato llenador manual”. Este procedimiento incluye controles intermedios (peso individual de cápsulas, RSD del lote, desviación del peso teórico) para asegurar uniformidad y reproducibilidad.

- **Sólidos** (cápsulas, polvos, tabletas): se pesan y mezclan cuidadosamente los componentes (API + excipientes) usando mortero y pistilo o mezcladores pequeños. A veces se granulan con aglutinantes para facilitar la compresión o llenado. El proceso clave es la mezcla homogénea de polvos. El control intermedio suele incluir la verificación

del peso unitario (desviación estándar relativa) y del contenido en cada cápsula/tableta. Las tabletas compuestas en farmacia (menos frecuentes) requieren triturado fino, tamizado, mezcla con excipientes y compresión manual (Belayneh & Tessema, 2021).

- **Líquidos** (soluciones, suspensiones, jarabes): para las soluciones, se disuelve el API en el vehículo adecuado (agua purificada, glicerina, alcohol), a veces con calentamiento suave o agitación, hasta asegurar solubilidad completa. Luego se ajusta el volumen final y se filtra si es preciso. En suspensiones, el API insoluble se pulveriza y se dispersa en un vehículo viscoso. Se emplea levigación (triturar el polvo con un agente humectante) para formar una pasta fina antes de mezclarla lentamente con el medio líquido, evitando grumos. En jarabes, se disuelve primero el azúcar o jarabe base (p. ej. sacarosa en agua caliente), se enfría, y luego se añade el API (disuelto o disperso) y agentes saborizantes. En todos los líquidos se controla la dosis añadiendo volúmenes medidos con pipetas y probetas graduadas. Las suspensiones requieren agitación continua y chequeos de uniformidad de partículas; según Saito et al., (2022), la variabilidad en la molienda puede afectar la uniformidad del contenido, por lo

que se evalúa la uniformidad de contenido (valor de aceptación $\leq 15\%$ según farmacopeas).

- **Semisólidos** (cremas, pomadas, geles): las cremas son emulsiones complejas (fase oleosa dispersa en fase acuosa). Se preparan separando fases: la fase oleosa (aceites, lanolina, ceras) y la fase acuosa (agua, glicerol, conservantes), se calientan por separado (p. ej. a 60–80 °C) y luego se incorporan bajo agitación intensa. Un protocolo óptimo: calentar el agua a 80 °C y la fase oleosa a 60 °C, mezclar con agitación (~250 rpm) y enfriar gradualmente a 50 °C para estabilizar la emulsión. Es esencial homogeneizar con vigor (mortar y mezclador, o homogenizador) para obtener glóbulos de aceite de tamaño uniforme; de lo contrario pueden producirse coalescencia o separación de fases. Para geles (p. ej. carbómeros), se hidrata el polímero en agua y se mezcla hasta aclarar y luego se neutraliza con base (pH cercano a 7) mientras se agita para formar la matriz gelatinosa. En pomadas oleosas (ungüentos), se funden o mezclan excipientes grasos (vaselina, lanolina) y se dispersa el API en caliente, luego se deja solidificar. Durante estos procesos semisólidos se controla la textura y viscosidad; se comprueba la ausencia de grumos o separación. Por ejemplo, una crema mal formulada puede sufrir

“coalescencia, cristalización o creaming” reduciendo su eficacia (Nava de la Cruz et al., 2025).

- **Estériles** (colirios, inyectables): se preparan estrictamente bajo **condiciones asépticas**. Todo material (agua, solución fisiológica, soluciones de inyección) debe ser estéril o esterilizado (filtrado por 0.22 μm , autoclave). Las cabinas de flujo laminar **hélice/laminar** se usan para evitar contaminación ambiental. Los operadores visten bata estéril, guantes, gorro y mascarilla. En colirios se disuelve o dispersa el API en solución estéril, ajustando pH y osmolaridad, filtrando y envasando en goteros estériles. En inyectables se disuelve el fármaco activo en solvente adecuado (agua inyectable, alcohol bencílico) a temperatura controlada, luego se llena en ampollas o jeringas estériles y se sella. Es crítico mantener condiciones de esterilidad: USP <797> exige técnicas como “media-fill test” para validar la competencia del personal y mantener controles ambientales. El envasado final (ampollas, frascos) se acompaña de etiquetado claro con fecha de elaboración y vida útil (BUD) calculada según estabilidad (USP, 2023).

Las buenas prácticas de fabricación magistral requieren condiciones de higiene y control. Se debe trabajar

en áreas limpias y desinfectadas, con manejo de guantes y batas limpias (no contaminadas con alimentos u otros productos). Siguiendo recomendaciones internacionales (FIP/WHO), las áreas de elaboración deben estar diseñadas para minimizar errores y contaminación: por ejemplo, separar físicamente productos similares y mantener superficies lisas para limpieza. El personal debe estar capacitado y demostrar competencia; todo cambio en la fórmula o procedimiento debe documentarse de modo trazable. Se validan procesos manuales críticos cuando es posible (por ejemplo, esterilización de soluciones, esterilidad final en colirios). La documentación completa – incluyendo certificados de análisis de excipientes, registro de cada lote elaborado y etiqueta con BUD calculada– es esencial. En cumplimiento con normas como USP <795> y <797>, el área de trabajo y el equipo se limpian rutinariamente, las fórmulas se siguen estrictamente y se realiza control de calidad al final (p. ej. uniformidad de contenido, esterilidad, pH adecuado) (USP, 2023).

Limitaciones y riesgos frecuentes: la elaboración manual incrementa el riesgo de errores humanos. La contaminación cruzada es un peligro grave si no se limpian adecuadamente instrumentos y se confunden materias primas; por ejemplo, la falta de segregación correcta ha causado accidentes trágicos (NECC 2012: inyectables estériles contaminados con hongos causaron >60 muertes). Los errores de dosificación (por cálculo equivocado

o pesada imprecisa) pueden derivar en dosis incorrectas; Bouwhuis et al. (2023) subrayan la importancia de controles intermedios para evitarlo. La variabilidad manual es otra limitación: mezclas insuficientes o inconsistentes producen lotes desiguales. De hecho, Saito et al. (2023) muestran que diferencias en condiciones de molienda entre centros pueden alterar el tamaño de partícula y la uniformidad final del producto. También existe riesgo de contaminación microbiológica en preparados líquidos o semisólidos si se pierde el aseo. Por ello, se insiste en implementar procedimientos de limpieza, validaciones periódicas y revisiones de riesgo en cada fase. En resumen, la formulación magistral bajo condiciones controladas permite flexibilidad terapéutica, pero exige rigurosos controles (higiene, documentación, verificación) para mitigar los riesgos inherentes a la manipulación manual y a pequeña escala.

Métodos generales de elaboración farmacéutica

Las elaboraciones magistrales deben regirse por un sistema integrado de aseguramiento de la calidad (Buenas Prácticas de Elaboración, BPE) que garantice la seguridad y eficacia del preparado para el paciente. A diferencia de la industria farmacéutica, los lotes magistrales suelen ser únicos y de pequeño tamaño, lo que limita la aplicación de muestreos y pruebas destructivas convencionales (Uriel,

Marro, & Gómez Rincón, 2023). Por ello, la calidad se “construye” en el proceso de producción mismo, a través de procedimientos estandarizados y controles en proceso. Estudios recientes demuestran que este enfoque puede producir preparaciones de alta calidad: por ejemplo, Bouwhuis, Jacobs, & Kemper, (2023) reportaron que cápsulas magistrales de ácido ursodesoxicólico elaboradas manualmente cumplían todas las especificaciones de la Farmacopea Europea y los requisitos de GMP, sin generar impurezas relevantes. En la práctica magistral, el control de calidad enfatiza la *uniformidad y reproducibilidad* de las operaciones (pesadas, mezclas, filtraciones, etc.) en vez de depender exclusivamente de pruebas finales extensas.

Control de calidad en el proceso de elaboración

El control de calidad en formulación magistral y preparaciones individualizadas debe concebirse como un conjunto de verificaciones planificadas e integradas al flujo de trabajo, orientadas a prevenir fallas (enfoque preventivo) más que a “inspeccionar” el producto terminado (enfoque correctivo). Debido a que los lotes suelen ser pequeños —e incluso unitarios—, el control basado exclusivamente en ensayos finales puede ser insuficiente, costoso o impracticable. En consecuencia, la estrategia recomendada en Buenas Prácticas de Elaboración es asegurar

la calidad mediante controles en proceso (IPC), controles de liberación y revisión documental del lote, priorizando las etapas críticas donde se generan la mayoría de desviaciones.

Especificaciones y criterios de aceptación: antes de iniciar la elaboración, deben definirse especificaciones mínimas del preparado (atributos de calidad) y criterios de aceptación acordes con la forma farmacéutica y el riesgo clínico. Estas especificaciones incluyen, según corresponda: apariencia (color, ausencia de partículas visibles, separación de fases), masa/volumen unitario, uniformidad de contenido, pH, viscosidad, homogeneidad, compatibilidad envase–contenido, y, cuando aplique, esterilidad o límites microbiológicos. La definición previa de especificaciones permite que el control de calidad sea verificable y auditables, y evita decisiones subjetivas durante la liberación.

Control de materias primas y materiales de acondicionamiento: el control de calidad comienza con la recepción y evaluación de insumos.

- **Identificación y conformidad:** verificar nombre, concentración o grado, fabricante, lote, fecha de vencimiento, condiciones de almacenamiento y documentación de soporte (certificados de análisis).

- **Evaluación de riesgos:** clasificar materias primas según criticidad (principio activo, excipientes funcionales, conservantes, agentes tamponantes, agua, etc.). Los insumos críticos requieren verificación reforzada.
- **Control de envases:** verificar limpieza, integridad y compatibilidad del envase y sistema de cierre, especialmente en preparados con solventes, preparados pediátricos y semisólidos con riesgo de migración o adsorción.

Calibración y verificación de equipos: la calidad de una preparación depende de la precisión de las mediciones y la consistencia del proceso. Deben implementarse:

- **Calibración de balanzas:** verificación diaria con pesas patrón y calibración programada.
- **Verificación volumétrica:** comprobación de pipetas, probetas, jeringas y sistemas de dosificación.
- **Control de temperatura:** termómetros calibrados para baños maría, hornos, refrigeradores y áreas críticas.
- **Mantenimiento preventivo:** limpieza, lubricación y verificación de funcionamiento de mezcladores, molinos, homogeneizadores, encapsuladoras y equipos de filtración.

Controles en proceso (IPC) por tipo de operación: los IPC deben alinearse con las etapas críticas del método de elaboración. Se recomiendan los siguientes controles, como mínimo:

a. Pesada y preparación de la fase

- Doble verificación de pesada (principio activo y excipientes críticos), idealmente por segundo operador o mediante lectura cruzada de registro.
- Verificación de unidades y conversiones (mg–g–mL) y de la concentración final objetivo.
- Control de pérdidas por transferencia (enjuagues cuantificados cuando aplique), especialmente con APIs potentes o dosis bajas.

b. Mezcla, trituración y homogeneización

- Control de tiempo de mezcla, velocidad y secuencia de incorporación.
- Evaluación de homogeneidad: inspección visual (ausencia de grumos, estrías o puntos), prueba de “uniformidad de mezcla” mediante muestreos puntuales (cuando sea posible) o uso de métodos indirectos (colorantes trazadores autorizados, pesaje de unidades consecutivas en encapsulado).
- Prevención de segregación: selección de tamaño de partícula, uso de dilución geométrica, y con-

trol de humedad ambiental en polvos higroscópicos.

c. Disolución, suspensión y emulsificación

- Verificación de claridad (soluciones) o distribución uniforme (suspensiones/emulsiones).
- Control de pH y ajuste con tampones cuando sea necesario para solubilidad, estabilidad y tolerancia.
- Control de viscosidad (indicador de redispersibilidad, estabilidad física y facilidad de dosificación).
- Ensayo de estabilidad física acelerada (observación de separación de fases, sedimentación y redispersión) cuando se trate de preparaciones nuevas o modificadas.

d. Llenado y dosificación

- En cápsulas: control de masa promedio y variación; ajuste de densidad aparente del polvo; verificación de cierre adecuado.
- En soluciones/suspensiones: control del volumen de llenado y uniformidad; verificación de gotero/dispensador (si aplica) y ausencia de fugas.
- En semisólidos: control de masa del envase, consistencia de extrusión, ausencia de aire atrapado y uniformidad visual.

e. Filtración, esterilización y operaciones asépticas (cuando aplique)

- Verificación de integridad del filtro y trazabilidad del lote de filtro.
- Control de parámetros de esterilización (tiempo-temperatura-presión), registros del ciclo y criterios de aceptación.
- Control ambiental básico del área y de técnica aséptica del operador; verificación de insumos estériles.

Controles de liberación del lote: al término de la elaboración, la liberación del lote debe basarse en:

- Inspección organoléptica y fisicoquímica rápida: aspecto, pH (si aplica), consistencia, ausencia de contaminación visible.
- Uniformidad: masa/volumen unitario y, cuando sea viable, verificación de contenido por método analítico o control reforzado de proceso.
- Etiquetado: verificación de nombre del preparado, concentración, vía de administración, posología, advertencias, condiciones de almacenamiento, fecha de elaboración, fecha de vencimiento/retest y datos del responsable.
- Revisión documental: conciliación de cantidades teóricas vs reales, rendimientos, desviaciones, correcciones y firma de verificación.

Manejo de desviaciones, no conformidades y acciones correctivas: toda desviación (p. ej., error de pesada, variación de pH fuera de rango, separación de fases, rendimiento anómalo) debe registrarse y evaluarse. La gestión de no conformidades incluye:

- Criterios para cuarentena/rechazo del lote.
- Investigación de causa raíz (equipo, materia prima, método, persona, ambiente).
- Acciones correctivas (CAPA) y prevención para evitar recurrencias.
- Reentrenamiento del personal o ajuste del procedimiento, si corresponde.

Enfoque basado en riesgo: en preparaciones individualizadas, el control debe priorizar riesgos clínicos y tecnológicos:

- Alto riesgo: estériles, pediátricos, dosis bajas/potentes, APIs con margen terapéutico estrecho, preparaciones con alta probabilidad de inestabilidad.
- Riesgo moderado: suspensiones, emulsiones, semisólidos con conservantes, soluciones con ajuste de pH.
- Riesgo menor: preparados simples con APIs estables y procedimientos rutinarios ya validados.

Este enfoque permite asignar recursos de control de calidad de manera racional, reforzando IPC y verificación documental en los escenarios de mayor impacto sobre la seguridad del paciente.

Evidencia y mejora continua: el control de calidad debe generar evidencia acumulativa (tendencias) mediante el registro sistemático de resultados (pH, viscosidad, variación de masa, incidencias), permitiendo identificar patrones y optimizar el proceso. La revisión periódica de indicadores (porcentaje de lotes conformes, frecuencia de desviaciones, reprocesos, quejas) fortalece el sistema de calidad y consolida la estandarización de preparaciones individualizadas.

En todo proceso debe disponerse de un plan de control de calidad prospectivo (validación) y retrospectivo (monitoreo de resultados) que permita detectar desviaciones y optimizar procedimientos (Uriel et al., 2023).

Condiciones ambientales e higiene

Todas las elaboraciones deben realizarse en áreas destinadas exclusivamente a formulación, con estrictas medidas de limpieza y desinfección. Las superficies y utensilios deben ser lisos y libres de contaminantes, evitando acumulaciones de polvo o residuos químicos. El personal usa vestimenta apropiada (bata limpia, guantes,

cofia/malla y, para preparaciones estériles, mascarilla), que debe renovarse periódicamente. En el caso de formulaciones estériles (p.ej. inyectables, colirios), se emplean cabinas de flujo laminar con filtración HEPA y se realizan controles microbiológicos ambientales. La competencia en técnica aséptica del equipo se valida regularmente mediante pruebas tipo *media-fill* (USP <797>) u otros ensayos de simulación, para confirmar que la manipulación no introduce contaminantes. Estas medidas higiénicas minimizan riesgos en todas las fases de elaboración (USP, 2023).

Validación y reproducibilidad de procedimientos

Cada método de elaboración debe validarse para asegurar resultados consistentes. Esto implica documentar el procedimiento paso a paso y demostrar que, al repetirse bajo las mismas condiciones, se obtienen productos con propiedades equivalentes (contenido, estabilidad, apariencia, etc.) (Uriel, Marro, & Gómez Rincón, 2023). Dicho de otro modo, la repetición exitosa de un protocolo actúa como garantía de calidad: si un lote piloto cumple las especificaciones, se puede deducir que lotes subsiguientes lo harán también. En la práctica, se valida la precisión de las pesadas (p.ej. calibrando balanzas), la eficacia de las mezclas (p.ej. pruebas de uniformidad) y la integridad de las etapas críticas (p.ej. esterilización, fil-

tración). La validación abarca tanto estudios prospectivos como monitoreos periódicos (mejora continua). Además, las guías de Calidad por Diseño (QbD) sugieren definir Atributos Críticos de Calidad (CQA) y Parámetros Críticos de Proceso (CPP) para cada formulación. Annereau, Secretan, & Do, (2026) ilustran este enfoque en impresión 3D hospitalaria: establecen tablas de CQAs y controles en proceso (IPC) basados en riesgo, lo que genera una producción *reproducible y trazable* incluso en entornos descentralizados.

Documentación e instrucciones de trabajo estandarizadas

La documentación exhaustiva es clave para la trazabilidad y control interno. Deben existir instrucciones de trabajo (SOP) normalizadas que describan cada técnica (pesadas, disoluciones, mezclas, filtraciones, etc.) y listas de verificación asociadas. Se registra por escrito cada preparación: identificación de la fórmula, cantidades exactas (con precisión de gramaje), lote y caducidad de materias primas, operador responsable y fecha de elaboración. Los certificados de análisis de los excipientes deben adjuntarse al expediente de lote. En cumplimiento de normativas nacionales se conservan registros de cada fórmula magistral. Cualquier modificación en el procedimiento —como cambio de reactivos o ajustes de parámetros— se docu-

menta detalladamente y se actualiza en el SOP para garantizar que el proceso pueda reproducirse fielmente. La etiqueta final del producto debe incluir información completa (dosificación, instrucciones de uso, advertencias, fecha de elaboración y caducidad calculada) acorde con las exigencias regulatorias.

Capacitación del personal y trazabilidad

La capacitación del personal y la trazabilidad constituyen pilares operativos de las Buenas Prácticas de Elaboración (BPE), porque conectan la competencia técnica con la evidencia documental de que cada preparación fue ejecutada conforme a un procedimiento validado. En el contexto de preparaciones individualizadas, donde el “producto” puede no someterse a ensayos finales extensos, la garantía de calidad depende en alto grado de la ejecución correcta del proceso (capacidad del operador) y de la reconstrucción verificable de lo ocurrido en cada lote (trazabilidad).

Perfil de competencias y roles en el proceso: el sistema de calidad debe definir, por escrito, las responsabilidades y competencias mínimas del personal involucrado. Como mínimo, se recomienda distinguir:

- Responsable farmacéutico: aprueba fórmulas, evalúa riesgo, autoriza insumos, verifica controles críticos, revisa documentación y libera el lote.

- Operador elaborador: ejecuta el procedimiento según SOP, completa registros en tiempo real y reporta desviaciones.
- Apoyo/auxiliar (si aplica): prepara materiales, saneamiento del área, rotulación preliminar y apoyo logístico bajo supervisión.

Las competencias deben contemplar farmacotecnia, cálculo farmacéutico, compatibilidad/estabilidad, técnicas de mezcla y homogeneización, control de contaminación cruzada y, en estériles, técnica aséptica y manejo de cabina de flujo laminar.

Programa de capacitación: estructura y contenidos mínimos: Debe existir un programa anual o semestral, con registro de asistencia y evaluación, que incluya capacitación inicial (inducción) y capacitación continua. Los contenidos mínimos recomendados son:

a. Sistema de calidad y BPE

- Principios explicados en términos operativos (qué se hace, cómo se evidencia, quién lo verifica).
- Integridad de datos y cultura de reporte (registro en el momento, sin tachaduras inadecuadas, correcciones documentadas).

- Manejo de desviaciones y no conformidades (qué constituye desviación, cuándo se detiene el proceso, cómo se documenta).

b. Farmacotecnia y procedimientos normalizados (SOP)

- Dilución geométrica, técnicas de mezcla y prevención de segregación.
- Disolución, suspensión y emulsificación: control de pH, viscosidad y estabilidad física.
- Llenado y dosificación: control de masa/volumen, minimización de pérdidas, manipulación segura.
- Limpieza y despeje de línea (line clearance) para prevenir contaminación cruzada.

c. Seguridad ocupacional y manejo de sustancias

- Manejo de APIs potentes, irritantes, sensibilizantes o citotóxicos (si aplica): EPP, contención, derrames, residuos.
- Prevención de exposición y buenas prácticas de higiene.

d. Preparaciones estériles (cuando aplique)

- Técnica aséptica, flujo unidireccional, desinfección de superficies y materiales.
- Controles ambientales básicos y conducta en sala limpia.
- Simulaciones periódicas de proceso (p. ej., “media-fill”) como verificación de competencia.

Evaluación de competencia y reentrenamiento: la capacitación debe demostrar eficacia mediante evaluación. Se recomiendan tres niveles:

- a. Evaluación teórica: cuestionarios de cálculo, compatibilidad, estabilidad, rotulado y BPE.
- b. Evaluación práctica: observación directa con lista de verificación (SOP), incluyendo pesadas, mezclas, registros y limpieza.
- c. Evaluación de desempeño: análisis de errores recurrentes, desviaciones, reprocesos o quejas asociadas al operador.

En caso de desviaciones atribuibles a fallas de ejecución, debe implementarse reentrenamiento focalizado y, de ser necesario, limitación temporal de tareas críticas hasta demostrar competencia.

Trazabilidad: concepto operativo y alcance: la trazabilidad implica que cualquier lote pueda reconstruirse de manera completa: qué se elaboró, con qué insumos, en qué condiciones, quién lo elaboró, qué controles se realizaron, qué desviaciones ocurrieron y cómo se resolvieron. La trazabilidad se extiende a:

- **Materias primas:** proveedor, lote, fecha de recepción, fecha de vencimiento, condiciones de almacenamiento, CoA.
- **Equipos:** identificación del equipo utilizado, estado de calibración/verificación, limpieza previa y posterior.
- **Proceso:** parámetros críticos (tiempo de mezcla, temperatura, pH final, viscosidad, rendimiento, etc.).
- **Producto terminado:** número de lote interno, fecha de elaboración, caducidad asignada, envase/lote de envase, etiqueta final y condiciones de almacenamiento.
- **Paciente/orden** (según normativa aplicable): prescripción, indicación, concentración y forma farmacéutica autorizada.
- *Registros por lote y control documental:* Para asegurar trazabilidad robusta, se recomienda un expediente de lote (físico o digital) con:
- **Fórmula maestra o ficha técnica vigente** (versión controlada).

- Registro de pesada (con doble verificación de componentes críticos).
- Registro de proceso (pasos ejecutados, tiempos, observaciones, IPC).
- Registro de limpieza (antes/después) y line clearance.
- Registro de liberación (checklist de liberación + firma del responsable).
- Gestión de desviaciones (si las hubo): investigación, CAPA y decisión sobre el lote.

Los registros deben completarse en tiempo real, con firma/identificación del ejecutante y del verificador, y conservarse por el periodo definido por la normativa o el sistema interno.

Integridad de datos y control de versiones: la confiabilidad de la trazabilidad depende de la integridad de los datos. Deben establecerse reglas claras:

- Registro contemporáneo (en el momento), legible y permanente.
- Correcciones con justificación, fecha, firma y sin borrar el dato original.
- Control de versiones de SOP y fórmulas maestras (vigencia, cambios, aprobación).

- Respaldo y control de acceso (si es digital), asegurando que solo personal autorizado modifique documentos controlados.

Prevención de errores: doble verificación y barreras de seguridad: se recomienda implementar barreras sistémicas contra errores:

- Doble verificación en pesadas de APIs, cálculos de concentración y rotulado.
- Separación física o temporal de elaboraciones con APIs similares (riesgo de confusión).
- Etiquetado intermedio de recipientes durante el proceso.
- “Read-back” (lectura cruzada) de etiqueta y orden de elaboración antes del llenado final.

Indicadores de desempeño (KPIs) vinculados a capacitación y trazabilidad: para mejora continua, pueden monitorizarse indicadores como:

- % de lotes con expediente completo a la primera revisión.
- N° de desviaciones por error humano / mes.
- % de operadores con competencias críticas certificadas.

- Tiempo promedio de cierre de desviaciones (investigación + CAPA).
- N° de reprocesos o rechazos atribuibles a fallas de procedimiento.

En conjunto, un programa formal de capacitación con evaluación objetiva, y un sistema de trazabilidad basado en expediente de lote e integridad de datos, constituyen la evidencia operativa de que las preparaciones individualizadas se elaboran bajo BPE, reduciendo el riesgo de variabilidad y fortaleciendo la seguridad del paciente.

Criterios teóricos de control de calidad

Este apartado se integra en la Propuesta metodológica de formulación magistral (Cap. IV) como el componente que traduce los principios científicos de calidad en atributos verificables y en una estrategia de control coherente con las BPE para preparaciones individualizadas. En este contexto, el “control de calidad” no se reduce a ensayos finales, sino que se define teóricamente como un sistema que: (i) establece *qué* atributos deben cumplir las preparaciones (criterios), (ii) define *cómo* se demuestra su cumplimiento (métodos y evidencias), y (iii) gestiona la incertidumbre y el riesgo clínico asociado a la variabilidad del proceso.

Enfoque de calidad basado en el diseño y en el riesgo (QbD + gestión del riesgo)

Como criterio rector, el control de calidad puede estructurarse bajo un enfoque de Calidad por Diseño (QbD), donde la calidad se planifica desde el inicio a partir de un perfil objetivo del producto (QTPP) y se asegura mediante la identificación de Atributos Críticos de Calidad (CQA) y Parámetros Críticos de Proceso (CPP). La lógica teórica del QbD es que la variabilidad se controla mejor cuando se comprende la relación causa–efecto entre insumos, proceso y atributos del producto; por ello, el control se orienta a mantener el proceso dentro de rangos que aseguren los CQAs. Revisiones recientes sobre QbD resaltan su utilidad para construir marcos sistemáticos de control, combinando ciencia farmacéutica, evidencia experimental y control estadístico del proceso (Yang et al., 2025).

En preparaciones hospitalarias y personalizadas, varios autores proponen reforzar este enfoque con un marco basado en riesgo, priorizando la profundidad del control según el impacto clínico (p. ej., estériles, pediátricos, dosis bajas/potentes, margen terapéutico estrecho). Por ejemplo, Secretan et al. (2025) describen un marco científico de evaluación de riesgos para formulación hospitalaria que integra perfiles de degradación y análisis predictivo, destacando que la estrategia de control debe concentrarse en los mecanismos de falla más plausibles (degradación,

incompatibilidad, riesgo microbiológico, etc.) (Secretan, Annereau, & Do, 2025).

Implicancia práctica del criterio teórico: a mayor riesgo clínico y/o mayor incertidumbre fisicoquímica, mayor exigencia de (i) controles en proceso, (ii) evidencia analítica, (iii) verificación independiente, y (iv) robustez documental para liberación.

Definición de CQAs por forma farmacéutica

Un criterio teórico esencial es definir los CQAs mínimos en función de la forma farmacéutica y su vía de administración. A modo de marco general:

- **Sólidos (cápsulas/polvos):** uniformidad de masa y/o contenido, identidad del API, ausencia de contaminación cruzada, desempeño de liberación cuando aplique. Estudios comparativos de calidad muestran que, aun en entornos no industriales, la “calidad” puede objetivarse mediante CQAs como uniformidad y perfil de liberación (Ayyoubi et al., 2025).
- **Líquidos (soluciones/suspensiones):** concentración (90–110% como rango técnico frecuente en estabilidad), pH, apariencia (sedimentación/redispersibilidad), límites microbiológicos, compatibilidad envase–contenido. Trabajos de es-

tabilidad en suspensiones orales hospitalarias evidencian que el criterio de aceptación para potencia (p. ej., 90–110%) y la definición de condiciones de almacenamiento son determinantes para asignar periodos de uso y garantizar consistencia (Dubois et al., 2025).

- Semisólidos (cremas/geles/ungüentos): uniformidad del API, viscosidad/rheología (consistencia y extrusión), estabilidad física, límites microbiológicos y compatibilidad con el envase. En formulaciones pediátricas semisólidas, la evaluación conjunta de estabilidad fisicoquímica (contenido) y microbiológica se utiliza como evidencia para definir aceptación y vida útil (Lamy et al., 2025).
- Criterio teórico transversal: los CQAs se seleccionan por su relación directa con seguridad, eficacia y desempeño. Aquello que no impacta clínicamente o tecnológicamente no debe sobrecargar el plan de control; en cambio, lo crítico debe tener controles redundantes (proceso + verificación).

Estrategia de control: controles en proceso, liberación y tendencia

El control de calidad se operacionaliza mediante una **estrategia de control** (control strategy) que articula tres niveles de evidencia:

- a. Control en proceso (IPC): evidencia inmediata de que el proceso se ejecuta dentro de rangos que garantizan el CQA (p. ej., doble verificación de pesada; tiempo/velocidad de mezcla; pH final; viscosidad objetivo; masa/volumen de llenado). En desarrollo farmacéutico, se enfatiza que una estrategia de IPC robusta se diseña a partir de QTPP, CQAs y conocimiento del proceso; ese mismo principio puede adaptarse a preparados individualizados para reforzar reproducibilidad (Sampathkumar & Kerwin, 2024).
- b. Criterios de liberación (release): verificación final (no necesariamente extensa) basada en CQAs clave, revisión del expediente de lote y evaluación de desviaciones. En preparados individualizados, la liberación suele depender de la consistencia documental y del cumplimiento de IPC y especificaciones definidas.
- Control por tendencias (trending): análisis periódico de variabilidad (p. ej., desviación de masa, pH, viscosidad, rendimientos, frecuencia de reproceso) para detectar deriva del proceso y disparar acciones correctivas/preventivas.

Validez del método de medición y suficiencia de la evidencia

Desde el punto de vista teórico, no existe “control de calidad” si el método de medición no es confiable. Por

ello, deben sostenerse criterios mínimos de desempeño analítico:

- Adecuación al propósito (fit-for-purpose): el método debe ser suficientemente sensible y específico para el rango esperado del preparado.
- Exactitud y precisión: especialmente relevante en dosis bajas o APIs potentes.
- Especificidad/estabilidad indicativa: cuando se asignan periodos de uso, el método debe diferenciar API de productos de degradación, condición crítica en estudios de estabilidad (Secretan et al., 2025; Dubois et al., 2025).
- Como criterio metodológico, cuando no es viable implementar analítica avanzada en cada lote, la estrategia debe compensar con controles en proceso reforzados, evidencia bibliográfica/estudios de estabilidad aplicables y reglas conservadoras de liberación (enfoque precautorio).

Criterios teóricos para estabilidad y asignación del periodo de uso

La estabilidad es un pilar conceptual del control de calidad porque conecta atributos (potencia, pH, apariencia, microbiología) con el tiempo bajo condiciones de al-

macenamiento. La evidencia reciente en preparados hospitalarios muestra que la asignación del periodo de uso se justifica mejor cuando integra: (i) estabilidad química (contenido dentro de rango), (ii) estabilidad física (ausencia de separación irreversible), y (iii) riesgo microbiológico (según agua disponible, conservantes y vía). Ejemplos aplicados incluyen suspensiones orales con estabilidad por semanas/meses en refrigeración (Dubois et al., 2025) y geles pediátricos con verificación fisicoquímica y microbiológica para sustentar estabilidad y uso seguro (Lamy et al., 2025).

Integridad del sistema: trazabilidad, revisión por el farmacéutico y decisión de conformidad

Finalmente, un criterio teórico decisivo es la integridad del sistema: la calidad se demuestra tanto por resultados como por evidencia documental verificable. La decisión de conformidad (liberación o rechazo) debe basarse en: cumplimiento de CQAs, revisión del expediente de lote, evaluación de desviaciones y juicio profesional fundamentado. Este enfoque es consistente con marcos de seguridad en preparación estéril que enfatizan verificación, documentación y reducción de errores como parte del aseguramiento de calidad (ISMP, 2022).

Condiciones de conservación y vida útil esperada (BUD)

Enfoque metodológico y relación con Buenas Prácticas de Elaboración (BPE)

En preparaciones individualizadas, la vida útil esperada se operacionaliza como Beyond-Use Date (BUD): el límite temporal a partir del cual la preparación no debe almacenarse ni utilizarse, calculado desde la fecha/hora de elaboración. Metodológicamente, el BUD se asigna para reducir el riesgo clínico asociado a: (i) degradación química (pérdida de potencia o formación de degradantes), (ii) inestabilidad física (precipitación, separación de fases, variaciones reológicas) y (iii) contaminación microbológica (especialmente en formulaciones acuosas y/o manipulaciones repetidas) (ASHP, 2021).

Bajo un enfoque de BPE, la conservación y el BUD se abordan como un proceso controlado con tres niveles de evidencia/decisión, priorizados así:

- a. Datos del fabricante (si la preparación coincide con el producto y su modo de uso, o si el etiquetado contempla el escenario de reempaque/reconstitución).
- b. Estudios de estabilidad específicos de la formulación (métodos indicativos de estabilidad, contenedores y condiciones reales de uso).

- c. Límites máximos normativos/algorítmicos cuando no hay evidencia específica (p. ej., USP/ ASHP), adoptando el criterio más conservador (ASHP, 2021; ASHP, 2024).

Determinantes críticos de conservación

Para asignar condiciones de conservación y BUD, se analizan determinantes con impacto demostrable sobre estabilidad:

- a. a) Temperatura (cinética y microbiología): Aumentos de temperatura aceleran reacciones de degradación (hidrólisis, oxidación) y, en sistemas acuosos, incrementan el riesgo de proliferación si el sistema conservante es insuficiente. En estudios de suspensiones extemporáneas, la estabilidad puede reducirse drásticamente a temperatura ambiente comparada con refrigeración, dependiendo del API y la matriz (Sinly et al., 2023).
- b. b) Luz (fotólisis): APIs fotosensibles (p. ej., furosemida) requieren protección lumínica; la fotoinestabilidad se asocia a cambios de color, degradación y pérdida de potencia, lo que obliga a envases ámbar/opacos y control de exposición (Giannetti et al., 2023).

- c. c) Humedad y oxígeno (hidrólisis/oxidación): Productos sólidos o semisólidos con excipientes higroscópicos y envases permeables incrementan susceptibilidad a hidrólisis. El control se hace por selección de envase, cierre y, cuando corresponda, desecantes o barreras (ICH, 2025).
- d. pH, fuerza iónica y actividad de agua (aw): En líquidos, pH define la velocidad de degradación y la solubilidad; también impacta la eficacia de conservantes. Por ello el pH se documenta como parámetro crítico de estabilidad y liberación.
- e. Tipo de sistema: acuoso/no acuoso; estéril/no estéril: la presencia de agua incrementa riesgo microbiológico; en estériles, la conservación se supedita a requisitos de asepsia y límites de BUD por categoría, incluso si químicamente el fármaco fuera estable (ASHP, 2024).
- f. Envase–cierre y compatibilidad (extracción/lixiviación, adsorción): la interacción con polímeros puede causar pérdida de fármaco por adsorción o incorporación de compuestos lixiviables; la evidencia reciente subraya que el riesgo depende de polímero, formulación y tiempo/temperatura, por lo que el sistema envase–cierre es parte del “diseño de estabilidad” (Bello et al., 2024; FDA, 2025).

Reglas prácticas de conservación (BPE aplicadas)

Regla 1: “Condición de conservación” y “BUD” se asignan como un paquete (no se decide uno sin el otro). Si se cambia envase, concentración, vehículo, método o temperatura, se recalcula el BUD (ASHP, 2021).

Regla 2: se privilegia el “peor caso razonable” para proteger al paciente:

- Mayor permeabilidad del envase (polímeros vs vidrio).
- Mayor exposición a luz.
- Mayor manipulación/uso multidosis.
- Mayor riesgo microbiológico (acuoso, sin conservante, pediatría).

Esto es coherente con la recomendación de aplicar la opción de fechado más conservadora cuando la evidencia es limitada (ASHP, 2021).

Regla 3: la conservación se valida con controles del proceso.

Se documenta: lote/serie de insumos, fecha de apertura de excipientes, limpieza del área, tiempo de exposición durante elaboración, condiciones ambientales, tipo de filtro (si aplica), y verificación de cierre del envase. La trazabilidad sustenta la reproducibilidad del BUD.

Algoritmo metodológico para asignar BUD y conservación (no estériles)

Una ruta metodológica alineada a BPE consiste en:

- a. Definir el “producto final real”: concentración, forma farmacéutica, vehículo, pH objetivo, conservante, tipo de envase, volumen, condición de luz, rango de temperatura.
- b. Buscar evidencia específica (preferible): artículos de estabilidad de la misma formulación o equivalente (misma concentración/vehículo/envase/temperatura).
- c. Si hay evidencia: adoptar el BUD hasta el tiempo en que el API se mantiene $\geq 90\%$ (o criterio validado) y no hay falla física/microbiológica, bajo condiciones definidas.
 - Ejemplo de evidencia útil: suspensiones extemporáneas donde se midió contenido por HPLC y estabilidad física/microbiológica en intervalos (Sinly et al., 2023).
- a. Si no hay evidencia específica: usar límites máximos conservadores reconocidos (USP/ASHP). El flujo de decisión de ASHP (revisado para USP 2023) resume, para no estériles, máximos en ausencia de datos:
 - Formulaciones no acuosas (incluye sólidos): hasta 6 meses.

- Formulaciones orales con agua: hasta 14 días.
- Formulaciones tópicas/dermales/mucosas con agua (líquidas o semisólidas): hasta 30 días.

Manteniendo condiciones de almacenamiento coherentes con el producto (ASHP, 2024).

Asignación de BUD y conservación en estériles (visión de riesgo)

Para estériles, el BUD depende además del entorno y categoría (p. ej., SCA vs sala limpia, uso de componentes estériles, necesidad de pruebas adicionales), por lo que la condición de conservación (ambiente/refrigerado/congelado) se decide conjuntamente con la categoría y el nivel de garantía de esterilidad. El flujo ASHP para reempaque resume límites de referencia por categoría (p. ej., horas a días a temperatura ambiente vs refrigerado) y remite a los capítulos compendiales oficiales para máximos (ASHP, 2022).

Evidencia reciente que ilustra el impacto de conservación (ejemplos aplicables)

Estos ejemplos son útiles metodológicamente porque muestran cómo vehículo, temperatura y envase cambian estabilidad y, por ende, el BUD:

- Furosemida suspensión extemporánea (refrigerado 4 °C): la estabilidad global depende del vehículo; se observan diferencias en estabilidad física/química y disolución, lo que justifica que el BUD no se asigne “por API” sino “por formulación completa” (Alkathiri, y otros, 2025).
- Omeprazol suspensión extemporánea: estabilidad >90% por 28 días en refrigeración, pero solo 7 días a temperatura ambiente y degradación marcada a temperatura acelerada; esto soporta la regla BPE: si cambia la temperatura, cambia el BUD (Sinly et al., 2023).
- Reempaquetado en jeringas de polipropileno: estudios recientes en soluciones reempaquetadas muestran la necesidad de evaluar compatibilidad envase–formulación y estabilidad en condiciones de uso; el envase no es un “detalle logístico”, es variable crítica (Ruiz Ramirez, Hamdani, Bermúdez Gazquez, Viney, & Herreros, 2025).
- Fotoinestabilidad y cambios de color: para APIs fotosensibles (p. ej., furosemida), la luz y la humedad contribuyen a degradación; se justifica envase ámbar/opaco y advertencias explícitas de protección lumínica (Giannetti et al., 2023).

Envase–cierre, extraíbles/lixiviables y compatibilidad: implicancias en vida útil

BPE exige justificar el sistema envase–cierre por estabilidad y seguridad. La literatura reciente advierte que en contexto hospitalario y de preparación magistral, el uso extendido de polímeros (jeringas, bolsas, frascos plásticos) puede asociarse a lixiviación de compuestos y a cambios fisicoquímicos, lo cual obliga a seleccionar envase en función del tiempo/temperatura y del perfil de la formulación (Bello et al., 2024).

En paralelo, revisiones recientes sintetizan enfoques de evaluación de riesgos y técnicas analíticas para extraíbles/lixiviables con impacto en calidad y seguridad del medicamento (Bello et al., 2025). Adicionalmente, la autoridad regulatoria ha publicado guías específicas (p. ej., borradores/actualizaciones) para establecer expectativas de evaluación de estos compuestos en productos y contenedores (FDA, 2025).

Implicación práctica: si se pretende un BUD prolongado, el envase debe ser parte del diseño y, cuando sea posible, sustentarse en datos (propios o publicados) con el mismo material y condiciones.

Controles mínimos que deben consignarse en etiqueta y registro (BPE)

Etiqueta:

- Nombre y concentración; vía; volumen.
- Condición de conservación (rango de temperatura, protección de luz, “no congelar” si aplica).
- BUD (fecha/hora) e instrucciones de descarte.
- Observaciones críticas: “agitar antes de usar”, “mantener en envase original”, “evitar exposición a luz”, “uso exclusivo paciente X”.

Registro de elaboración:

- Fórmula completa (API y excipientes con lote/ fecha de apertura).
- Procedimiento (pasos, tiempos, equipos).
- Controles en proceso (pH, apariencia, masa/volumen final, homogeneidad, tiempo de exposición).
- Envase (tipo/material, proveedor/lote si aplica).
- Criterio de asignación de BUD (fuente bibliográfica o regla aplicada) (ASHP, 2021; ASHP, 2024).

Capítulo 5

*Validación teórica–metodológica de formulaciones
modelo*

FORMULACIÓN MAGISTRAL FARMACÉUTICA.
Investigación teórico–metodológica para el diseño y estandarización de
preparaciones individualizadas

Selección de formulaciones representativas

Propósito metodológico de la selección

La selección de formulaciones modelo tiene como finalidad construir un conjunto mínimo pero suficiente de preparaciones que, por su representatividad tecnológica y clínica, permitan validar teóricamente: (i) la coherencia farmacotécnica (compatibilidad, estabilidad y viabilidad de elaboración), (ii) la controlabilidad del proceso bajo BPE (puntos críticos, documentación, trazabilidad), y (iii) la transferibilidad a la práctica (aplicabilidad en farmacia comunitaria u hospitalaria). Este enfoque es consistente con la validación teórico–metodológica en investigación documental: asegurar que las decisiones del modelo (qué se formula y por qué) están sustentadas por evidencia, criterios explícitos y un “rastreo de auditoría” reproducible.

En farmacia galénica, la literatura reciente enfatiza que los riesgos más relevantes se concentran en: degradación (pérdida de potencia, degradantes), inestabilidad física (sedimentación, separación de fases, cambios reológicos), riesgo microbiológico (acuosos) y compatibilidad con envase/sistema de administración; por ello, seleccionar modelos debe ser un proceso basado en riesgo y no meramente “por frecuencia de uso” (Secretan et al., 2025).

Principios BPE aplicados a la selección (criterios de inclusión)

Bajo BPE, una formulación es “representativa” cuando obliga a controlar variables críticas típicas de la práctica magistral y, a la vez, es clínicamente justificable. Se proponen los siguientes **criterios de inclusión**, que deben documentarse para cada candidata (con su fuente y justificación en la matriz de extracción):

- a. Representatividad por forma farmacéutica: Seleccionar al menos un modelo por cada familia tecnológica que será validada en los siguientes items:
 - Líquidas: solución/suspensión (y, si procede, emulsión).
 - Sólidas: cápsulas o polvos dosificados (con exigencia de uniformidad).
 - Semisólidas: gel/crema/ungüento (con control reológico y homogeneidad).

Esto asegura cobertura de fallas típicas de cada categoría (pH/solubilidad y microbiología en líquidos; uniformidad de contenido en sólidas; estabilidad física y reología en semisólidas).

- b. Relevancia clínica y necesidad real de personalización: Priorizar formulaciones que existan por:

(i) ausencia de presentación comercial adecuada, (ii) ajuste de dosis/población especial, o (iii) necesidades asistenciales/hospitalarias (pediatría, geriatría, nutrición enteral, mucositis, dermatología). La evidencia muestra que gran parte de la práctica extemporánea pediátrica depende de preparaciones individualizadas con requerimientos claros de metodología y estabilidad documentada (Belayneh & Tessema; Fadda, y otros, 2024).

- c. “Desafío farmacotécnico” suficiente (discriminante): Incluir modelos que tensionen variables críticas:
- API poco soluble (necesidad de suspensión/cohaciente/tensioactivo).
 - API químicamente lábil (hidrolizable/oxidables/fotosensibles).
 - Sistema disperso (suspensión/emulsión) con riesgo de sedimentación/cremado.
 - Semisólido con dependencia de pH/neutralización (carbómero) o interacción con electrolitos. Esto permite que la validación teórico-metodológica sea realmente “probatoria” de la robustez de criterios del Cap. IV (excipientes, elaboración, control, conservación).

- d. Factibilidad bajo BPE (recursos y controlabilidad):** la formulación debe poder elaborarse con equipamiento estándar (balanza calibrada, mortero, tamices, agitador, pH-metro, viscosímetro si se dispone) y con controles mínimos realistas. En paralelo, debe permitir un plan de control en proceso (IPC) claro (p. ej., pH objetivo, viscosidad/rango, apariencia, masa/volumen final, homogeneidad).
- e. Sustento documental mínimo exigible:** cada formulación candidata debe contar con: (i) monografía/guía/estudio de estabilidad o revisión sistemática aplicable, o (ii) un marco de decisión conservador cuando falten datos (por ejemplo, apoyarse en estabilidad de extemporáneos y asignación racional de BUD/condiciones). La evidencia sobre estabilidad de extemporáneos es heterogénea y por ello la selección debe privilegiar modelos con literatura suficiente o con posibilidad de justificar límites conservadores (Belayneh et al., 2021).

Criterios de exclusión (control de riesgo)

Se excluyen (o se dejan para un anexo de “casos especiales”) formulaciones que, aun siendo frecuentes, introducen riesgos no abordables sin infraestructura adicional:

- Estériles complejas (si no se desarrollará un capítulo específico de garantías de esterilidad/entorno).
- Preparaciones con API de alto riesgo (p. ej., citotóxicos) si no se dispone de cabinas/medidas de contención y un sistema de gestión de riesgo robusto.
- Sistemas con alta probabilidad de lixiviables/adSORCIÓN por envases “off-label” sin base de compatibilidad cuando el BUD esperado sea prolongado; la literatura reciente advierte que el uso de plásticos no evaluados puede introducir riesgos de lixiviables en farmacia galénica hospitalaria (Bello et al., 2024).

Estrategia de selección: matriz multicriterio basada en riesgo

Se recomienda formalizar la selección mediante una **matriz de decisión** (coherente con tu matriz fuente–criterio–evidencia–aplicabilidad), incorporando una ponderación simple (p. ej., 1–3) para cada dimensión:

Dimensiones sugeridas:

- Riesgo de degradación (alto/medio/bajo).
- Riesgo de inestabilidad física (alto/medio/bajo).

- Riesgo microbiológico (alto/medio/bajo).
- Complejidad del proceso (número de pasos críticos, sensibilidad a orden/tiempo).
- Necesidad clínica/impacto (frecuencia asistencial, población vulnerable).
- Evidencia disponible (estudios específicos o revisiones).
- Controlabilidad bajo BPE (IPC posibles y verificables).

Esta lógica es consistente con marcos recientes de farmacia galénica hospitalaria que integran perfil de degradación, selección de excipientes y control de proceso bajo enfoque de riesgo (Secretan et al., 2025).

Conjunto mínimo recomendado de formulaciones modelo (propuesta operativa)

Sin imponer APIs específicos (porque el Cap. VI desarrollará el detalle), un set mínimo metodológicamente robusto suele incluir:

a. Líquida – suspensión oral extemporánea desde comprimidos

Justificación: representa el escenario más frecuente en práctica pediátrica (manipulación de sólidos comerciales), con riesgos de uniformidad, sedimenta-

ción, pH, BUD y estabilidad. La evidencia de estabilidad en extemporáneos pediátricos y la necesidad de documentar metodología/estabilidad respaldan su elección (Belayneh et al., 2021; Fadda et al., 2024).

b. Líquida – solución oral (o bucal) con co-solvente

Justificación: representa APIs con baja solubilidad en agua y necesidad de cosolventes; pone a prueba compatibilidad, control de concentración, volatilidad y rotulado.

c. Sólida – cápsulas de dosis baja (microdosificación)

Justificación: es el modelo más exigente para uniformidad de contenido y control de mezcla geométrica; además conecta con trazabilidad de lotes, control de insumos y controles del proceso.

d. Semisólida – gel/crema con polímero (p. ej., carbómero o celulósico)

Justificación: introduce variables de neutralización/pH, viscosidad, homogeneidad y estabilidad física (sinéresis/separación), además de compatibilidad del envase y condiciones de conservación.

e. Semisólida – ungüento lipofílico (no acuoso)

Justificación: contrasta con la semisólida acuosa, reduce riesgo microbiológico, y permite discutir decisión de BUD conservador vs evidencia.

Este conjunto permite que los modelos estudiados, operen sobre modelos suficientemente distintos, y que en el apartado 5.5 evalúe coherencia global (criterios comunes de control, trazabilidad y reproducibilidad).

Productos documentales que deben generarse por cada formulación modelo (salida BPE)

Para que la selección sea “validable” metodológicamente, cada formulación elegida debe producir, como mínimo:

- Ficha maestra (Master Formulation Record): composición, justificación de excipientes, CPP/IPC, equipo, pasos, límites, advertencias.
- Registro de lote (Compounding Record): trazabilidad de materias primas, balanza/equipo, tiempos, responsables, resultados IPC.
- Especificación mínima de calidad: atributos críticos (pH, viscosidad, apariencia, masa/volumen, homogeneidad), y cuándo aplica microbiología.

- Criterio de conservación y BUD: evidencia usada y su transferibilidad; si no hay evidencia, criterio conservador documentado (alineado a prácticas estandarizadas).
- Evaluación de riesgo: breve análisis de puntos críticos y medidas preventivas (doble verificación, segregación, etiquetado intermedio, envase).

Validación metodológica de formas farmacéuticas líquidas

Alcance y particularidades de las formas líquidas magistrales

Las formas farmacéuticas líquidas constituyen una de las categorías más frecuentes en la práctica de la formulación magistral, abarcando preparaciones orales, tópicas y, en ciertos contextos, parenterales u oftálmicas cuando se dispone de infraestructura adecuada. Su relevancia clínica se sustenta en la necesidad de proporcionar alternativas terapéuticas a poblaciones que no pueden utilizar formas sólidas convencionales, como ocurre frecuentemente con pacientes pediátricos, geriátricos o con dificultades de deglución. La validación metodológica de estas preparaciones requiere un abordaje integral que considere las particularidades fisicoquímicas, microbio-

lógicas y tecnológicas inherentes a los sistemas líquidos, las cuales difieren sustancialmente de las formas sólidas y semisólidas (Aulton & Taylor, 2018; Allen et al., 2014).

Desde la perspectiva farmacotécnica, las formas líquidas magistrales se caracterizan por presentar una mayor complejidad en cuanto a su estabilidad física y química. A diferencia de las formas sólidas, donde el fármaco se encuentra en un estado relativamente estable dentro de una matriz seca, las preparaciones líquidas exponen el principio activo a un medio que puede favorecer reacciones de degradación, especialmente hidrólisis y oxidación. Asimismo, la presencia de agua como componente principal del vehículo genera un entorno propicio para el crecimiento microbiano, lo que implica la necesidad de implementar estrategias de conservación adecuadas, incluyendo la selección racional de agentes conservantes, el control del pH y, cuando corresponda, la adición de sustancias antioxidantes o quelantes (Remington, 2021; Sinko, 2020).

La validación teórico–metodológica de formas líquidas debe abordar, como mínimo, tres dimensiones críticas: la dimensión fisicoquímica, que comprende la solubilidad del principio activo, la estabilidad química en función del pH y la temperatura, y las propiedades reológicas del sistema; la dimensión microbiológica, que incluye la evaluación del riesgo de contaminación, la selección

de conservantes y la asignación del periodo de validez (BUD, beyond-use date); y la dimensión tecnológica, que involucra la reproducibilidad del método de elaboración, la uniformidad de contenido y la adecuación del envase. Estas dimensiones deben evaluarse de manera integrada, considerando que las decisiones tomadas en una de ellas pueden impactar significativamente en las demás (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Validación teórica de soluciones magistrales

Crterios de diseño y seleccin de vehculos

Las soluciones magistrales representan sistemas homogéneos donde el principio activo se encuentra disuelto en un vehículo líquido, generalmente acuoso o hidroalcohólico. La validación teórica de estas preparaciones comienza con la evaluación sistemática de la solubilidad del fármaco en diferentes medios, considerando tanto la solubilidad intrínseca como la dependencia de esta respecto al pH del medio. El diseño de una solución magistral debe fundamentarse en datos de preformulación que permitan establecer el rango de pH óptimo para mantener el principio activo en solución, garantizando simultáneamente la estabilidad química y la compatibilidad biológica con la vía de administración prevista (Van der Merwe et al., 2020; Aulton & Taylor, 2018).

La selección del vehículo constituye una decisión crítica en el diseño de soluciones magistrales. Para principios activos con solubilidad acuosa adecuada, el vehículo de elección suele ser agua purificada o soluciones tampón que mantengan el pH en el rango óptimo. Sin embargo, cuando la solubilidad en agua es insuficiente, resulta necesario recurrir a vehículos más complejos que pueden incluir cosolventes como etanol, propilenglicol, glicerina o polietilenglicol, así como agentes solubilizantes como tensioactivos o complejantes ciclodextrínicos. La validación teórica debe documentar la justificación de cada componente del vehículo, considerando no solo la solubilidad del fármaco, sino también la compatibilidad con otros excipientes, la estabilidad del sistema y la seguridad del paciente (Sinko, 2020; Allen, 2017).

Un aspecto fundamental en la validación de soluciones magistrales es el control del pH. Este parámetro influye directamente en la solubilidad del fármaco, su estabilidad química y, en el caso de preparaciones orales o tópicas, la tolerabilidad del producto. La selección de un sistema tampón adecuado debe basarse en el conocimiento del pKa del principio activo y de los mecanismos de degradación predominantes. Por ejemplo, para fármacos susceptibles a hidrólisis, puede ser necesario mantener el pH en un rango donde la velocidad de degradación sea mínima, aun cuando esto implique sacrificar parcialmente la solubilidad. En estos casos, la validación teórica debe

demostrar que la formulación propuesta representa el mejor compromiso entre las diferentes variables en conflicto (Dressman & Reppas, 2017; WHO, 2016).

Evaluación teórica de estabilidad química

La evaluación teórica de la estabilidad química de una solución magistral constituye un componente esencial de la validación metodológica. Esta evaluación debe basarse en el conocimiento de los mecanismos de degradación del principio activo, los factores que aceleran o inhiben dichos procesos, y las estrategias disponibles para maximizar la vida útil de la preparación. Los mecanismos de degradación más frecuentes en soluciones acuosas incluyen hidrólisis, oxidación, fotodegradación y, en menor medida, racemización o descarboxilación, dependiendo de la estructura química del fármaco (Remington, 2021; Aulton & Taylor, 2018).

La predicción teórica de la estabilidad puede fundamentarse en varios tipos de evidencia. En primer lugar, los estudios de estabilidad publicados en literatura científica para el mismo fármaco en condiciones similares proporcionan una referencia valiosa. Las revisiones sistemáticas sobre estabilidad de extemporáneos ofrecen información consolidada que permite estimar el comportamiento del fármaco en diferentes vehículos y condiciones de alma-

cenamiento. En segundo lugar, los datos fisicoquímicos del principio activo, como el pKa, el coeficiente de partición y los grupos funcionales susceptibles de degradación, permiten construir un perfil de estabilidad esperado. Finalmente, la experiencia acumulada con preparaciones análogas puede proporcionar evidencia indirecta sobre la estabilidad probable de la formulación propuesta (Belayneh et al., 2021; Fadda et al., 2024).

Para soluciones magistrales que contienen fármacos susceptibles a oxidación, la validación teórica debe considerar la inclusión de sistemas antioxidantes. Estos pueden incluir agentes reductores como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, quelantes de metales como edetato disódico, o inertización con nitrógeno en el espacio de cabeza del envase. La selección del sistema antioxidante debe justificarse considerando el mecanismo de oxidación del fármaco, la compatibilidad con otros componentes de la formulación y la seguridad del paciente. Asimismo, debe evaluarse la necesidad de proteger la preparación de la luz mediante el uso de envases opacos o ambarinos, especialmente para fármacos con reconocida fotosensibilidad (Sinko, 2020; United States Pharmacopeia, 2023).

Asignación racional del periodo de validez (BUD)

La asignación del periodo de validez o BUD (beyond-use date) para soluciones magistrales representa

una decisión crítica que debe sustentarse en evidencia científica y criterios conservadores cuando los datos específicos son limitados. Las farmacopeas establecen criterios generales para la asignación de BUD en preparaciones no estériles, diferenciando entre preparaciones acuosas con y sin agentes conservantes antimicrobianos. Sin embargo, la aplicación de estos criterios requiere un análisis caso por caso que considere las características específicas del principio activo, la composición del vehículo, las condiciones de almacenamiento previstas y el riesgo de contaminación microbiana (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

La validación teórica del BUD debe documentar explícitamente las fuentes de información utilizadas y los criterios aplicados. Cuando existen estudios de estabilidad específicos para la formulación propuesta o para preparaciones análogas, el BUD puede asignarse basándose directamente en estos datos, asegurando que el periodo asignado no exceda el tiempo durante el cual se mantiene al menos el 90% de la concentración declarada. En ausencia de datos específicos, deben aplicarse criterios conservadores, que generalmente implican la asignación de periodos más cortos, típicamente 14 días para preparaciones acuosas sin conservantes almacenadas en refrigeración, o periodos más prolongados cuando la formulación incluye conservantes eficaces y las condiciones de almacenamiento son adecuadas (Belayneh et al., 2021).

Un aspecto frecuentemente subestimado en la asignación del BUD es la consideración del envase y su compatibilidad con la formulación. Las soluciones magistrales pueden interactuar con los materiales del envase, resultando en adsorción del principio activo, lixiviación de componentes del envase hacia la solución, o permeación de gases que afecten la estabilidad. La validación teórica debe incluir una evaluación de la idoneidad del envase propuesto, considerando la composición del material, la naturaleza del fármaco y excipientes, y el periodo de contacto previsto. Esta evaluación puede basarse en literatura sobre compatibilidad de materiales, datos del proveedor del envase, o evidencia indirecta de preparaciones similares (Bello et al., 2024; Secretan et al., 2025).

Validación teórica de suspensiones magistrales

Fundamentos fisicoquímicos y diseño racional

Las suspensiones magistrales constituyen sistemas dispersos donde el principio activo se encuentra en estado sólido, finamente dividido, disperso en un vehículo líquido. A diferencia de las soluciones, las suspensiones presentan desafíos adicionales relacionados con la estabilidad física, la uniformidad de dosis y la redispersabilidad. La validación teórica de estas preparaciones requiere un entendimiento profundo de los fenómenos interfaciales

que gobiernan el comportamiento de las partículas suspendidas, incluyendo la mojabilidad, el potencial zeta, la cinética de sedimentación y los mecanismos de estabilización (Aulton & Taylor, 2018; Sinko, 2020).

El diseño racional de una suspensión magistral debe comenzar con la caracterización del principio activo en términos de su tamaño de partícula, forma cristalina, densidad y propiedades de superficie. Estos parámetros influyen directamente en la velocidad de sedimentación, la facilidad de redispersión y, en algunos casos, la biodisponibilidad del fármaco. Para suspensiones orales destinadas a poblaciones pediátricas, es especialmente importante controlar el tamaño de partícula para evitar sensación arenosa o irritación de la mucosa oral, sin comprometer la velocidad de disolución del fármaco en el tracto gastrointestinal. La validación teórica debe documentar las especificaciones de tamaño de partícula y el método propuesto para lograrlas durante la elaboración (Allen et al., 2014; Remington, 2021).

La estabilización de suspensiones magistrales se fundamenta en dos estrategias complementarias: la estabilización electrostática, basada en el control del potencial zeta, y la estabilización estérica, mediada por la adsorción de polímeros o agentes viscosantes en la superficie de las partículas. La elección entre una u otra estrategia, o su combinación, depende de las propiedades superficiales

del fármaco, la naturaleza del vehículo y los requisitos de redispersabilidad. Una suspensión correctamente formulada debe sedimentar lentamente formando un sedimento flojo y fácilmente redispersable, evitando la formación de aglomerados compactos o caking que impidan la uniformidad de dosis (Németh et al., 2022).

Criterios de validación de estabilidad física

La validación teórica de la estabilidad física de suspensiones magistrales debe abordar los principales mecanismos de inestabilidad: sedimentación, floculación, crecimiento de cristales (Ostwald ripening) y transformaciones polimórficas. La predicción del comportamiento sedimentativo puede fundamentarse en la ley de Stokes, que relaciona la velocidad de sedimentación con el tamaño de partícula, la diferencia de densidades entre la fase dispersa y el vehículo, y la viscosidad del medio. Sin embargo, esta aproximación teórica tiene limitaciones en sistemas reales donde las partículas interactúan entre sí y con los componentes del vehículo, por lo que debe complementarse con evidencia empírica o modelos más sofisticados (Sinko, 2020; Aulton & Taylor, 2018).

El control del potencial zeta constituye un criterio fundamental en la validación de suspensiones. Valores absolutos de potencial zeta superiores a 30 mV general-

mente indican una buena estabilidad electrostática, mientras que valores cercanos a cero favorecen la floculación. Sin embargo, una floculación controlada puede ser deseable en ciertos casos, ya que los flóculos sedimentan más rápidamente pero forman sedimentos más fáciles de redispersar que las partículas individuales defloculadas. La validación teórica debe definir el estado de floculación objetivo y documentar las estrategias para alcanzarlo, incluyendo la selección de agentes floculantes o dispersantes según corresponda (Németh et al., 2022; Ulrich & Cotts, 2022).

El crecimiento de cristales por maduración de Ostwald representa un mecanismo de inestabilidad frecuentemente subestimado. Este fenómeno ocurre cuando las partículas más pequeñas se disuelven y el fármaco redissuelve sobre las partículas más grandes, resultando en un incremento progresivo del tamaño promedio de partícula. La validación teórica debe evaluar el riesgo de este fenómeno considerando la curva de solubilidad del fármaco en función del tamaño de partícula y la presencia de factores que puedan acelerar el proceso, como fluctuaciones de temperatura durante el almacenamiento. Cuando el riesgo es significativo, deben implementarse estrategias preventivas como el control estricto del tamaño de partícula inicial o la adición de inhibidores de crecimiento cristalino (Remington, 2021; Sinko, 2020).

Validación del proceso de elaboración

La validación del proceso de elaboración de suspensiones magistrales bajo enfoque BPE requiere la identificación de los parámetros críticos del proceso (CPP, critical process parameters) y los controles en proceso (IPC, in-process controls) que aseguren la reproducibilidad de la preparación. A diferencia de las soluciones, donde la uniformidad está garantizada por la naturaleza homogénea del sistema, las suspensiones requieren controles específicos relacionados con la dispersión del fármaco, la homogeneidad del producto final y las condiciones que afectan la estabilidad física durante la elaboración (Secretan et al., 2025; WHO, 2016).

Un aspecto crítico en la elaboración de suspensiones es la mojación inicial del fármaco. Muchos principios activos son hidrofóbicos y tienden a flotar o formar aglomerados cuando se añaden directamente al vehículo acuoso. La validación teórica debe especificar el procedimiento de mojación, que puede incluir la pre-mezcla del fármaco con agentes humectantes, la incorporación gradual bajo agitación, o el uso de técnicas de levigación para reducir el tamaño de partícula y mejorar la dispersión. Cada uno de estos pasos debe documentarse con los parámetros críticos correspondientes, como el tiempo de levigación, la presión aplicada o la velocidad de agitación (Allen, 2017; Remington, 2021).

Los controles en proceso para suspensiones magistrales deben incluir, como mínimo, la verificación del pH final, la evaluación de las características organolépticas (color, olor, apariencia), la medición de la viscosidad cuando sea relevante, y la verificación del volumen o masa final. Adicionalmente, puede ser necesario realizar pruebas de redispersabilidad, especialmente para suspensiones que se almacenan durante periodos prolongados. La validación teórica debe establecer los límites de aceptación para cada control, justificados en función de los atributos críticos de calidad (CQA) de la preparación y los requisitos de la farmacopea aplicable (United States Pharmacopeia, 2023).

Validación teórica de emulsiones magistrales

Consideraciones de diseño y selección de emulsionantes

Las emulsiones magistrales, aunque menos frecuentes que las soluciones o suspensiones, representan una alternativa valiosa para la administración de fármacos lipofílicos o para aplicaciones tópicas donde se requieren propiedades cosméticas específicas. La validación teórica de emulsiones debe abordar la complejidad inherente a estos sistemas bifásicos, donde la estabilidad depende de un equilibrio delicado entre las fuerzas interfaciales, las

propiedades del agente emulsionante y las características del vehículo. A diferencia de las suspensiones, donde solo se considera una interfaz sólido-líquido, las emulsiones involucran dos interfaces líquido-líquido con comportamientos dinámicos más complejos (Aulton & Taylor, 2018; Sinko, 2020).

La selección del sistema emulsionante constituye la decisión más crítica en el diseño de una emulsión magistral. Los emulsionantes deben cumplir tres funciones fundamentales: reducir la tensión interfacial para facilitar la formación de gotículas, crear una barrera mecánica que prevenga la coalescencia, y conferir estabilidad electrostática o estérica a la interfaz. La elección del emulsionante depende del tipo de emulsión deseada (aceite en agua o agua en aceite), la naturaleza del fármaco, la vía de administración y las características organolépticas requeridas. La validación teórica debe documentar la justificación de la selección, incluyendo la evaluación del balance hidrofílico-lipofílico (HLB) apropiado y la compatibilidad con otros componentes de la formulación (Allen et al., 2014; Remington, 2021).

Para emulsiones magistrales de uso oral o tópico, los emulsionantes de elección suelen ser de origen natural o semisintético, como la goma arábica, la lecitina de soja, los ésteres de sacarosa o los polisorbatos. La validación teórica debe considerar no solo la eficacia emulsionante, sino también la seguridad del emulsionante para la vía de

administración prevista, la estabilidad en el rango de pH de la formulación, y la compatibilidad con agentes conservantes y otros excipientes. En el caso de emulsiones para administración tópica, deben considerarse además las propiedades sensoriales del emulsionante, ya que estos pueden influir significativamente en la aceptabilidad del producto por el paciente (Sinko, 2020; Aulton & Taylor, 2018).

Evaluación de estabilidad física y predicción de shelf-life

La estabilidad física de las emulsiones magistrales está gobernada por tres mecanismos principales de inestabilidad: cremado o sedimentación, coalescencia, y inversión de fases. El cremado ocurre cuando las gotículas de la fase dispersa migran hacia la superficie o el fondo del recipiente debido a diferencias de densidad con la fase continua. Este fenómeno es reversible mediante agitación, pero puede acelerar la coalescencia si las gotículas permanecen en contacto prolongado. La coalescencia, en cambio, representa la fusión irreversible de gotículas para formar gotas más grandes, eventualmente conduciendo a la separación completa de fases. La validación teórica debe evaluar el riesgo de cada mecanismo y proponer estrategias de mitigación (Sinko, 2020; Németh et al., 2022).

La predicción de la estabilidad física de emulsiones puede fundamentarse en modelos teóricos complementados con evidencia de formulaciones análogas. El modelo de Stokes puede aplicarse para estimar la velocidad de cremado, considerando el tamaño de gotícula, la diferencia de densidades y la viscosidad de la fase continua. Sin embargo, este modelo tiene limitaciones para emulsiones con alta fracción de fase dispersa o con comportamiento reológico no newtoniano. La evaluación del potencial zeta proporciona información sobre la estabilidad electrostática, mientras que el análisis del sistema emulsionante permite estimar la estabilidad estérica. La integración de estos parámetros con datos de literatura permite construir una predicción fundamentada del comportamiento esperado (Ulrich & Cotts, 2022; Aulton & Taylor, 2018).

La asignación del BUD para emulsiones magistrales debe ser particularmente conservadora debido a la susceptibilidad de estos sistemas a la inestabilidad física. Las farmacopeas generalmente recomiendan periodos cortos para emulsiones acuosas no estériles, típicamente no superiores a 30 días cuando se almacenan en refrigeración y se incluyen agentes conservantes adecuados. Sin embargo, la validación teórica debe considerar los factores específicos de cada formulación, incluyendo la robustez del sistema emulsionante, la sensibilidad a la temperatura y la agitación, y el riesgo de contaminación microbiana asociado al contenido de agua. Cuando existan dudas sobre la

estabilidad física, debe optarse por periodos más cortos o instrucciones específicas de agitación antes del uso (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Consideraciones microbiológicas y validación de sistemas conservantes

La evaluación del riesgo microbiológico constituye un componente indispensable en la validación teórica de formas líquidas magistrales. A diferencia de las formas sólidas, donde la baja actividad de agua limita significativamente el crecimiento microbiano, las preparaciones líquidas acuosas proporcionan un medio favorable para la proliferación de bacterias, hongos y levaduras. La validación teórica debe incluir un análisis sistemático de los factores que influyen en el riesgo de contaminación, las estrategias de prevención, y cuando corresponda, la selección y validación de sistemas conservantes antimicrobianos (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

La selección de un sistema conservante para una preparación líquida magistral debe fundamentarse en varios criterios: la eficacia antimicrobiana frente al espectro esperado de contaminantes, la compatibilidad con el principio activo y otros excipientes, la estabilidad en el rango de pH de la formulación, la seguridad para la vía de administración prevista, y la ausencia de interacciones indeseables con el envase. Los conservantes de uso común

en formulación magistral incluyen parabenos (metilparabeno, propilparabeno), ácido benzoico y sus sales, alcohol bencílico, y cloruro de benzalconio, entre otros. Cada uno de estos presenta ventajas y limitaciones que deben evaluarse en el contexto específico de la formulación (Remington, 2021; Allen, 2017).

La validación teórica de la eficacia del sistema conservante puede basarse en datos de literatura sobre concentraciones inhibitorias mínimas, estudios de desafío microbiano en formulaciones análogas, o las recomendaciones de farmacopeas para preparaciones no estériles. Es importante considerar que la eficacia de los conservantes puede verse afectada por múltiples factores, incluyendo el pH, la presencia de componentes no iónicos que pueden inactivar parcialmente ciertos conservantes, la interacción con envases plásticos, y la carga microbiana inicial de las materias primas. La validación teórica debe documentar la consideración de estos factores y proponer, cuando sea necesario, medidas adicionales como la filtración del vehículo, el uso de agua estéril para preparación, o la reducción del BUD asignado (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Documentación y productos de validación para formas líquidas

La validación teórico–metodológica de formas líquidas magistrales debe generar un conjunto de documentos

que permitan la trazabilidad de las decisiones, la reproducción del proceso y la verificación del cumplimiento de los criterios establecidos. Bajo el enfoque BPE, estos documentos constituyen la evidencia de que la preparación ha sido diseñada y elaborada siguiendo principios científicos y criterios de calidad definidos, aun cuando no se hayan realizado estudios experimentales de validación. Los productos documentales mínimos para cada formulación líquida validada teóricamente incluyen los siguientes elementos (Secretan et al., 2025; WHO, 2016).

La ficha maestra de formulación (Master Formulation Record) debe contener la composición completa con especificaciones de cada componente, la justificación de la selección de excipientes basada en criterios fisicoquímicos y de seguridad, los parámetros críticos del proceso con sus rangos de operación, los controles en proceso y sus límites de aceptación, las condiciones de almacenamiento y el BUD asignado con su justificación. Adicionalmente, debe incluirse una evaluación de riesgos que identifique los puntos críticos del proceso y las medidas preventivas correspondientes. Este documento constituye la base para la elaboración consistente de la formulación y debe ser revisado y actualizado cuando se disponga de nueva información (Allen, 2017; United States Pharmacopeia, 2023).

El registro de elaboración (Compounding Record) complementa la ficha maestra documentando la ejecución

real del proceso. Debe incluir la identificación de las materias primas utilizadas con sus números de lote y fechas de caducidad, los equipos empleados y su estado de calibración, los valores reales de los parámetros de proceso, los resultados de los controles en proceso, las observaciones o desviaciones ocurridas durante la elaboración, y la identificación del responsable de la preparación. Este registro proporciona la trazabilidad necesaria para investigar problemas de calidad y demostrar el cumplimiento de los procedimientos establecidos (Secretan et al., 2025).

La tabla siguiente resume los atributos críticos de calidad (CQA) que deben considerarse en la validación teórica de formas líquidas magistrales, junto con los criterios de aceptación típicos y los métodos de evaluación aplicables:

Tabla 1. Atributos críticos de calidad para validación de formas líquidas magistrales

Atributo crítico (CQA)	Criterio de aceptación típico	Método de evaluación	Relevancia por tipo
pH	Rango definido según estabilidad y seguridad	Potenciómetro calibrado	Soluciones, suspensiones, emulsiones
Uniformidad de contenido	85-115% del valor declarado (RSD < 6%)	Análisis cuantitativo (HPLC, espectrofotometría)	Suspensiones, emulsiones
Viscosidad	Rango especificado según comportamiento reológico	Viscosímetro (rotacional o capilar)	Suspensiones, emulsiones

Atributo crítico (CQA)	Criterio de aceptación típico	Método de evaluación	Relevancia por tipo
Potencial zeta	$ \zeta \geq 30$ mV (estabilidad electrostática)	Electroforesis (equipo especializado)	Suspensiones, emulsiones
Redispersabilidad	Homogeneidad en $\leq N$ agitaciones	Inspección visual estandarizada	Suspensiones
Eficacia conservante	Cumple criterios farmacopeicos (test de desafío)	Test de eficacia antimicrobiana (USP <51>)	Formas acuosas multidosis
Tamaño de partícula/gota	Distribución definida (D50, D90)	Laser diffraction, microscopía	Suspensiones, emulsiones
Isotonicidad	Equivalente a 0,9% NaCl (≈ 290 mOsm/L)	Osmómetro (depresión crioscópica)	Parenterales, oftálmicos, nasales

Nota: elaboración propia.

Integración de criterios y matriz de validación teórica

La validación teórico–metodológica de formas líquidas magistrales culmina con la integración de los criterios analizados en los apartados precedentes, estructurados en una matriz de validación que permita verificar el cumplimiento sistemático de los requisitos establecidos. Esta matriz constituye una herramienta de trabajo que facilita la identificación de brechas en la documentación, la evaluación de riesgos residuales y la comunicación de las decisiones técnicas a otros profesionales o a las autoridades sanitarias cuando sea requerido. El formato de la matriz debe ser coherente con el enfoque BPE y permitir la tra-

zabilidad entre los criterios, las fuentes de evidencia y las decisiones tomadas (Secretan et al., 2025; WHO, 2016).

La matriz de validación teórica para formas líquidas debe incluir, como mínimo, las siguientes dimensiones: fisicoquímica (solubilidad, pH, estabilidad química, propiedades reológicas), microbiológica (riesgo de contaminación, sistema conservante, condiciones de almacenamiento), tecnológica (método de elaboración, equipos, controles en proceso) y regulatoria (cumplimiento farmacopeico, BUD, etiquetado). Para cada dimensión, deben documentarse los criterios específicos evaluados, las fuentes de información utilizadas, los resultados de la evaluación teórica, y las decisiones o recomendaciones derivadas. Este enfoque estructurado permite identificar de manera sistemática los puntos fuertes y las limitaciones de la validación, proporcionando una base sólida para la toma de decisiones (Allen, 2017; United States Pharmacopeia, 2023).

Es importante reconocer que la validación teórica, aunque fundamentada en evidencia científica, tiene limitaciones inherentes que deben explicitarse. Las predicciones de estabilidad basadas en literatura o modelos teóricos pueden no reflejar exactamente el comportamiento de una preparación específica, especialmente cuando se utilizan materias primas, equipos o condiciones que difieren de las reportadas en los estudios de referencia. Por

ello, la validación teórica debe complementarse con un plan de seguimiento que permita recopilar información del desempeño real de la formulación durante su uso clínico, incluyendo observaciones del personal de salud, reportes de eventos adversos y, cuando sea factible, análisis de retención de muestras. Este enfoque de mejora continua es consistente con los principios de gestión de calidad en farmacia magistral y contribuye a fortalecer la base de conocimiento para futuras preparaciones (Belayneh et al., 2021; Fadda et al., 2024).

Validación metodológica de formas farmacéuticas sólidas

Alcance y características distintivas de las formas sólidas magistrales

Las formas farmacéuticas sólidas constituyen una categoría fundamental dentro de la formulación magistral, abarcando principalmente cápsulas duras, cápsulas blandas, polvos dosificados y, en menor frecuencia, comprimidos de elaboración extemporánea. A diferencia de las formas líquidas, las preparaciones sólidas presentan ventajas significativas en términos de estabilidad química, facilidad de transporte y almacenamiento, así como mayor precisión en la dosificación. Sin embargo, su validación metodológica introduce desafíos específicos relacionados

con la uniformidad de contenido, el control del tamaño de partícula, la compatibilidad fármaco-excipiente en estado sólido y la reproducibilidad de los procesos de mezcla y encapsulado (Aulton & Taylor, 2018; Allen et al., 2014).

La validación teórico–metodológica de formas sólidas magistrales debe considerar que, si bien la estabilidad química suele ser superior a la de las formas líquidas debido a la menor movilidad molecular en estado sólido, existen mecanismos de degradación específicos que pueden comprometer la calidad del producto. Entre estos destacan las reacciones de oxidación superficial, la hidrólisis inducida por humedad residual o ambiental, las transformaciones polimórficas y las incompatibilidades físico-químicas entre componentes sólidos. Adicionalmente, las formas sólidas magistrales frecuentemente se elaboran a partir de medicamentos comerciales manipulados, lo que introduce variables adicionales relacionadas con la trituration, la homogeneización y la posible pérdida de propiedades funcionales del principio activo (Remington, 2021; Sinko, 2020).

Desde la perspectiva de la práctica asistencial, las formas sólidas magistrales encuentran su principal indicación en la preparación de dosis personalizadas para poblaciones con requerimientos especiales, como pacientes pediátricos que precisan dosis inferiores a las disponibles comercialmente, pacientes con alergias o intolerancias a

excipientes específicos, o situaciones de desabastecimiento que obligan a la elaboración de alternativas terapéuticas. La validación metodológica debe asegurar que estas preparaciones cumplan con los estándares de calidad establecidos por las farmacopeas, particularmente en lo referente a uniformidad de contenido, tiempo de desintegración y perfil de disolución cuando sea aplicable (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Validación teórica de cápsulas magistrales

Diseño racional y selección de excipientes

Las cápsulas magistrales representan la forma sólida más frecuentemente elaborada en el ámbito de la farmacia comunitaria y hospitalaria. Su diseño racional debe fundamentarse en el conocimiento de las propiedades fisicoquímicas del principio activo, las características del material de la cubierta y la función de los excipientes en la formulación. La selección de excipientes para cápsulas magistrales debe considerar múltiples criterios: la compatibilidad con el fármaco, la influencia en la estabilidad física y química de la preparación, el efecto sobre la liberación del principio activo, y la seguridad para la vía de administración prevista. Los excipientes más comúnmente utilizados incluyen diluyentes como lactosa, celulosa microcristalina o fosfato dicálcico; lubricantes como es-

tearato de magnesio; y en algunos casos, desintegrantes, agentes de flujo o colorantes (Allen et al., 2014; Aulton & Taylor, 2018).

La validación teórica de la compatibilidad fármaco-excipientes en cápsulas requiere una evaluación sistemática de las posibles interacciones físicas y químicas. A diferencia de las formas líquidas, donde las interacciones ocurren en un medio homogéneo, en las formas sólidas las interacciones se manifiestan principalmente en las interfases entre partículas y pueden estar influenciadas por factores como la humedad ambiental, la temperatura de almacenamiento y el tiempo de contacto. Las técnicas de predicción teórica incluyen el análisis de estructuras químicas para identificar grupos funcionales reactivos, la revisión de literatura sobre incompatibilidades reportadas, y la aplicación de modelos computacionales de interacción molecular. Esta evaluación debe documentarse en la ficha maestra de formulación, identificando los riesgos potenciales y las medidas de mitigación correspondientes (Remington, 2021; Sinko, 2020).

Un aspecto crítico en el diseño de cápsulas magistrales es la selección del tipo y tamaño de la cubierta. Las cápsulas de gelatina dura son las más utilizadas para preparaciones magistrales, estando disponibles en diferentes tamaños que permiten desde aproximadamente 0.1 mL hasta 1.4 mL de material. La selección del tamaño apro-

piado debe basarse en la densidad aparente del polvo a encapsular, considerando tanto el principio activo como los excipientes. Para fármacos con dosis muy bajas (microdosificación), puede ser necesario recurrir a diluyentes en proporciones elevadas para asegurar una adecuada uniformidad de contenido. La validación teórica debe incluir el cálculo del volumen ocupado por la formulación y la justificación del tamaño de cápsula seleccionado (Allen, 2017; United States Pharmacopeia, 2023).

Control de uniformidad de contenido

La uniformidad de contenido constituye el atributo crítico de calidad más importante en la validación de cápsulas magistrales. A diferencia de las formas líquidas homogéneas, donde cada unidad de dosis contiene teóricamente la misma cantidad de principio activo, las formas sólidas presentan inherentemente una variabilidad asociada al proceso de mezcla y llenado. Las farmacopeas establecen criterios específicos para la uniformidad de contenido de unidades de dosis, que generalmente exigen que el contenido de principio activo en cada unidad se encuentre dentro del rango de 85% a 115% del valor declarado, con un coeficiente de variación no superior al 6% para preparaciones con contenido superior a 25 mg o 25% del peso total (United States Pharmacopeia, 2023; European Pharmacopoeia, 2022).

La validación teórica de la uniformidad de contenido debe fundamentarse en el análisis de los factores que influyen en la homogeneidad de la mezcla. Entre estos factores destacan: las características del principio activo (tamaño de partícula, forma, densidad, propiedades de flujo), las propiedades de los excipientes, la proporción relativa de fármaco en la formulación, el método de mezcla empleado y el tiempo de mezcla. Para formulaciones con bajo contenido de principio activo, el riesgo de segregación y falta de uniformidad es significativamente mayor, requiriendo estrategias específicas como la dilución previa del fármaco (geometric dilution) o la utilización de vehículos de soporte con propiedades de flujo y densidad adecuadas (Allen et al., 2014; Sinko, 2020).

El proceso de mezcla geométrica constituye la técnica fundamental para asegurar la uniformidad en preparaciones magistrales con bajo contenido de principio activo. Este método consiste en la dilución progresiva del fármaco mediante adiciones sucesivas de excipiente, realizando mezclas homogéneas en cada etapa. La validación teórica debe documentar el procedimiento detallado, incluyendo las proporciones de cada adición, el método de mezcla (tamizado, mortero, mezclador), y el tiempo estimado para cada etapa. Aunque la verificación experimental de la uniformidad mediante análisis de múltiples unidades es el estándar de oro, la validación teórica puede predecir la probabilidad de cumplir los criterios farmacopeicos

basándose en el conocimiento de las variables del proceso y la experiencia con formulaciones análogas (Aulton & Taylor, 2018; WHO, 2016).

Evaluación de propiedades de flujo y compresibilidad

Las propiedades de flujo del polvo a encapsular influyen directamente en la reproducibilidad del proceso de llenado y, por consiguiente, en la uniformidad de peso y contenido de las cápsulas. La validación teórica debe incluir la evaluación de parámetros como el ángulo de reposo, la densidad aparente y de compactación, el índice de Carr y el índice de Hausner, que permiten caracterizar el comportamiento del polvo durante el llenado. Un flujo deficiente puede resultar en cápsulas con peso variable, formación de puentes en el equipo de llenado, o segregación de componentes durante el proceso. Cuando las propiedades de flujo del fármaco son inadecuadas, puede ser necesario incorporar agentes de flujo como sílice coloidal o mejorar las características del polvo mediante granulación (Sinko, 2020; Allen, 2017).

La compresibilidad del polvo afecta tanto al proceso de llenado como a la ulterior liberación del principio activo. En el llenado de cápsulas por método manual o semiautomático, la compresión del polvo dentro de la cubierta determina la cantidad de material que puede alo-

jarse y la consistencia del llenado. Una comprensión excesiva puede comprometer la desintegración de la cápsula y la disolución del fármaco, mientras que una comprensión insuficiente puede resultar en variabilidad de peso y riesgo de derrame. La validación teórica debe establecer los parámetros de llenado apropiados para cada formulación, considerando las características del polvo y el método de encapsulado disponible (Aulton & Taylor, 2018; Remington, 2021).

Para cápsulas elaboradas a partir de trituración de formas comerciales, las propiedades de flujo pueden verse significativamente alteradas respecto al material original. El proceso de trituración puede generar partículas de diferentes tamaños y formas, modificar la distribución granulométrica, e incluso inducir transformaciones polimórficas en algunos casos. La validación teórica debe considerar estos efectos y proponer, cuando sea necesario, tratamientos posteriores como tamizado para homogeneizar el tamaño de partícula o adición de excipientes para mejorar las propiedades de flujo. La documentación debe incluir las especificaciones de trituración, el equipo recomendado, y los controles a realizar sobre el material triturado (Allen et al., 2014; United States Pharmacopeia, 2023).

Validación teórica de polvos magistrales dosificados

Características y aplicaciones de polvos dosificados

Los polvos magistrales dosificados constituyen una forma farmacéutica sólida donde el principio activo, solo o mezclado con excipientes, se presenta en dosis unitarias para administración oral, tópica o por otras vías. A diferencia de las cápsulas, los polvos dosificados no tienen una cubierta que los contenga, lo que puede ser ventajoso para pacientes con dificultades para deglutir o cuando se requiere una liberación inmediata del fármaco. Sin embargo, esta característica también introduce desafíos adicionales relacionados con la manipulación, la estabilidad frente a factores ambientales y la exactitud de la dosificación por parte del paciente (Aulton & Taylor, 2018; Remington, 2021).

La validación teórica de polvos dosificados debe abordar aspectos específicos que difieren de las cápsulas. En primer lugar, la ausencia de cubierta expone el contenido directamente al ambiente, lo que puede afectar la estabilidad del fármaco, especialmente si este es higroscópico, fotosensible o susceptible a oxidación. En segundo lugar, el envasado adquiere mayor relevancia, debiendo garantizar la protección del contenido y facilitar la correcta administración. En tercer lugar, las instrucciones

de uso deben ser particularmente claras, especialmente cuando el polvo debe ser reconstituido o mezclado con alimentos antes de su administración. La validación debe documentar las consideraciones específicas para cada una de estas dimensiones (Allen, 2017; WHO, 2016).

Una aplicación particularmente relevante de los polvos dosificados en el ámbito magistral es la preparación de dosis pediátricas a partir de comprimidos comerciales triturados. Esta práctica, aunque común, presenta incertidumbres relacionadas con la uniformidad de la trituración, la estabilidad del fármaco triturado y la biodisponibilidad del producto resultante. La validación teórica debe incluir una evaluación crítica de estas incertidumbres, identificando los riesgos potenciales y estableciendo medidas para minimizarlos. Cuando existan dudas significativas sobre la estabilidad o uniformidad, debe considerarse la alternativa de preparación de suspensiones extemporáneas o la búsqueda de formulaciones alternativas (Belayneh et al., 2021; Fadda et al., 2024).

Control de tamaño de partícula y su impacto

El tamaño de partícula constituye un parámetro crítico en la validación de polvos magistrales, influyendo tanto en las propiedades tecnológicas del polvo como en su comportamiento biofarmacéutico. Desde la perspecti-

va tecnológica, el tamaño de partícula afecta la fluidez, la capacidad de compactación, la uniformidad de mezcla y las propiedades organolépticas. Desde la perspectiva biofarmacéutica, el tamaño de partícula determina el área superficial disponible para la disolución, siendo especialmente crítico para fármacos de baja solubilidad (clase II del BCS), donde la velocidad de disolución puede ser el paso limitante de la absorción (Van der Merwe et al., 2020; Sinko, 2020).

La validación teórica del tamaño de partícula debe establecer especificaciones basadas en el conocimiento del fármaco y los requisitos de la formulación. Para polvos de administración oral, el tamaño excesivamente grande puede resultar en sensaciones desagradables en la boca o velocidad de disolución inadecuada, mientras que partículas demasiado finas pueden generar problemas de fluidez, riesgo de inhalación accidental o segregación durante el proceso. La literatura farmacéutica proporciona rangos de tamaño típicos para diferentes aplicaciones, que pueden utilizarse como referencia para establecer especificaciones. Adicionalmente, la distribución de tamaño debe ser considerada, ya que una distribución amplia puede favorecer la segregación y comprometer la uniformidad (Aulton & Taylor, 2018; Allen et al., 2014).

El proceso de reducción de tamaño de partícula ya sea por trituration de comprimidos o molienda de mate-

rias primas, puede introducir cambios no deseados en el material. La generación de calor durante la molienda puede afectar fármacos termosensibles, la exposición a humedad ambiental puede inducir cambios de hidratación, y la aplicación de fuerzas mecánicas puede causar transformaciones polimórficas o amorfas. La validación teórica debe evaluar estos riesgos basándose en las propiedades del fármaco y proponer condiciones de proceso que minimicen los efectos adversos. Cuando sea necesario, deben incluirse controles sobre el material triturado para verificar que las propiedades críticas no han sido comprometidas (Remington, 2021; Sinko, 2020).

Evaluación teórica de estabilidad en formas sólidas

Mecanismos de degradación específicos

Aunque las formas sólidas generalmente presentan mayor estabilidad química que las líquidas, existen mecanismos de degradación específicos que deben considerarse en la validación teórica. La hidrólisis constituye el principal mecanismo de degradación en formas sólidas, especialmente cuando el fármaco contiene grupos funcionales susceptibles como ésteres, amidas, lactamas o iminas. La humedad ambiental puede ser absorbida por el sólido, creando microambientes acuosos donde ocurre la

hidrólisis. La tasa de degradación depende de la humedad relativa de almacenamiento, la higroscopicidad del fármaco y excipientes, y la presencia de impurezas que actúen como catalizadores (Remington, 2021; Aulton & Taylor, 2018).

La oxidación representa otro mecanismo importante de degradación en formas sólidas, particularmente para fármacos que contienen grupos fenólicos, tioles, aminas terciarias o dobles enlaces conjugados. A diferencia de la hidrólisis, la oxidación puede ocurrir en ausencia de humedad significativa, aunque la presencia de agua puede acelerar el proceso al facilitar la difusión de oxígeno. La fotooxidación, inducida por exposición a la luz, es especialmente relevante para fármacos fotosensibles que deben protegerse mediante envases opacos o almacenamiento en oscuridad. La validación teórica debe identificar los mecanismos de degradación aplicables al fármaco específico y proponer estrategias de mitigación, que pueden incluir selección de excipientes antioxidantes, envasado protector o condiciones de almacenamiento específicas (Sinko, 2020; United States Pharmacopeia, 2023).

Las transformaciones polimórficas constituyen un mecanismo de inestabilidad física que puede tener consecuencias significativas sobre la biodisponibilidad del fármaco. Algunos principios activos existen en múltiples formas cristalinas con diferentes propiedades de solubi-

lidad y estabilidad. El procesamiento mecánico (trituration, molienda) o la exposición a condiciones de humedad y temperatura pueden inducir transiciones entre formas polimórficas. La validación teórica debe evaluar el riesgo de estas transformaciones basándose en el conocimiento del polimorfismo del fármaco y las condiciones a las que será sometido durante la elaboración y almacenamiento. Cuando el riesgo sea significativo, deben establecerse controles para detectar cambios polimórficos o seleccionarse formas cristalinas más estables (Aulton & Taylor, 2018; Van der Merwe et al., 2020).

Asignación de periodo de validez y condiciones de conservación

La asignación del BUD para formas sólidas magistrales debe considerar tanto la estabilidad del principio activo como las características del envasado y las condiciones de almacenamiento previstas. A diferencia de las formas líquidas acuosas, donde el riesgo microbiológico suele ser el factor limitante, en las formas sólidas la degradación química o los cambios físicos generalmente determinan el periodo de validez. Las farmacopeas establecen criterios generales para preparaciones no estériles, pero la aplicación específica requiere un análisis caso por caso fundamentado en la evidencia disponible (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Para cápsulas y polvos elaborados a partir de materias primas estables, el BUD puede extenderse típicamente hasta el vencimiento del principio activo, siempre que el envasado proporcione protección adecuada contra humedad, luz y oxígeno. Sin embargo, cuando la preparación se realiza a partir de medicamentos comerciales triturados, debe considerarse que la forma farmacéutica original ha sido alterada y las condiciones de estabilidad pueden haber cambiado. En estos casos, es prudente asignar periodos de validez más conservadores, basándose en literatura sobre estabilidad de extemporáneos o aplicando criterios generales como el 25% del tiempo de vida útil restante del producto original, sin exceder 6 meses (Belayneh et al., 2021; Allen, 2017).

Las condiciones de almacenamiento juegan un papel determinante en la estabilidad de las formas sólidas. La validación teórica debe especificar las condiciones recomendadas, que generalmente incluyen almacenamiento a temperatura controlada (entre 15-25°C o refrigeración según corresponda), protección de la luz y humedad. Para preparaciones con excipientes o fármacos higroscópicos, puede ser necesario especificar condiciones más estrictas de humedad o incluir desecantes en el envase. La compatibilidad del envase con el contenido debe verificarse, especialmente para fármacos volátiles, odoríferos o con tendencia a adsorberse en materiales plásticos. Toda esta información debe documentarse claramente en la ficha

maestra y reflejarse en el etiquetado del producto (Secretan et al., 2025; WHO, 2016).

Validación del proceso de elaboración bajo enfoque BPE

Parámetros críticos del proceso (CPP)

La identificación de los parámetros críticos del proceso constituye el primer paso en la validación bajo enfoque BPE. Para formas sólidas magistrales, los CPP principales incluyen: el tiempo y método de trituración (cuando aplica), el tamaño de partícula obtenido, las proporciones de cada componente en la mezcla, el método y tiempo de mezcla, el orden de adición de componentes, el equipo de encapsulado utilizado y los parámetros de llenado. Cada uno de estos parámetros puede influir en atributos críticos de calidad como la uniformidad de contenido, el peso de las unidades, la velocidad de disolución y la estabilidad del producto (Secretan et al., 2025; WHO, 2016).

El proceso de trituración, cuando se utiliza medicamento comercial como fuente del principio activo, merece especial atención. Los parámetros críticos incluyen el tipo de equipo (mortero, molino, triturador), el tiempo de operación, y en algunos casos, la presencia de refrigeración para evitar calentamiento. La validación teórica debe establecer las especificaciones del material triturado en

términos de tamaño de partícula y distribución, y definir los controles a realizar para verificar el cumplimiento. Es importante documentar también las consideraciones de limpieza del equipo para evitar contaminación cruzada entre diferentes preparaciones (Allen, 2017; Aulton & Taylor, 2018).

El proceso de mezcla es particularmente crítico para preparaciones con bajo contenido de principio activo. La validación teórica debe especificar el método de mezcla geométrica, incluyendo el número de etapas de dilución, las proporciones en cada etapa, el tiempo de mezcla y el método de verificación de homogeneidad. Para mezclas en mortero, deben definirse parámetros como la presión aplicada, el movimiento del pistilo y el número de pasadas. Para mezclas por tamizado, debe especificarse el número de tamiz y el número de pasadas. Estos parámetros deben optimizarse para cada formulación específica, ya que las propiedades de los materiales influyen significativamente en el resultado (Sinko, 2020; United States Pharmacopeia, 2023).

Controles en proceso (IPC) y límites de aceptación

Los controles en proceso para formas sólidas magistrales deben diseñarse para detectar desviaciones que puedan comprometer la calidad del producto final. Los

IPC típicos incluyen: verificación del peso de las unidades (peso promedio y variabilidad), inspección visual de las cápsulas o polvos, verificación de la integridad de las cubiertas (para cápsulas), y cuando sea factible, análisis de uniformidad de contenido mediante técnicas analíticas. La validación teórica debe establecer los límites de aceptación para cada control, justificados en función de los requisitos farmacopeicos y las especificaciones del producto (Secretan et al., 2025; Allen, 2017).

El control de peso constituye el IPC más accesible en la práctica magistral. Para cápsulas, debe verificarse el peso de cada unidad individualmente o mediante muestreo estadístico, asegurando que la variabilidad se mantenga dentro de límites aceptables. Las farmacopeas establecen criterios para uniformidad de masa que pueden aplicarse como referencia. El peso promedio debe corresponderse con el contenido teórico de principio activo, considerando la densidad del polvo y el volumen de la cápsula. Desviaciones significativas en el peso pueden indicar problemas en el proceso de llenado, segregación de la mezcla, o errores en la formulación (United States Pharmacopeia, 2023; European Pharmacopoeia, 2022).

Para preparaciones de alto riesgo, como aquellas con fármacos de índice terapéutico estrecho o dosis muy bajas, puede ser necesario implementar controles adicionales. Estos pueden incluir: análisis de uniformidad de

contenido mediante HPLC o espectrofotometría, verificación del tamaño de partícula del material triturado, o pruebas de disolución cuando el perfil de liberación sea crítico. La validación teórica debe identificar cuándo estos controles son necesarios y establecer los criterios de aceptación correspondientes. La decisión debe basarse en una evaluación de riesgos que considere las características del fármaco, la dosis, la vía de administración y las consecuencias potenciales de una dosificación incorrecta (WHO, 2016; Belayneh et al., 2021).

Consideraciones especiales para microdosificación y preparaciones de alto riesgo

Las preparaciones magistrales con dosis muy bajas de principio activo, comúnmente denominadas microdosificaciones, presentan desafíos específicos que requieren un abordaje particular en la validación teórica. Se considera microdosificación cuando el contenido de fármaco por unidad de dosis es inferior a 5 mg o representa menos del 5% del peso total de la unidad. En estas condiciones, lograr una uniformidad de contenido adecuada es extremadamente difícil y requiere técnicas especializadas de formulación y proceso. La validación teórica debe documentar explícitamente el enfoque utilizado y los controles implementados para asegurar la calidad de estas preparaciones (Allen et al., 2014; Aulton & Taylor, 2018).

Las estrategias para microdosificación incluyen el uso de diluyentes premezclados o trituras, donde el fármaco se diluye previamente en un excipiente inerte antes de la formulación final. La trituración con lactosa u otro diluyente, típicamente en proporciones de 1:10 o 1:100, permite manejar cantidades más manejables del fármaco y mejorar la uniformidad de la mezcla final. Sin embargo, esta aproximación introduce variables adicionales relacionadas con la estabilidad de la trituración y el potencial de errores en las sucesivas diluciones. La validación teórica debe especificar el procedimiento detallado de preparación de trituras, incluyendo las condiciones de almacenamiento y el periodo de validez de estas mezclas intermedias (Sinko, 2020; United States Pharmacopeia, 2023).

Los fármacos con índice terapéutico estrecho, como anticoagulantes, antiepilépticos, inmunosupresores o algunos antiarrítmicos, requieren controles adicionales debido a las graves consecuencias potenciales de una dosificación incorrecta. Para estas preparaciones, la validación teórica debe incluir una evaluación de riesgos exhaustiva, considerando no solo los aspectos de uniformidad, sino también la posibilidad de interacciones con excipientes que alteren la biodisponibilidad, las implicaciones de la trituración de formas de liberación modificada, y las instrucciones específicas para el paciente. En algunos casos, puede concluirse que la preparación magistral no es apro-

piada y debe recomendarse la búsqueda de alternativas comerciales o la derivación a servicios especializados (Remington, 2021; WHO, 2016).

La tabla siguiente resume los atributos críticos de calidad (CQA) específicos para la validación teórica de formas sólidas magistrales, junto con los criterios de aceptación y métodos de evaluación aplicables:

Tabla 2. Atributos críticos de calidad para validación de formas sólidas magistrales

Atributo crítico (CQA)	Criterio de aceptación	Método de evaluación	Aplicabilidad
Uniformidad de contenido	85–115% (RSD < 6%) o 75–125% según caso	Análisis individual de unidades (HPLC, UV)	Todas las formas sólidas dosificadas
Uniformidad de masa	Desviación < 10% del peso promedio (n=20)	Pesaje individual de unidades	Cápsulas, polvos dosificados
Tamaño de partícula	Especificación según formulación (tip. < 250 μm)	Tamizado, laser diffraction, microscopía	Polvos, cápsulas, suspensiones
Desintegración	< 15 min (cápsulas blandas) o < 30 min (duras)	Equipo de desintegración (USP <701>)	Cápsulas de liberación inmediata
Disolución	$Q \geq 75\%$ en 45 min (o especificación particular)	Equipo de disolución (USP <711>)	Cápsulas, según requisito
Propiedades de flujo	Ángulo de reposo < 40°; índice Carr < 25%	Métodos de densidad aparente, ángulo de reposo	Polvos para encapsulado

Atributo crítico (CQA)	Criterio de aceptación	Método de evaluación	Aplicabilidad
Contenido de humedad	Según especificación del fármaco (tip. <5%)	Gravimetría, Karl Fischer	Polvos, cápsulas higroscópicas
Integridad de cubierta	Sin fisuras, perforaciones ni deformaciones	Inspección visual	Cápsulas

Nota: elaboración propia.

Documentación y productos de validación para formas sólidas

La validación teórico–metodológica de formas sólidas magistrales debe generar un conjunto completo de documentos que aseguren la trazabilidad, reproducibilidad y cumplimiento de los estándares de calidad aplicables. Bajo el enfoque BPE, estos documentos constituyen la evidencia de que la preparación ha sido diseñada, elaborada y controlada siguiendo criterios científicos y metodológicos rigurosos. La estructura documental debe ser coherente con lo establecido para formas líquidas, adaptando los contenidos específicos a las características de las preparaciones sólidas (Secretan et al., 2025; WHO, 2016).

La ficha maestra de formulación para formas sólidas debe incluir: la composición completa con especificaciones de cada componente, incluyendo la fuente del prin-

cipio activo (materia prima o medicamento comercial); la justificación de excipientes basada en compatibilidad, propiedades de flujo y función tecnológica; los parámetros críticos del proceso de trituración (cuando aplique), mezcla y encapsulado; los controles en proceso y sus límites de aceptación; las especificaciones de tamaño de partícula y propiedades de flujo; las condiciones de almacenamiento y el BUD asignado con su justificación. Adicionalmente, debe incluirse un análisis de riesgos específico que identifique los puntos críticos relacionados con la uniformidad de contenido y las medidas preventivas implementadas (Allen, 2017; United States Pharmacopeia, 2023).

El registro de elaboración para formas sólidas debe documentar: la identificación de materias primas con números de lote y fechas de caducidad; el proceso de trituración (equipo utilizado, tiempo, observaciones); las cantidades pesadas de cada componente con verificación doble cuando corresponda; el método y tiempo de mezcla con detalle de las etapas de dilución geométrica; el equipo de encapsulado utilizado y los parámetros de llenado; los resultados de los controles en proceso (peso individual, peso promedio, variabilidad); las observaciones o desviaciones ocurridas; y la identificación del responsable de cada etapa. Este registro proporciona la trazabilidad necesaria para investigar problemas de calidad y demostrar el cumplimiento de los procedimientos establecidos (Secretan et al., 2025).

Integración de criterios y matriz de validación

La matriz de validación teórica para formas sólidas magistrales debe estructurarse de manera análoga a la descrita para formas líquidas, adaptando las dimensiones y criterios a las características específicas de estas preparaciones. Las dimensiones principales incluyen: farmacotécnica (propiedades de flujo, uniformidad de mezcla, comportamiento de llenado), fisicoquímica (estabilidad sólida, tamaño de partícula, compatibilidad), biofarmacéutica (desintegración, disolución cuando aplique), y regulatoria (cumplimiento farmacopeico, BUD, etiquetado). Para cada dimensión, deben documentarse los criterios específicos, las fuentes de información, los resultados de la evaluación y las decisiones derivadas (Aulton & Taylor, 2018; WHO, 2016).

Un aspecto distintivo de la validación de formas sólidas es la mayor dependencia del proceso de elaboración respecto a la calidad del producto final. A diferencia de las soluciones, donde la naturaleza homogénea del sistema proporciona inherentemente uniformidad, las formas sólidas requieren un control estricto de los parámetros de proceso para asegurar resultados consistentes. Por ello, la matriz de validación debe incluir una evaluación detallada de la reproducibilidad del método, identificando las variables más sensibles y estableciendo procedimientos estandarizados que minimicen la variabilidad entre ela-

boraciones y entre operadores (Allen et al., 2014; Sinko, 2020).

La validación teórica de formas sólidas magistrales, aunque fundamentada en evidencia científica y criterios metodológicos rigurosos, debe reconocer explícitamente sus limitaciones. La predicción de uniformidad de contenido basada en modelos teóricos puede no reflejar exactamente el comportamiento de una preparación específica, especialmente cuando se utilizan materiales con propiedades variables o equipos no calibrados. Por ello, resulta fundamental implementar un sistema de seguimiento post-elaboración que permita recopilar información sobre el desempeño real de las preparaciones, incluyendo retroalimentación del personal asistencial, reportes de eventos adversos y, cuando sea factible, análisis de control de calidad. Este enfoque de mejora continua es esencial para fortalecer la base de conocimiento y optimizar las futuras elaboraciones (Belayneh et al., 2021; Fadda et al., 2024).

Validación metodológica de formas farmacéuticas semisólidas

Alcance y características de las formas semisólidas magistrales

Las formas farmacéuticas semisólidas constituyen una categoría heterogénea de preparaciones tópicas que

incluye cremas, geles, ungüentos, pomadas y pastas, caracterizadas por presentar consistencia intermedia entre las formas líquidas y sólidas. Su aplicación principal es la vía cutánea, aunque también pueden utilizarse en mucosas (bucal, nasal, vaginal, rectal) y, en casos específicos, para administración sistémica mediante liberación transdérmica. La validación metodológica de estas preparaciones requiere un abordaje integral que considere tanto los aspectos fisicoquímicos propios de sistemas complejos como los requisitos específicos de la aplicación tópica, incluyendo la liberación del fármaco, la penetración cutánea y las propiedades cosméticas que determinan la aceptabilidad por parte del paciente (Aulton & Taylor, 2018; Allen et al., 2014).

Desde la perspectiva farmacotécnica, las formas semisólidas presentan desafíos únicos que las distinguen de las formas líquidas y sólidas. A diferencia de las soluciones, que son sistemas termodinámicamente estables, muchas formas semisólidas como las cremas y geles son sistemas metastables que tienden a evolucionar hacia estados de menor energía, manifestando fenómenos de inestabilidad como separación de fases, sinéresis, cambios reológicos o transformaciones estructurales. Simultáneamente, las propiedades reológicas adquieren una relevancia particular, ya que determinan tanto la estabilidad física del producto como su comportamiento durante la aplicación, la liberación del fármaco y, en última instancia, la efica-

cia terapéutica y la aceptabilidad cosmética (Sinko, 2020; Remington, 2021).

La validación teórico–metodológica de formas semisólidas debe abordar múltiples dimensiones interrelacionadas: la dimensión fisicoquímica, que comprende la estructura del sistema, las propiedades reológicas, la estabilidad física y la compatibilidad de componentes; la dimensión biofarmacéutica, que incluye la liberación del fármaco desde la base, la penetración percutánea y los factores que la influyen; la dimensión microbiológica, particularmente relevante para preparaciones acuosas susceptibles de contaminación; y la dimensión tecnológica, que involucra la reproducibilidad del proceso de elaboración, el control de calidad y la adecuación del envase. La integración de estas dimensiones en un marco metodológico coherente constituye el objetivo central de la validación teórica (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Validación teórica de cremas magistrales

Fundamentos de diseño y selección de sistemas emulsionados

Las cremas magistrales constituyen sistemas emulsionados semisólidos, generalmente del tipo aceite en agua (O/W) o agua en aceite (W/O), donde una fase líquida se encuentra dispersa en otra en forma de gotículas,

estabilizadas por agentes emulsionantes. La selección del tipo de emulsión depende de múltiples factores, incluyendo la naturaleza del fármaco (hidrofílico o lipofílico), el objetivo terapéutico (efecto de superficie o penetración), las características cosméticas deseadas y las consideraciones de estabilidad. Las emulsiones O/W son generalmente más aceptadas cosméticamente por su sensación de frescura y fácil remoción con agua, mientras que las emulsiones W/O proporcionan mayor efecto oclusivo y pueden ser preferibles para fármacos lipofílicos o para pieles muy secas (Aulton & Taylor, 2018; Allen et al., 2014).

La validación teórica del sistema emulsionado debe fundamentarse en el conocimiento de los principios fisicoquímicos que gobiernan la formación y estabilidad de emulsiones. El balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de los emulsionantes constituye un parámetro clave para la selección de agentes emulsionantes apropiados; emulsionantes con HLB alto (8-18) favorecen emulsiones O/W, mientras que aquellos con HLB bajo (3-6) son adecuados para emulsiones W/O. Sin embargo, el HLB no es el único factor a considerar; la compatibilidad de los emulsionantes con el fármaco, la concentración relativa de las fases, el método de elaboración y las condiciones de almacenamiento también influyen significativamente en la estabilidad final del sistema (Sinko, 2020; Remington, 2021).

La selección de la fase oleosa requiere una evaluación cuidadosa de las propiedades de los componentes

lipídicos disponibles. Los aceites vegetales (almendra, oliva, sésamo) proporcionan emolliencia y son biocompatibles, pero pueden oxidarse. Los ésteres de ácidos grasos (isopropil miristato, palmitato) ofrecen buena estabilidad y sensación cosmética agradable. Los hidrocarburos (vaselina, parafina) proporcionan oclusividad pero pueden resultar cosméticamente menos aceptables. La validación teórica debe justificar la selección de cada componente basándose en su función, compatibilidad con el fármaco, estabilidad esperada y propiedades organolépticas del producto final. Asimismo, debe evaluarse la solubilidad del fármaco en cada fase para predecir su distribución en la emulsión y su ulterior liberación (Allen, 2017; Aulton & Taylor, 2018).

Evaluación teórica de estabilidad física

La estabilidad física de las cremas constituye uno de los desafíos más significativos en la validación de formas semisólidas. Los principales mecanismos de inestabilidad incluyen: cremado o sedimentación de las gotículas de la fase interna, coalescencia con consecuente separación de fases, inversión de fases, y cambios en la estructura del sistema emulsionante. La predicción teórica de la estabilidad puede fundamentarse en modelos fisicoquímicos que consideran el tamaño de gotícula, la diferencia de densidades entre fases, la viscosidad de la fase continua y

las fuerzas interfaciales. Sin embargo, la aplicabilidad de estos modelos es limitada en sistemas semisólidos complejos donde las interacciones estructurales predominan sobre los efectos gravitacionales (Sinko, 2020; Ulrich & Cotts, 2022).

El control del tamaño de gotícula y su distribución constituye un factor crítico en la estabilidad de cremas. Gotículas de menor tamaño presentan mayor área interfacial y, por tanto, mayor energía libre superficial, lo que termodinámicamente favorece la coalescencia. Sin embargo, desde una perspectiva cinética, las gotículas pequeñas sedimentan más lentamente y, cuando se combinan con sistemas emulsionantes adecuados y una fase continua viscosa, pueden mantenerse estables durante periodos prolongados. La validación teórica debe establecer especificaciones para el tamaño de gotícula y definir los parámetros del proceso de elaboración (velocidad de agitación, temperatura, orden de adición) que permiten alcanzarlas de manera reproducible (Aulton & Taylor, 2018; Németh et al., 2022).

La evaluación del potencial zeta proporciona información valiosa sobre la estabilidad electrostática de emulsiones estabilizadas con emulsionantes iónicos. Valores absolutos superiores a 30 mV generalmente indican buena estabilidad electrostática, aunque en sistemas semisólidos la estabilidad estérica mediada por políme-

ros o emulsionantes no iónicos suele ser más relevante. La presencia de electrólitos puede comprimir la doble capa eléctrica y reducir la estabilidad, especialmente en emulsiones O/W. La validación teórica debe considerar la compatibilidad del sistema emulsionante con otros componentes de la formulación, incluyendo el fármaco, conservantes y cualesquiera aditivos que puedan afectar la carga superficial de las gotículas (Németh et al., 2022; Sinko, 2020).

Consideraciones reológicas y su impacto terapéutico

Las propiedades reológicas de las cremas influyen directamente en su estabilidad física, facilidad de aplicación, liberación del fármaco y aceptabilidad por el paciente. Una crema ideal debe presentar comportamiento pseudoplástico o de fluidez por cizallamiento (shear-thinning), es decir, debe ser lo suficientemente consistente en reposo para mantener la estabilidad física y permanecer en el sitio de aplicación, pero fluir fácilmente bajo la tensión de cizallamiento aplicada durante el untado. El comportamiento tixotrópico, donde la viscosidad disminuye con el tiempo bajo cizallamiento constante y se recupera gradualmente al cesar este, es también deseable en muchas aplicaciones (Ulrich & Cotts, 2022; Aulton & Taylor, 2018).

La validación teórica de las propiedades reológicas debe establecer los parámetros críticos a controlar y sus rangos de aceptación. Estos parámetros incluyen: la viscosidad aparente a velocidades de cizallamiento representativas de la aplicación, el índice de fluidez (n) que caracteriza el grado de comportamiento no newtoniano, el umbral de fluidez (yield stress) que determina la resistencia inicial al flujo, y el área de bucle de histéresis que cuantifica el grado de tixotropía. Los valores de referencia pueden obtenerse de literatura científica para productos análogos o establecerse mediante evaluación sensorial correlacionada con mediciones reológicas instrumentales (Sinko, 2020; Remington, 2021).

La relación entre las propiedades reológicas y la liberación del fármaco es de particular importancia en la validación de cremas. La difusión del principio activo desde la matriz semisólida depende de la viscosidad del medio y de la estructura del sistema. En emulsiones, el fármaco puede encontrarse disuelto en una o ambas fases, o parcialmente suspendido si excede su solubilidad. La velocidad de liberación está influenciada por el coeficiente de partición del fármaco entre las fases, el tamaño de gotícula de la fase interna, la viscosidad de la fase continua y la presencia de promotores de penetración. La validación teórica debe considerar estos factores para predecir el perfil de liberación y, cuando sea posible, compararlo con productos de referencia o datos de literatura (Allen et al., 2014; WHO, 2016).

Validación teórica de geles magistrales

Estructura y mecanismos de gelificación

Los geles constituyen sistemas semisólidos donde una fase líquida se encuentra atrapada en una matriz tri-dimensional de agentes gelificantes, que pueden ser polímeros naturales, semisintéticos o sintéticos, o bien sistemas cristalinos líquidos. A diferencia de las cremas, que son sistemas bifásicos, los geles hidrofílicos son generalmente sistemas monofásicos donde el agua se encuentra inmovilizada en la red polimérica. Esta estructura confiere a los geles propiedades particulares: alta transparencia (cuando no hay fármaco suspendido), sensación de frescura, fácil aplicación y remoción, y generalmente buena tolerabilidad cutánea. Sin embargo, también presentan limitaciones como la susceptibilidad a la desecación, menor capacidad para incorporar fármacos lipofílicos y, en algunos casos, incompatibilidades con electrolitos (Aulton & Taylor, 2018; Sinko, 2020).

Los agentes gelificantes más utilizados en formulación magistral incluyen: carbómeros (Carbopol®), polímeros acrílicos que requieren neutralización para desarrollar su máxima viscosidad; derivados celulósicos como carboximetilcelulosa sódica (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); gomas naturales como goma xantana y goma guar; y poloxámeros

(Pluronic®), copolímeros tribloque de óxido de etileno y óxido de propileno que presentan gelificación reversible por temperatura. La selección del agente gelificante debe basarse en las características del fármaco (solubilidad, carga, compatibilidad), las propiedades reológicas deseadas, el pH de la formulación y la vía de administración prevista (Allen, 2017; Remington, 2021).

La validación teórica de la estructura del gel debe considerar el mecanismo de gelificación específico del agente seleccionado. Los carbómeros, por ejemplo, son ácidos poliacrílicos que en su forma ácida presentan cadenas enrolladas con escasa viscosidad; al neutralizarse, los grupos carboxilo se ionizan generando repulsión electrostática que desenrolla las cadenas y crea una red extendida que atrapa el agua. El pH final de la formulación es crítico: un pH insuficiente impide la gelificación completa, mientras que un pH excesivo puede causar hidrólisis del polímero y pérdida de viscosidad. La validación debe establecer el rango de pH óptimo y la cantidad de neutralizante requerida, considerando también el efecto del fármaco y otros componentes sobre la gelificación (Sinko, 2020; Aulton & Taylor, 2018).

Compatibilidad fármaco-gelificante y estabilidad

La compatibilidad entre el fármaco y el sistema gelificado constituye un aspecto fundamental de la valida-

ción teórica. Los geles pueden interactuar con fármacos mediante múltiples mecanismos: interacciones electrostáticas entre fármacos ionizados y polímeros con carga opuesta, interacciones hidrofóbicas, puentes de hidrógeno, y complejación o inclusión en dominios del polímero. Estas interacciones pueden tener efectos tanto positivos como negativos: en algunos casos, la unión al polímero puede mejorar la estabilidad del fármaco o proporcionar liberación sostenida; en otros, puede reducir la cantidad de fármaco libre disponible para la absorción o incluso inducir degradación (Allen et al., 2014; Remington, 2021).

Un caso particularmente relevante es la interacción de fármacos catiónicos con geles de carbómero, que son polianiónicos. Esta interacción puede resultar en la formación de complejos que reducen la viscosidad del gel y la biodisponibilidad del fármaco. Para estos casos, pueden utilizarse geles neutros como los de derivados celulósicos o poloxámeros, o incorporarse el fármaco en forma de complejo previamente formado con un agente solubilizante. La validación teórica debe identificar estos riesgos basándose en las propiedades iónicas del fármaco y del gelificante, y proponer soluciones alternativas cuando sea necesario (Sinko, 2020; United States Pharmacopeia, 2023).

La estabilidad física de los geles puede verse afectada por diversos factores: sinéresis (expulsión de líquido de la

matriz gelificada), cambios reológicos por envejecimiento, cristalización de componentes, y crecimiento microbiano en geles acuosos. La sinéresis es particularmente problemática en geles sometidos a ciclos de temperatura o almacenamiento prolongado, y puede predecirse parcialmente evaluando la estructura del gel y la concentración de agente gelificante. La validación teórica debe establecer las condiciones de almacenamiento apropiadas y el BUD considerando estos factores, así como la necesidad de agentes conservantes en geles acuosos no anhidros (Aulton & Taylor, 2018; WHO, 2016).

Validación teórica de ungüentos y pomadas magistrales

Características y selección de bases lipofílicas

Los ungüentos y pomadas constituyen formas semi-sólidas de base lipofílica, generalmente anhidra, destinadas a aplicación tópica. A diferencia de las cremas y geles, estos sistemas no contienen agua en su composición, lo que les confiere mayor estabilidad química y microbiológica, pero también diferentes propiedades de aplicación y liberación del fármaco. Los ungüentos proporcionan máxima oclusión, lo que incrementa la hidratación del estrato córneo y favorece la penetración de fármacos, aunque su aceptabilidad cosmética puede ser menor debido a

la sensación grasa y la dificultad de remoción. La validación teórica debe fundamentar la selección de la base en el objetivo terapéutico perseguido y las características del fármaco (Aulton & Taylor, 2018; Allen et al., 2014).

Las bases para ungüentos pueden clasificarse en varias categorías según su composición: bases hidrocarbonadas (vaselina, parafina, petrolato), que son altamente oclusivas e inertes; bases absorbentes (lanolina, bases hidrofílicas de lanolina), que pueden incorporar cierta cantidad de agua; bases emulsionantes (ungüentos con emulsionantes incorporados), que permiten formar emulsiones W/O al mezclarse con agua; y bases miscibles con agua (polietilenglicoles), que son solubles en agua y de fácil remoción. Cada tipo de base presenta ventajas y limitaciones específicas que deben evaluarse en el contexto de la formulación propuesta. La vaselina sigue siendo una de las bases más utilizadas por su inercia química, estabilidad y capacidad oclusiva (Remington, 2021; Sinko, 2020).

La incorporación del fármaco en la base lipofílica requiere considerar su solubilidad y estado físico. Fármacos lipofílicos pueden disolverse en la base, mientras que fármacos hidrofílicos o insolubles deben incorporarse como suspensión. El tamaño de partícula del fármaco suspendido adquiere especial relevancia, ya que puede afectar tanto la liberación como la aceptabilidad del producto; partículas grandes pueden causar sensación arenosa o

irritación mecánica. La validación teórica debe establecer las especificaciones de trituración o micronización del fármaco cuando sea necesario, y evaluar la homogeneidad de la dispersión en función de las propiedades reológicas de la base (Allen, 2017; United States Pharmacopeia, 2023).

Evaluación de liberación y penetración cutánea

La liberación del fármaco desde una base de ungüento y su posterior penetración cutánea constituyen procesos complejos que dependen de múltiples factores interrelacionados. La liberación desde bases anhidras puede describirse mediante modelos de difusión en los que el coeficiente de difusión del fármaco en la base es el parámetro determinante. Sin embargo, la penetración percutánea involucra de forma adicional la partición del fármaco desde la base hacia el estrato córneo, la difusión a través de las capas dérmicas, y potencialmente la absorción sistémica. La validación teórica debe considerar el balance entre la afinidad del fármaco por la base y su afinidad por la piel, ya que una partición excesivamente favorable hacia la base puede limitar la penetración (Sinko, 2020; Aulton & Taylor, 2018).

El efecto oclusivo de la base constituye un factor importante en la penetración cutánea. La oclusión incrementa la hidratación del estrato córneo, lo que aumenta su permeabilidad y puede mejorar significativamente la

penetración de fármacos hidrofílicos. Sin embargo, para fármacos muy lipofílicos, un estrato córneo muy hidratado puede resultar menos permeable. La validación teórica debe evaluar el efecto esperado de la oclusión basándose en las propiedades del fármaco (log P, peso molecular, solubilidad) y comparar con datos de literatura para formulaciones similares. En algunos casos, puede ser apropiado modificar la base para ajustar el grado de oclusión o incorporar promotores de penetración (Allen et al., 2014; WHO, 2016).

Los promotores de penetración cutánea son excipientes que incrementan la permeabilidad del estrato córneo, facilitando la absorción de fármacos. Entre los más utilizados se encuentran: el alcohol oleico y otros ácidos grasos insaturados, que fluidifican los lípidos intercelulares; el propilenglicol y otros dioles, que actúan como cosolventes y modificadores de la estructura lipídica; el óxido de azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), un potente promotor sintético; y el DMSO, aunque su uso está limitado por efectos secundarios. La validación teórica debe justificar la inclusión de promotores basándose en el objetivo terapéutico, considerar la seguridad de su aplicación repetida, y evaluar las posibles interacciones con otros componentes de la formulación (Remington, 2021; Sinko, 2020).

Consideraciones microbiológicas y validación de conservantes

La evaluación del riesgo microbiológico es particularmente relevante para formas semisólidas que contienen agua en su composición, como las cremas y geles hidrofílicos. Estos sistemas proporcionan un medio favorable para el crecimiento de bacterias, hongos y levaduras, especialmente cuando se aplican sobre piel lesionada o se almacenan en condiciones inadecuadas. La validación teórica debe incluir una evaluación sistemática del riesgo de contaminación, considerando el contenido de agua, la presencia de nutrientes potenciales (componentes de origen natural), el pH del sistema, la presencia de fármacos con actividad antimicrobiana inherente, y las condiciones de uso previstas (monodosis versus multidosis) (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

La selección del sistema conservante para formas semisólidas acuosas debe basarse en múltiples criterios: el espectro de actividad antimicrobiana requerido, la compatibilidad con otros componentes de la formulación (particularmente con emulsionantes y polímeros), la estabilidad en el rango de pH de la formulación, la ausencia de interacciones con el fármaco, la seguridad dermatológica (ausencia de sensibilización o irritación), y las consideraciones regulatorias aplicables. Los conservantes comúnmente utilizados incluyen parabenos (metil, propil, butil), ácido benzoico y benzoatos, alcohol bencílico, imidazoli-

dinil urea, diazolidinil urea, y sistemas combinados de múltiples conservantes para ampliar el espectro de actividad (Remington, 2021; Allen, 2017).

Un aspecto crítico en la validación de sistemas conservantes es la posible inactivación por componentes de la formulación. Los emulsionantes no iónicos, ampliamente utilizados en cremas, pueden reducir la eficacia de conservantes mediante su inclusión en micelas o adsorción en interfases. Los polímeros gelificantes pueden también interactuar con conservantes, reduciendo su concentración libre disponible. La validación teórica debe considerar estos efectos y, cuando exista evidencia de inactivación significativa, ajustar las concentraciones de conservante o seleccionar alternativas más resistentes. En cualquier caso, la eficacia del sistema conservante debe respaldarse con datos de literatura, experiencia con formulaciones análogas, o idealmente, resultados del test de eficacia antimicrobiana (USP <51>) cuando sea factible realizarlo (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Validación del proceso de elaboración bajo enfoque BPE

Parámetros críticos del proceso para formas semisólidas

La identificación de parámetros críticos del proceso (CPP) para formas semisólidas requiere un análisis de-

tallado de las etapas de elaboración y su impacto en los atributos críticos de calidad. Para cremas emulsionadas, los CPP principales incluyen: las temperaturas de las fases acuosa y oleosa en el momento de la emulsificación, la velocidad y tiempo de agitación durante la formación de la emulsión, la velocidad de enfriamiento, el orden de adición de componentes sensibles (fármaco, conservantes, fragancias), y el método de homogeneización final. Cada uno de estos parámetros puede influir en el tamaño de gotícula, la estabilidad física, las propiedades reológicas y la homogeneidad del producto (Secretan et al., 2025; WHO, 2016).

Para geles, los CPP incluyen: el método de dispersión del agente gelificante (para evitar aglomeraciones), la velocidad y tiempo de agitación durante la hidratación, el pH y la cantidad de neutralizante (para geles de carbómero), la temperatura de procesamiento, y el orden de adición del fármaco y otros componentes. La dispersión incompleta del gelificante puede resultar en grumos o inconsistencias en la viscosidad final, mientras que una neutralización incorrecta puede comprometer tanto las propiedades reológicas como la estabilidad del sistema. La validación teórica debe especificar los procedimientos detallados y los rangos aceptables para cada parámetro (Aulton & Taylor, 2018; Allen, 2017).

Para ungüentos, los CPP se centran en la temperatura de fusión de la base (cuando es necesario calentar),

el tiempo y condiciones de mezcla para incorporar el fármaco, el método de enfriamiento y moldeado, y las condiciones de envasado. El calentamiento excesivo puede degradar componentes sensibles o alterar la estructura cristalina de la base, afectando las propiedades reológicas y de liberación. La validación teórica debe establecer las temperaturas máximas permitidas y los tiempos de exposición, considerando la termoestabilidad de todos los componentes. Asimismo, debe especificarse si el proceso requiere condiciones especiales de humedad o protección de la luz (Remington, 2021; Sinko, 2020).

Controles en proceso y especificaciones de calidad

Los controles en proceso (IPC) para formas semi-sólidas deben diseñarse para detectar desviaciones que comprometan la calidad del producto. Los IPC típicos incluyen: verificación de temperatura de las fases antes de la emulsificación o mezcla, control de pH (especialmente para geles), inspección visual de homogeneidad y apariencia, medición de viscosidad (cuando se disponga de equipo), verificación de masa o volumen llenado, y comprobación de la integridad del envase. La frecuencia y criterios de aceptación deben establecerse en función del riesgo asociado a cada parámetro y de los requisitos de la farmacopea aplicable (Secretan et al., 2025; United States Pharmacopeia, 2023).

Las especificaciones de calidad para formas semisólidas deben incluir parámetros organolépticos (color, olor, apariencia), propiedades fisicoquímicas (pH, viscosidad, tamaño de partícula cuando aplique), atributos de desempeño (liberación in vitro cuando sea relevante), parámetros microbiológicos (recuento microbiano, ausencia de patógenos específicos), y características del envase. Las farmacopeas proporcionan métodos y criterios de aceptación generales que pueden adaptarse a preparaciones específicas. La validación teórica debe establecer las especificaciones apropiadas y justificar su selección basándose en el conocimiento del producto y los requisitos terapéuticos (WHO, 2016; European Pharmacopoeia, 2022).

La uniformidad de contenido adquiere especial relevancia en formas semisólidas que contienen fármaco en suspensión o en sistemas bifásicos como las cremas. A diferencia de las formas líquidas homogéneas, la distribución del fármaco puede no ser uniforme si el proceso de mezcla es inadecuado o si ocurre sedimentación o migración del fármaco durante el almacenamiento. La validación teórica debe evaluar este riesgo y establecer controles apropiados, que pueden incluir homogeneización del producto antes del envasado, especificaciones de viscosidad mínima para prevenir sedimentación, o instrucciones de agitación antes del uso en el etiquetado (Allen et al., 2014; Sinko, 2020).

La tabla siguiente resume los atributos críticos de calidad (CQA) específicos para la validación teórica de formas semisólidas magistrales:

Tabla 3. Atributos críticos de calidad para validación de formas semisólidas magistrales

Atributo crítico (CQA)	Criterio de aceptación	Método de evaluación	Aplicabilidad
Viscosidad	Rango especificado (Pascal-s o cP) a velocidad definida	Viscosímetro rotacional (Brookfield)	Todas las formas semisólidas
pH	Rango compatible con piel (tip. 4.5–7.5) y estabilidad	Potenciómetro (medición directa o dilución)	Cremas, geles hidrofílicos
Estabilidad física	Sin separación de fases, sinéresis ni cambios reológicos	Inspección visual, centrifugación, ciclos temperatura	Cremas, geles
Tamaño de partícula/gota	Distribución definida; típicamente < 50 µm para cremas	Laser diffraction, microscopía óptica	Cremas, suspensiones tópicas
Uniformidad de contenido	85–115% del declarado (según USP para semisólidos)	Análisis cuantitativo de muestras múltiples	Todas con fármaco en suspensión
Extensibilidad/Espreading	Diámetro de extensión definido bajo peso estándar	Método de placa de vidrio (extensibilidad)	Todas las formas semisólidas
Pureza microbiológica	Según USP <61>, <62> para no estériles	Recuento microbiano, ausencia patógenos	Cremas, geles acuosos
Liberación in vitro	Perfil comparativo con referencia o especificación	Celda de difusión Franz, método USP <1724>	Cuando sea requerido

Nota: elaboración propia.

Asignación de periodo de validez y condiciones de almacenamiento

La asignación del BUD para formas semisólidas magistrales debe considerar tanto la estabilidad física del sistema como la estabilidad química del fármaco y el riesgo microbiológico. Para preparaciones acuosas (cremas, geles) sin conservantes o con sistemas conservantes no validados, las farmacopeas generalmente recomiendan BUD no superiores a 30 días cuando se almacenan en refrigeración. Para preparaciones con conservantes adecuados y validados, el BUD puede extenderse típicamente hasta 3-6 meses, dependiendo de la evidencia disponible. Para formas anhidras (ungüentos), el BUD puede extenderse hasta el vencimiento del componente más lábil, generalmente no más de 6 meses a un año (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Las condiciones de almacenamiento para formas semisólidas deben especificarse claramente, considerando la sensibilidad de los componentes a la temperatura, luz y humedad. La mayoría de las cremas y geles deben almacenarse a temperatura controlada (15-25°C) o en refrigeración (2-8°C), protegidos de la luz y de fuentes de calor. Las temperaturas elevadas pueden acelerar la degradación química, inducir separación de fases en emulsiones, o reducir la viscosidad de los geles. El congelamiento debe evitarse, ya que puede dañar irreversiblemente la

estructura de emulsiones y geles. La validación teórica debe documentar las condiciones de almacenamiento recomendadas y su justificación, las cuales deben reflejarse en el etiquetado del producto (Allen, 2017; Secretan et al., 2025).

La compatibilidad del envase con la formulación semisólida merece especial atención. Los materiales plásticos pueden interactuar con componentes lipofílicos de cremas y ungüentos, resultando en sorción del fármaco o excipientes, lixiviación de componentes del plástico hacia la formulación, o permeación de gases que afecten la estabilidad. Los envases metálicos (tubos de aluminio) proporcionan excelente barrera pero pueden ser incompatibles con formulaciones ácidas o que contengan ciertos conservantes. La validación teórica debe evaluar la idoneidad del envase propuesto basándose en la composición de la formulación, el tiempo de contacto previsto, y la evidencia disponible sobre compatibilidad de materiales (Bello et al., 2024; WHO, 2016).

Documentación y productos de validación para formas semisólidas

La documentación de la validación teórico-metodológica para formas semisólidas debe incluir todos los elementos establecidos para otras formas farmacéuticas, adaptados a las características específicas de estas prepa-

raciones. La ficha maestra de formulación debe contener: la composición completa con función y especificaciones de cada componente, la justificación de la selección de la base o sistema emulsionado, los parámetros críticos del proceso de elaboración (temperaturas, tiempos, velocidades), los controles en proceso y sus límites de aceptación, las especificaciones de calidad del producto terminado, las condiciones de almacenamiento y el BUD asignado con su justificación, y la evaluación de riesgos específica para la formulación (Secretan et al., 2025; Allen, 2017).

El registro de elaboración para formas semisólidas debe documentar: la identificación de materias primas con números de lote y fechas de caducidad, los valores de temperatura de las fases antes de la mezcla, los tiempos y velocidades de agitación, los resultados de los controles en proceso (pH, viscosidad, apariencia), cualquier observación o desviación durante el proceso, y la identificación del responsable de cada etapa. Para cremas y geles, es particularmente importante documentar las condiciones de enfriamiento y el momento de adición de componentes termosensibles, ya que estos parámetros pueden afectar significativamente las características del producto final (Aulton & Taylor, 2018; WHO, 2016).

La matriz de validación teórica para formas semisólidas debe integrar las diferentes dimensiones evaluadas: fisicoquímica (estructura del sistema, reología, estabi-

lidad física), biofarmacéutica (liberación, penetración cuando sea relevante), microbiológica (riesgo de contaminación, sistema conservante), y regulatoria (cumplimiento farmacopeico, BUD, etiquetado). Para cada dimensión, deben documentarse los criterios específicos evaluados, las fuentes de información utilizadas, los resultados de la evaluación teórica, y las decisiones o recomendaciones derivadas. Esta estructura permite identificar sistemáticamente las fortalezas y limitaciones de la validación, proporcionando una base sólida para la mejora continua del proceso (United States Pharmacopeia, 2023; Secretan et al., 2025).

Consideraciones especiales y casos particulares

Algunas formas semisólidas magistrales requieren consideraciones adicionales que deben abordarse en la validación teórica. Las preparaciones para aplicación en mucosas (bucal, nasal, vaginal, rectal) presentan requisitos específicos de tolerabilidad, pH y, en algunos casos, isotonicidad. Las preparaciones para pieles lesionadas o con dermatosis activas requieren particular atención a la ausencia de irritantes y sensibilizantes potenciales. Las preparaciones pediátricas deben considerar la seguridad de todos los componentes en caso de absorción sistémica accidental. La validación teórica debe identificar y documentar estas consideraciones especiales, estableciendo

las restricciones o precauciones aplicables (Allen et al., 2014; WHO, 2016).

Las preparaciones que incorporan promotores de penetración o están destinadas a absorción sistémica transdérmica merecen una evaluación de riesgos más exhaustiva. En estos casos, la validación teórica debe considerar: la variabilidad interindividual en la permeabilidad cutánea, el potencial de irritación o sensibilización por exposición prolongada, la posibilidad de sobredosis si se aplican sobre áreas extensas o piel dañada, y las interacciones con otros tratamientos tópicos o sistémicos. Cuando existan dudas significativas sobre la seguridad o eficacia de la preparación, debe recomendarse la consulta con especialistas o la búsqueda de alternativas comerciales apropiadas (Remington, 2021; Sinko, 2020).

La validación teórica debe reconocer explícitamente sus limitaciones y establecer mecanismos para la actualización del conocimiento. Las predicciones de estabilidad física basadas en modelos teóricos pueden no reflejar exactamente el comportamiento de preparaciones específicas, especialmente para formulaciones novedosas o complejas. El seguimiento post-elaboración, incluyendo la retroalimentación de pacientes y profesionales de salud, resulta esencial para detectar problemas no anticipados y mejorar las futuras elaboraciones. Este enfoque de farmacovigilancia aplicada a la formulación magistral

contribuye a fortalecer la práctica basada en evidencia y a optimizar continuamente la calidad de las preparaciones (Belayneh et al., 2021; Fadda et al., 2024).

Análisis de coherencia farmacotécnica y reproducibilidad

Propósito y alcance del análisis integrado

El análisis de coherencia farmacotécnica y reproducibilidad constituye la fase integradora del proceso de validación teórico–metodológica, cuyo propósito es verificar que las decisiones técnicas adoptadas para cada formulación modelo presenten consistencia interna, fundamentación científica coherente y viabilidad de implementación bajo condiciones reales de práctica. A diferencia de los apartados precedentes, donde se abordaron las validaciones específicas por forma farmacéutica, este análisis adopta una perspectiva transversal que permite identificar patrones, evaluar la robustez del enfoque metodológico propuesto y detectar posibles inconsistencias o brechas que requieran atención (Aulton & Taylor, 2018; WHO, 2016).

La coherencia farmacotécnica se refiere a la alineación lógica entre los fundamentos científicos de la formulación, las decisiones técnicas adoptadas (selección de excipientes, método de elaboración, controles de calidad)

y los resultados esperados. Una formulación farmacotécnicamente coherente es aquella donde cada componente y cada paso del proceso tienen una justificación racional derivada de las propiedades del principio activo, la vía de administración y el objetivo terapéutico. La ausencia de coherencia puede manifestarse como contradicciones entre los criterios de selección, incompatibilidades no reconocidas, o controles de calidad que no se corresponden con los riesgos reales de la preparación (Remington, 2021; Allen et al., 2014).

La reproducibilidad, por su parte, se refiere a la capacidad de obtener resultados consistentes cuando la formulación es elaborada en diferentes ocasiones, por diferentes operadores, o en diferentes establecimientos, siguiendo la misma metodología documentada. En el contexto de la validación teórica, la reproducibilidad se evalúa mediante el análisis de la claridad y completitud de los procedimientos, la especificidad de los parámetros críticos, y la existencia de criterios de decisión inequívocos. Una metodología reproducible debe poder ser ejecutada por cualquier profesional capacitado sin ambigüedades interpretativas, generando productos con características de calidad comparables (Secretan et al., 2025; United States Pharmacopeia, 2023).

Criterios de coherencia farmacotécnica

Coherencia entre propiedades del fármaco y diseño de formulación

El primer nivel de análisis de coherencia evalúa la correspondencia entre las propiedades fisicoquímicas del principio activo y las decisiones de diseño de la formulación. Este análisis debe verificar que la selección de excipientes, el tipo de sistema formulado, el rango de pH, y las condiciones de elaboración sean congruentes con las características del fármaco. Por ejemplo, un fármaco lábil a hidrólisis no debería formularse en un vehículo acuoso sin consideraciones específicas de estabilidad; un fármaco de muy baja solubilidad no debería formularse como solución simple sin estrategias de solubilización; un fármaco con carga iónica definida no debería combinarse con excipientes de carga opuesta sin evaluar el riesgo de incompatibilidad (Sinko, 2020; Aulton & Taylor, 2018).

La validación de esta coherencia requiere la documentación explícita del perfil fisicoquímico del fármaco (solubilidad, pKa, log P, estabilidad, sensibilidad a factores ambientales) y el análisis de cómo cada propiedad relevante ha sido considerada en el diseño. Las matrices de decisión constituyen herramientas útiles para este análisis, permitiendo relacionar sistemáticamente cada propiedad del fármaco con las decisiones formulativas

correspondientes. La ausencia de documentación de esta relación, o la presencia de decisiones que contradicen las propiedades conocidas del fármaco, señalan problemas de coherencia que deben subsanarse (Van der Merwe et al., 2020; Dressman & Reppas, 2017).

Un aspecto particularmente relevante es la coherencia entre la dosis del fármaco y la forma farmacéutica seleccionada. Dosis muy bajas en formas sólidas requieren consideraciones especiales de uniformidad; dosis altas pueden enfrentar limitaciones de volumen o solubilidad. La validación debe verificar que la dosis haya sido considerada en las decisiones de dilución, tamaño de unidad de dosis, y controles de uniformidad. Asimismo, debe evaluarse la coherencia entre la dosis, la vía de administración y la biodisponibilidad esperada, especialmente cuando se manipulan formas comerciales originalmente diseñadas para otra vía o liberación (Allen, 2017; Belayneh et al., 2021).

Coherencia entre forma farmacéutica y vía de administración

La selección de la forma farmacéutica debe guardar coherencia con la vía de administración prevista y las características del sitio de aplicación o absorción. Cada vía de administración impone requisitos específicos: las preparaciones oftálmicas deben ser estériles, isotónicas y con

pH tolerable; las preparaciones nasales deben considerar el volumen administrable y la capacidad de retención; las preparaciones tópicas deben tener propiedades cosméticas aceptables; las preparaciones orales deben considerar el gusto y la palatabilidad. La validación teórica debe verificar que la forma farmacéutica seleccionada sea apropiada para la vía y que los excipientes utilizados sean seguros para esa aplicación específica (Aulton & Taylor, 2018; Remington, 2021).

La coherencia entre forma farmacéutica y vía de administración también involucra consideraciones biofarmacéuticas. El perfil de liberación del fármaco desde la forma farmacéutica debe ser congruente con el objetivo terapéutico y las características de absorción en el sitio de administración. Una formulación diseñada para efecto local no debería favorecer innecesariamente la absorción sistémica; una formulación destinada a efecto sistémico debería asegurar una liberación y absorción adecuadas. La validación teórica debe documentar el análisis de estas consideraciones, incluyendo cuando corresponda la evaluación de la relación entre las propiedades de la formulación y la biodisponibilidad esperada (Sinko, 2020; WHO, 2016).

La evaluación de la seguridad de los excipientes para la vía de administración constituye un componente esencial de este análisis. Excipientes seguros para uso oral

pueden no serlo para aplicación oftálmica, nasal o parenteral. La validación teórica debe verificar que cada excipiente tenga documentada su seguridad para la vía específica, consultando fuentes confiables como farmacopeas, bases de datos de excipientes o literatura científica. La presencia de excipientes no validados para la vía de administración representa una falla de coherencia que puede comprometer la seguridad del paciente (Allen et al., 2014; United States Pharmacopeia, 2023).

Coherencia entre proceso de elaboración y atributos de calidad

La coherencia entre el proceso de elaboración y los atributos de calidad esperados constituye el tercer nivel de análisis. El proceso debe estar diseñado para generar consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones de calidad definidas, y los controles en proceso deben ser apropiados para monitorear los parámetros críticos. Una incoherencia frecuente es la definición de especificaciones de calidad que no se corresponden con el proceso de elaboración; por ejemplo, especificar uniformidad de contenido sin establecer controles de mezcla, o especificar un rango de pH sin definir el procedimiento de ajuste y verificación (Secretan et al., 2025; Allen, 2017).

El análisis de coherencia proceso-calidad debe incluir una evaluación de los parámetros críticos del proce-

so (CPP) y su relación con los atributos críticos de calidad (CQA). Para cada CQA definido, debe identificarse qué parámetros del proceso lo influyen y qué controles se han establecido para asegurar su cumplimiento. Esta relación puede documentarse en matrices de correlación que permitan visualizar las conexiones entre proceso y calidad. La ausencia de controles para parámetros que influyen significativamente en atributos críticos, o la presencia de controles que no se relacionan con ningún atributo de calidad, indican problemas de coherencia que deben corregirse (WHO, 2016; United States Pharmacopeia, 2023).

La evaluación de coherencia debe también considerar la capacidad del proceso para detectar y manejar desviaciones. Un proceso farmacotécnicamente coherente incluye procedimientos claros para situaciones anómalas: qué hacer si el pH está fuera de rango, cómo proceder si la mezcla no alcanza la homogeneidad esperada, cuándo rechazar un lote. La validación teórica debe verificar que existan criterios de decisión documentados para las situaciones previsibles, y que estos criterios sean consistentes con los objetivos de calidad. La ausencia de lineamientos para manejar desviaciones representa una brecha metodológica que puede comprometer la reproducibilidad y la calidad del producto (Secretan et al., 2025; ISMP, 2022).

Criterios de reproducibilidad metodológica

Claridad y completitud de la documentación

La reproducibilidad de una metodología de formulación magistral depende fundamentalmente de la calidad de su documentación. Una documentación adecuada debe ser suficientemente clara para que cualquier profesional con la formación apropiada pueda ejecutarla sin ambigüedades, y suficientemente completa para cubrir todos los aspectos relevantes del proceso. Los elementos mínimos de documentación incluyen: la composición exacta con cantidades y especificaciones, el procedimiento detallado de elaboración paso a paso, los parámetros críticos con sus rangos o valores objetivo, los controles en proceso con sus límites de aceptación, las condiciones de almacenamiento y el BUD, y los requisitos de etiquetado (WHO, 2016; Secretan et al., 2025).

La claridad de la documentación se evalúa analizando si las instrucciones son inequívocas y si los términos utilizados son precisos. Instrucciones vagas como “mezclar bien” o “agregar lentamente” son susceptibles de interpretación variable entre operadores; deben reemplazarse por especificaciones cuantitativas como “mezclar durante 5 minutos con agitación orbital a 200 rpm” o “agregar en un periodo de 2-3 minutos bajo agitación continua”. La validación teórica debe identificar las instrucciones am-

biguas y proponer reformulaciones que eliminen la subjetividad. Este nivel de especificidad es esencial para la reproducibilidad entre diferentes elaboradores y entornos (Aulton & Taylor, 2018; Allen, 2017).

La completitud de la documentación se evalúa verificando que todos los aspectos del proceso estén cubiertos y que no existan suposiciones implícitas que puedan variar entre usuarios. Aspectos frecuentemente omitidos incluyen: el equipamiento específico requerido (tipo de agitador, material del recipiente), las condiciones ambientales necesarias (temperatura ambiente, protección de luz), los procedimientos de preparación previa (hidratación de polímeros, trituración de comprimidos), y las disposiciones para sobrantes y limpieza. La validación teórica debe incluir una revisión sistemática para identificar omisiones y asegurar que la documentación sea autosuficiente (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Trazabilidad y gestión de materias primas

La reproducibilidad de las formulaciones magistrales está íntimamente relacionada con la calidad y trazabilidad de las materias primas utilizadas. A diferencia de la manufactura industrial, donde las materias primas se adquieren en grandes lotes con certificados de análisis completos, la farmacia magistral frecuentemente utiliza mate-

riales de múltiples fuentes, en diferentes presentaciones, y con grados variables de documentación. La validación teórica debe establecer requisitos mínimos para las materias primas, incluyendo especificaciones de calidad aceptables, criterios de selección de proveedores, y procedimientos de verificación de identidad y pureza cuando sea necesario (Secretan et al., 2025; WHO, 2016).

Un aspecto crítico en la trazabilidad es la utilización de medicamentos comerciales como fuente de principio activo. Esta práctica, común en la elaboración de preparaciones pediátricas y extemporáneas, introduce variables que pueden afectar la reproducibilidad: diferentes marcas del mismo fármaco pueden contener diferentes excipientes, diferentes formas farmacéuticas tienen diferentes propiedades de trituración y disolución, y los productos pueden cambiar de formulación sin notificación. La validación teórica debe documentar explícitamente qué productos comerciales son aceptables como fuente, cómo debe verificarse la equivalencia entre productos, y qué controles adicionales son necesarios cuando se utilizan medicamentos comerciales (Belayneh et al., 2021; Fadda et al., 2024).

La gestión de lotes y la documentación de trazabilidad son esenciales para la reproducibilidad y para la investigación de problemas de calidad. Cada elaboración debe registrar la identificación de todas las materias

primas utilizadas, incluyendo número de lote y fecha de vencimiento, permitiendo relacionar cualquier problema detectado con los materiales específicos empleados. La validación teórica debe especificar los requisitos de trazabilidad, el formato de los registros, y los tiempos de retención de la documentación. Estos elementos son consistentes con los principios BPE y son esenciales para la mejora continua del proceso (WHO, 2016; ISMP, 2022).

Variabilidad entre operadores y estandarización

La variabilidad entre operadores constituye una de las principales fuentes de irreproducibilidad en la elaboración de fórmulas magistrales. Diferentes profesionales pueden interpretar las instrucciones de manera distinta, aplicar diferentes técnicas manuales, o tener diferentes criterios de juicio en puntos de decisión. La validación teórica debe identificar los pasos del proceso más susceptibles de variabilidad entre operadores y proponer mecanismos de estandarización. Estos pueden incluir: especificaciones más detalladas para operaciones manuales, controles de proceso que detecten desviaciones, capacitación estandarizada, o la utilización de equipos que reduzcan la dependencia de la técnica individual (Allen, 2017; Secretan et al., 2025).

La estandarización de técnicas manuales presenta desafíos particulares. Operaciones como la mezcla en mortero, la levigación, o el ajuste de pH requieren habilidades que pueden variar significativamente entre profesionales. La validación teórica puede abordar esta variabilidad mediante: la descripción detallada de la técnica con parámetros objetivables (tiempo, presión, número de pasadas), la inclusión de puntos de verificación que permitan corregir desviaciones antes de que afecten el producto final, o la especificación de métodos alternativos basados en equipos cuando estén disponibles. El objetivo es reducir la dependencia del “arte” individual y aumentar la previsibilidad del resultado (Aulton & Taylor, 2018; Remington, 2021).

La capacitación y competencia del personal constituyen requisitos implícitos para la reproducibilidad. La validación teórica debe especificar los conocimientos y habilidades requeridos para ejecutar la formulación, incluyendo cualquier capacitación específica necesaria. Para preparaciones complejas o de alto riesgo, puede ser apropiado definir requisitos de certificación o supervisión. La documentación de la competencia del personal, junto con la documentación del proceso, completa el sistema de aseguramiento de reproducibilidad. Este enfoque es consistente con los principios de gestión de calidad en servicios de salud y con las recomendaciones de organismos reguladores (WHO, 2016; United States Pharmacopeia, 2023).

Matriz integrada de validación teórico–metodológica

La matriz integrada de validación constituye la herramienta central para el análisis de coherencia y reproducibilidad, permitiendo visualizar de manera sistemática las relaciones entre los diferentes elementos de la validación. Esta matriz debe estructurarse de manera que permita evaluar cada formulación modelo según los criterios de coherencia y reproducibilidad definidos, identificando fortalezas, debilidades y áreas que requieren atención. El formato debe ser coherente con el enfoque BPE y facilitar la documentación, revisión y actualización continua del conocimiento (Secretan et al., 2025; WHO, 2016).

La estructura propuesta para la matriz integrada incluye las siguientes dimensiones y criterios de evaluación:

Tabla 4. Matriz integrada de criterios de validación teórico–metodológica

Dimensión	Criterios de coherencia	Criterios de reproducibilidad
Farmacotécnica	Correspondencia fármaco-formulación; compatibilidad excipientes; adecuación del método de elaboración	Claridad de instrucciones; especificidad de parámetros; control de variabilidad entre operadores
Fisicoquímica	Estabilidad teórica fundamentada; pH apropiado; especificaciones fisicoquímicas consistentes	Controles en proceso definidos; límites de aceptación cuantificados; procedimientos de ajuste documentados

Dimensión	Criterios de coherencia	Criterios de reproducibilidad
Biofarmacéutica	Liberación congruente con vía; biodisponibilidad esperada fundamentada; efecto terapéutico predecible	Uniformidad de dosis asegurada; condiciones de administración especificadas; instrucciones al paciente claras
Microbiológica	Riesgo evaluado según contenido de agua; conservantes apropiados; BUD congruente con riesgo	Condiciones de almacenamiento explícitas; instrucciones de manipulación; límites de uso definidos
Documental	Fuentes de información citadas; justificaciones registradas; decisiones documentadas	Registros completos; trazabilidad asegurada; formato estandarizado; actualización sistemática
Regulatoria	Cumplimiento farmacopeico; requisitos legales; responsabilidad profesional delimitada	Etiquetado conforme a norma; advertencias apropiadas; conservación y BUD documentados

Nota: elaboración propia.

Análisis comparativo entre formulaciones modelo

Identificación de patrones transversales

El análisis comparativo entre las diferentes formulaciones modelo validadas permite identificar patrones transversales que pueden informar la práctica general de formulación magistral. Estos patrones incluyen: criterios comunes de selección de excipientes, puntos críticos recurrentes en los procesos de elaboración, controles de calidad esenciales aplicables a múltiples formas farmacéuticas, y factores de riesgo que requieren atención especial independientemente de la forma farmacéutica. La identificación de estos patrones contribuye a la sistematización

del conocimiento farmacotécnico y a la eficiencia en el desarrollo de nuevas formulaciones (Aulton & Taylor, 2018; WHO, 2016).

Un patrón transversal identificado es la importancia del pH como parámetro crítico en prácticamente todas las formas farmacéuticas que contienen agua. En soluciones, el pH determina la solubilidad y estabilidad del fármaco; en suspensiones, influye en la estabilidad física y la biodisponibilidad; en geles, puede afectar la estructura del polímero gelificante; en cremas, influye en la estabilidad del sistema emulsionado y la eficacia de los conservantes. Este patrón sugiere que el control del pH debe ser un control estándar en todas las preparaciones acuosas, con especificaciones definidas en función del fármaco y la vía de administración (Sinko, 2020; United States Pharmacopeia, 2023).

Otro patrón identificado es la relevancia universal de la evaluación de estabilidad, aunque los mecanismos específicos de degradación y los factores críticos varíen entre formas farmacéuticas. Las preparaciones líquidas son más susceptibles a hidrólisis y crecimiento microbiano; las formas sólidas a degradación oxidativa y transformaciones polimórficas; las formas semisólidas a inestabilidad física del sistema. Sin embargo, en todos los casos, la validación teórica debe fundamentar la asignación del BUD en un análisis de riesgos específico, considerando

tanto la estabilidad química como la física y microbiológica. Este enfoque consistente fortalece la base metodológica de la práctica magistral (Belayneh et al., 2021; WHO, 2016).

Diferencias críticas entre formas farmacéuticas

Junto con la identificación de patrones comunes, el análisis comparativo debe destacar las diferencias críticas entre formas farmacéuticas que requieren consideraciones metodológicas específicas. Estas diferencias se manifiestan en los atributos críticos de calidad predominantes, los controles de proceso más relevantes, y los riesgos principales que deben gestionarse. Por ejemplo, la uniformidad de contenido es el CQA predominante en formas sólidas con bajo contenido de fármaco, mientras que la estabilidad física es más crítica en emulsiones y suspensiones. El reconocimiento de estas diferencias permite priorizar los esfuerzos de control y documentación en cada caso (Allen et al., 2014; Remington, 2021).

Las diferencias en los riesgos microbiológicos entre formas farmacéuticas merecen especial atención. Las formas líquidas acuosas y las formas semisólidas con contenido de agua presentan riesgo significativo de contaminación microbiana, requiriendo conservantes apropiados, condiciones de almacenamiento específicas y BUD gene-

ralmente cortos. Las formas sólidas anhidras presentan mucho menor riesgo microbiológico, permitiendo BUD más prolongados y menores requisitos de conservación. Las formas estériles, cuando se preparan en el contexto magistral con infraestructura apropiada, tienen requisitos extremadamente estrictos de asepsia y BUD muy limitados. Estas diferencias deben reflejarse en la profundidad y el enfoque de la validación teórica para cada tipo de preparación (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Las diferencias en la complejidad del proceso de elaboración también influyen en el enfoque de validación. Las soluciones simples generalmente requieren menos controles en proceso y documentación que las emulsiones o las formas sólidas con microdosificación. Sin embargo, incluso las preparaciones aparentemente simples pueden tener puntos críticos que requieren atención: la solubilización de fármacos poco solubles, el ajuste preciso del pH, o la compatibilidad con el envase pueden ser críticos incluso en soluciones. La validación teórica debe identificar estos puntos críticos específicos para cada formulación, sin asumir que las preparaciones “simples” están exentas de riesgos (Allen, 2017; Secretan et al., 2025).

Sistema de mejora continua y gestión del conocimiento

Retroalimentación y actualización de validaciones

La validación teórico–metodológica no es un evento único sino un proceso continuo que debe actualizarse conforme se dispone de nueva información. Las fuentes de actualización incluyen: nueva literatura científica sobre estabilidad o compatibilidad, cambios en las farmacopeas o normativas, retroalimentación de la práctica clínica, resultados de análisis de calidad realizados, y reportes de eventos adversos o problemas de calidad. El sistema de gestión de calidad debe incluir procedimientos para la revisión periódica de las validaciones teóricas y la incorporación de nueva evidencia (WHO, 2016; Secretan et al., 2025).

La retroalimentación de la práctica clínica constituye una fuente invaluable de información para la mejora de las formulaciones. Los reportes de los profesionales que dispensan o administran las preparaciones, las observaciones de los pacientes sobre aceptabilidad o problemas de uso, y los resultados clínicos observados pueden señalar aspectos que no fueron adecuadamente considerados en la validación teórica inicial. El establecimiento de canales de comunicación con los usuarios de las preparaciones y la documentación sistemática de las observaciones

recibidas son componentes esenciales del sistema de mejora continua (Belayneh et al., 2021; Fadda et al., 2024).

Los resultados de los controles de calidad realizados, cuando están disponibles, proporcionan evidencia directa sobre la reproducibilidad del proceso y el cumplimiento de las especificaciones. La documentación y análisis de estos resultados permiten identificar tendencias, detectar problemas sistemáticos, y ajustar los parámetros del proceso o las especificaciones según sea necesario. La comparación de resultados entre diferentes lotes, diferentes operadores, o diferentes periodos de tiempo puede revelar fuentes de variabilidad no anticipadas que requieren corrección. Este análisis de datos es fundamental para la mejora continua basada en evidencia (ISMP, 2022; United States Pharmacopeia, 2023).

Gestión del conocimiento farmacotécnico

La gestión del conocimiento farmacotécnico generado a través del proceso de validación teórica constituye un activo valioso para el servicio de farmacia y para la profesión en general. Este conocimiento incluye: las bases de datos de excipientes con sus propiedades y compatibilidades, las matrices de decisión para selección de vehículos y sistemas, los procedimientos estandarizados para diferentes tipos de preparaciones, y la documentación de las

lecciones aprendidas. La organización sistemática de este conocimiento facilita su recuperación y aplicación a nuevas formulaciones, mejorando la eficiencia y la calidad del trabajo farmacéutico (Aulton & Taylor, 2018; WHO, 2016).

La estructura de gestión del conocimiento debe facilitar tanto el almacenamiento organizado de la información como su actualización y distribución. Las bases de datos deben diseñarse para permitir búsquedas por principio activo, forma farmacéutica, vía de administración, o tipo de problema. Los procedimientos deben versionarse y mantenerse actualizados, con mecanismos para comunicar los cambios a los usuarios. La capacitación del personal debe incluir el uso eficiente de estos recursos, asegurando que el conocimiento acumulado se traduzca en mejoras efectivas de la práctica (Secretan et al., 2025; Allen, 2017).

La contribución del conocimiento generado a la comunidad profesional más amplia representa una extensión natural del trabajo de validación teórica. La publicación de experiencias, la participación en redes de farmacia magistral, y la colaboración en el desarrollo de guías y estándares profesionales permiten que el conocimiento individual se transforme en conocimiento colectivo. Esta dimensión de la gestión del conocimiento es particularmente relevante en un campo como la farmacia magistral,

donde la evidencia específica es frecuentemente limitada y la experiencia acumulada tiene un valor significativo para la mejora de la práctica general (Belayneh et al., 2021; WHO, 2016).

Síntesis y criterios de aceptación global

La síntesis del análisis de coherencia farmacotécnica y reproducibilidad debe conducir a una evaluación global de la calidad metodológica de cada formulación validada. Esta evaluación debe considerar el grado de cumplimiento de los criterios establecidos, la identificación de brechas o debilidades, y las recomendaciones para la práctica. Una formulación puede considerarse metodológicamente validada cuando presenta coherencia en todas las dimensiones evaluadas, documentación suficiente para la reproducibilidad, y un análisis de riesgos que aborda los factores críticos identificados. Las brechas menores pueden aceptarse con advertencias documentadas, mientras que las brechas mayores deben impedir la implementación hasta su resolución (WHO, 2016; United States Pharmacopeia, 2023).

Los criterios de aceptación global deben ser coherentes con el principio de que la validación teórica, aunque no reemplaza la validación experimental, proporciona una base racional para la práctica cuando se realiza con

rigor metodológico. Una validación teórica puede considerarse satisfactoria cuando: las decisiones técnicas están fundamentadas en evidencia científica documentada, los riesgos han sido identificados y evaluados, los controles propuestos son apropiados para los riesgos identificados, la documentación es suficiente para la reproducibilidad, y las limitaciones del enfoque teórico han sido reconocidas explícitamente. Este nivel de rigor es consistente con los principios de la práctica farmacéutica basada en evidencia (Aulton & Taylor, 2018; Secretan et al., 2025).

Finalmente, el análisis de coherencia y reproducibilidad debe contextualizarse dentro del objetivo general del Capítulo V: demostrar que las formulaciones modelo seleccionadas cumplen con los criterios teórico–metodológicos establecidos, y que el enfoque propuesto es transferible a otras formulaciones dentro de las mismas categorías farmacotécnicas. Las conclusiones del análisis deben proporcionar una base sólida para el desarrollo de las formulaciones específicas en el Capítulo VI, y para las recomendaciones de práctica que se derivarán en los capítulos posteriores. Esta integración de los resultados de la validación con las aplicaciones prácticas constituye el objetivo final del proceso metodológico desarrollado en esta investigación (Allen et al., 2014; WHO, 2016).

Capítulo 6

Desarrollo de fórmulas magistrales

FORMULACIÓN MAGISTRAL FARMACÉUTICA.
Investigación teórico-metodológica para el diseño y estandarización de
preparaciones individualizadas

Fórmulas magistrales líquidas

Las fórmulas magistrales líquidas constituyen una de las categorías más frecuentes en la práctica de la farmacia magistral, abarcando preparaciones orales, tópicas y, cuando la infraestructura lo permite, preparaciones estériles como colirios y soluciones inyectables. Su relevancia se fundamenta en la necesidad de proporcionar alternativas terapéuticas individualizadas para poblaciones especiales, particularmente pacientes pediátricos, geriátricos y aquellos con dificultades para la deglución de formas sólidas. En este apartado se desarrollan formulaciones modelo representativas de las principales subcategorías de formas líquidas, aplicando los criterios metodológicos establecidos en el Capítulo V y fundamentando cada decisión técnica en la evidencia científica disponible (Aulton & Taylor, 2018; Fadda et al., 2024).

La selección de las formulaciones modelo presentadas sigue los criterios establecidos en la sección 5.1, priorizando preparaciones que representen desafíos farmacotécnicos específicos, que respondan a necesidades clínicas reales documentadas, y que permitan ilustrar la aplicación práctica del enfoque teórico–metodológico propuesto. Cada formulación incluye la composición completa con especificaciones de materias primas, el procedimiento detallado de elaboración, los controles de calidad aplicables, y la fundamentación de las decisiones técnicas adoptadas.

Esta estructura facilita tanto la implementación práctica como la transferencia del conocimiento a otras preparaciones de características similares (Belayneh et al., 2021; WHO, 2016).

Soluciones orales

Solución oral de propranolol 1 mg/mL para uso pediátrico

El propranolol es un betabloqueante no selectivo ampliamente utilizado en pediatría para el tratamiento de hemangiomas infantiles, arritmias cardíacas y otras indicaciones. La ausencia de presentaciones comerciales con concentraciones apropiadas para lactantes y niños pequeños justifica la preparación magistral de una solución oral que permita una dosificación precisa y ajustable. Esta formulación representa un modelo de solución oral con principio activo de dosis baja, requerimientos específicos de estabilidad y necesidad de vehículos con propiedades enmascarantes del sabor (Dubois et al., 2025; Lamy et al., 2025).

Composición para 100 mL:

Tabla 5. Composición de solución oral de propranolol 1 mg/mL

Componente	Cantidad	Función
Propranolol clorhidrato	100 mg	Principio activo
Agua purificada	30 mL	Vehículo, solvente
Jarabe simple (sacaro- sa 65% p/v)	50 mL	Vehículo, edulcoran- te, conservante
Glicerina	10 mL	Cosolvente, conser- vante, edulcorante
Ácido cítrico	100 mg	Ajuste de pH, sabo- rizante
Agua purificada c.s.p.	100 mL	Vehículo

Nota: elaboración propia.

Procedimiento de elaboración:

1. Pesar exactamente 100 mg de propranolol clor-
hidrato en balanza analítica calibrada.
2. Disolver el fármaco en aproximadamente 30 mL
de agua purificada con agitación magnética sua-
ve hasta disolución completa.
3. Añadir el ácido cítrico y agitar hasta su disolu-
ción.
4. Incorporar la glicerina y mezclar homogénea-
mente.
5. Adicionar el jarabe simple en porciones, agitan-
do constantemente.

6. Completar a volumen final con agua purificada y homogeneizar.
7. Verificar el pH (debe estar entre 3.0-4.5) y ajustar si es necesario con solución de hidróxido de sodio o ácido cítrico diluido.
8. Filtrar si es necesario y envasar en frasco de vidrio ámbar con tapa de seguridad.

Controles de calidad:

Los controles de calidad para esta preparación incluyen: verificación de pH (especificación: 3.0-4.5), control de apariencia (solución límpida, incolora o ligeramente amarillenta, sin partículas visibles), y verificación del volumen final. Adicionalmente, cuando las condiciones lo permitan, debe realizarse análisis de contenido mediante HPLC para verificar la concentración declarada. El pH ácido se justifica por la mayor estabilidad del propranolol en medio ácido, donde se minimiza la hidrólisis del grupo éster presente en su estructura (Dubois et al., 2025; WHO, 2016).

Condiciones de almacenamiento y BUD:

Almacenar en refrigeración (2-8°C), protegido de la luz. BUD: 30 días según evidencia de estabilidad para soluciones orales de propranolol (Dubois et al., 2025). El jarabe simple proporciona actividad conservante inherente

debido a la alta concentración de sacarosa, que reduce la actividad de agua y limita el crecimiento microbiano. La glicerina adicional contribuye también a la conservación. La protección de la luz es necesaria debido a la fotosensibilidad documentada del propranolol (Giannetti et al., 2023).

Fundamentación farmacotécnica:

El propranolol clorhidrato es una base fuerte con pKa de 9.5, que se presenta como sal hidrosoluble. Su solubilidad en agua es adecuada (>50 mg/mL), lo que permite la formulación como solución simple sin necesidad de cosolventes orgánicos. La selección del jarabe simple como vehículo principal se fundamenta en su capacidad de enmascarar el sabor amargo del propranolol, su actividad conservante inherente, y su aceptabilidad para administración pediátrica. La glicerina se incorpora como cosolvente complementario y conservante adicional, mejorando también las propiedades organolépticas y la palatabilidad (Allen et al., 2014; Lamy et al., 2025).

El control del pH es crítico para la estabilidad de esta formulación. El propranolol es susceptible a hidrólisis del grupo éster, especialmente a pH alcalino. El mantenimiento de pH entre 3.0-4.5 minimiza la velocidad de hidrólisis, garantizando la estabilidad química durante el

periodo de validez asignado. El ácido cítrico no solo cumple la función de ajuste de pH, sino que también actúa como antioxidante y saborizante, contribuyendo a la palatabilidad general de la preparación (Sinko, 2020; International Council for Harmonisation, 2025).

Solución oral de capsaicina 0.025% para mucositis oral

La mucositis oral representa una complicación frecuente en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia y radioterapia, generando dolor intenso que compromete la alimentación y calidad de vida. La capsaicina, componente activo del ají, ha demostrado eficacia en el manejo del dolor neuropático y de mucositis mediante mecanismos de desensibilización de fibras C. Esta formulación representa un modelo de solución oral con principio activo lipofílico de baja solubilidad, que requiere estrategias específicas de solubilización y considera la administración sobre mucosa inflamada (Lalla et al., 2009; Iglesias-Sancho et al., 2020).

Composición para 100 mL:

Tabla 6. Composición de solución oral de capsaicina 0.025%

Componente	Cantidad	Función
Capsaicina (pureza $\geq 95\%$)	25 mg	Principio activo
Etanol 96°	5 mL	Cosolvente, solubilizante
Polisorbato 80 (Tween 80)	1 mL	Tensioactivo solubilizante
Sorbitol solución 70%	30 mL	Edulcorante, vehículo
Sacarina sódica	50 mg	Edulcorante no cariogénico
Metilparabeno	150 mg	Conservante antimicrobiano
Agua purificada c.s.p.	100 mL	Vehículo

Nota: elaboración propia.

Procedimiento de elaboración:

1. Pesar 25 mg de capsaicina con precisión analítica. Precaución: manipular con guantes en campana de extracción debido a la potente actividad irritante.
2. Disolver la capsaicina en 5 mL de etanol 96° con agitación suave.
3. Añadir el polisorbato 80 a la solución alcohólica y mezclar.
4. En recipiente separado, disolver el metilparabeno y la sacarina sódica en aproximadamente 50 mL de agua purificada caliente (60-70°C).

5. Incorporar el sorbitol a la solución acuosa y enfriar a temperatura ambiente.
6. Agregar gradualmente la solución alcohólica de capsaicina a la fase acuosa bajo agitación constante.
7. Completar al volumen final con agua purificada y homogeneizar.
8. Envasar en frasco de vidrio ámbar con cuentagotas dosificador.

Fundamentación farmacotécnica:

La capsaicina es una amida lipofílica ($\log P \approx 3.5$) prácticamente insoluble en agua (<0.01 mg/mL), lo que requiere el uso de cosolventes y tensioactivos para su solubilización. El sistema de solubilización propuesto combina etanol como cosolvente orgánico y polisorbato 80 como tensioactivo no iónico, formando micelas que incorporan la capsaicina en su interior hidrofóbico. Esta estrategia es consistente con los principios de formulación de fármacos lipofílicos descritos en la literatura (Kim et al., 2025; Maher et al., 2023).

La selección de sorbitol como edulcorante principal, en lugar de sacarosa, se fundamenta en la necesidad de evitar cariogenicidad en pacientes con mucositis, quienes presentan mayor susceptibilidad a infecciones y lesiones

orales. El sorbitol proporciona dulzor sin contribuir a la formación de placa dental. La sacarina sódica complementa el poder edulcorante sin aportar calorías ni riesgo cariogénico. El metilparabeno a concentración de 0.15% proporciona conservación antimicrobiana adecuada para una preparación acuosa multidosis, con actividad demostrada frente a bacterias y hongos (Jansook et al., 2024; López et al., 2025).

El contenido de etanol (5% v/v) es suficientemente bajo para no causar irritación adicional en mucosa ya comprometida, pero suficiente para mantener la capsaicina en solución. El polisorbato 80 ha sido seleccionado por su seguridad para uso oral y su compatibilidad con el etanol. Estudios recientes confirman la seguridad de los tensioactivos no iónicos en formulaciones orales a las concentraciones utilizadas (Maher et al., 2023; European Medicine Agency, 2018).

Condiciones de almacenamiento y BUD:

Almacenar a temperatura ambiente (15-25°C), protegido de la luz y del calor. BUD: 30 días. La capsaicina es estable en solución hidroalcohólica; no presenta degradación significativa por hidrólisis y la oxidación es mínima en ausencia de luz. El sistema conservante con metilparabeno asegura la estabilidad microbiológica durante el

periodo asignado (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Suspensiones orales

Suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL extemporánea

El omeprazol es un inhibidor de la bomba de protones ampliamente utilizado en pediatría para el tratamiento de reflujo gastroesofágico y úlceras pépticas. Su formulación como suspensión oral extemporánea representa un desafío farmacotécnico significativo debido a la inestabilidad del fármaco en medio ácido, su sensibilidad a la humedad y al calor, y la necesidad de protegerlo de la degradación gástrica. Esta preparación se utiliza frecuentemente en contextos hospitalarios y domiciliarios donde no se dispone de presentaciones pediátricas comerciales (Belayneh et al., 2021; Fadda et al., 2024).

Composición para 100 mL:

Tabla 7. Composición de suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL

Componente	Cantidad	Función
Omeprazol (pelets o comprimidos)	200 mg	Principio activo
Carboximetilcelulosa sódica (CMC)	1 g	Agente suspensor, viscosante

Componente	Cantidad	Función
Bicarbonato de sodio	2.5 g	Alcalinizante, estabilizante de pH
Manitol	10 g	Edulcorante, agente de volumen
Esencia de cereza o naranja	0.5 mL	Saborizante
Agua purificada c.s.p.	100 mL	Vehículo

Nota: elaboración propia.

Procedimiento de elaboración:

1. Preparar el vehículo dispersando la CMC en aproximadamente 80 mL de agua purificada bajo agitación vigorosa. Dejar hidratar durante 30 minutos.
2. Disolver el bicarbonato de sodio y el manitol en una pequeña porción de agua purificada.
3. Incorporar la solución de bicarbonato y manitol al gel de CMC con agitación suave.
4. Si se utilizan pelets de omeprazol con recubrimiento entérico, triturar ligeramente en mortero sin romper el recubrimiento. Si se utilizan comprimidos, triturar finamente.
5. Incorporar el omeprazol al vehículo con agitación hasta obtener dispersión homogénea.
6. Añadir el saborizante y completar al volumen final con agua purificada.

7. Envasar en frasco de vidrio ámbar con tapa de seguridad. Etiquetar indicando “Agitar antes de usar”.

Fundamentación farmacotécnica:

El omeprazol es una benzimidazol susceptible a degradación en medio ácido, con una vida media de apenas minutos a pH gástrico. Su estabilidad mejora significativamente a pH alcalino (>7.0), donde la degradación es mucho más lenta. El bicarbonato de sodio proporciona un ambiente alcalino ($\text{pH} \approx 8.5-9.0$) que protege el fármaco durante el almacenamiento y parcialmente durante el tránsito gástrico. Esta estrategia de protección alcalina está fundamentada en estudios de estabilidad de extemporáneos que demuestran la viabilidad del enfoque (Belayneh et al., 2021; Palacios Chalacan, 2021).

La carboximetilcelulosa sódica (CMC) es un polímero aniónico que proporciona viscosidad y propiedades tixotrópicas a la suspensión, mejorando la estabilidad física y facilitando la redispersión. La concentración del 1% es suficiente para prevenir la sedimentación rápida sin comprometer la palatabilidad o la velocidad de vertido. El manitol se selecciona como edulcorante no cariogénico, apropiado para uso pediátrico prolongado, y contribuye también a la sensación de frescura en boca (Hosny et al., 2021; Sinko, 2020).

Un aspecto crítico de esta formulación es la manipulación del omeprazol. Los pelets con recubrimiento entérico deben triturarse mínimamente para no comprometer la protección que este recubrimiento proporciona frente al ácido gástrico. Si se utilizan comprimidos sin recubrimiento entérico, la protección dependerá únicamente del bicarbonato de sodio, lo que puede resultar en menor biodisponibilidad. La evidencia indica que las suspensiones extemporáneas de omeprazol con bicarbonato mantienen estabilidad adecuada durante periodos limitados, pero la degradación es progresiva, justificando BUD conservadores (Fadda et al., 2024; WHO, 2016).

Condiciones de almacenamiento y BUD:

Almacenar en refrigeración (2-8°C), protegido de la luz. BUD: 14 días. La evidencia de estabilidad indica que el omeprazol en suspensión alcalina mantiene al menos 90% de su contenido durante 14 días en refrigeración, pero la degradación se acelera significativamente a temperatura ambiente. El contenido de bicarbonato proporciona cierta protección microbiológica por el pH alcalino, pero el BUD está determinado principalmente por la estabilidad química del fármaco. Es esencial agitar antes de cada uso para asegurar uniformidad de dosis (Belayneh et al., 2021; United States Pharmacopeia, 2023).

Soluciones tópicas y colirios

Colirio de ciprofloxacino 0.3% solución oftálmica

Las preparaciones oftálmicas magistrales constituyen un área especializada de la formulación que requiere consideraciones específicas de esterilidad, isotonicidad, pH compatible con la fisiología ocular y ausencia de irritantes. El colirio de ciprofloxacino es una preparación frecuentemente solicitada para el tratamiento de infecciones oculares superficiales, especialmente cuando las presentaciones comerciales no están disponibles o se requieren concentraciones diferentes. Esta formulación representa un modelo de preparación estéril con requisitos estrictos de elaboración y control (Freisz et al., 2024; WHO, 2016).

Composición para 10 mL:

Tabla 8. Composición de colirio de ciprofloxacino 0.3%

Componente	Cantidad	Función
Ciprofloxacino clorhidrato monohidratado	34.8 mg*	Principio activo
Ácido bórico	150 mg	Tamponador, ajuste de tonicidad
Borax (tetraborato de sodio)	20 mg	Tamponador, ajuste de tonicidad
Cloruro de benzalconio	1 mg (0.01%)	Conservante antimicrobiano
Edetato disódico	0.5 mg (0.005%)	Quelante, conservante auxiliar

Componente	Cantidad	Función
Agua para inyección c.s.p.	10 mL	Vehículo estéril
*Equivalente a 30 mg de ciprofloxacino base		

Nota: elaboración propia.

Procedimiento de elaboración (bajo condiciones asépticas):

1. Realizar la preparación en área limpia (cabina de flujo laminar clase A o equivalente) utilizando técnicas asépticas.
2. Esterilizar todos los materiales y equipos por calor seco o autoclave según corresponda.
3. Disolver el ácido bórico y el borax en aproximadamente 8 mL de agua para inyección estéril.
4. Añadir el edetato disódico y el cloruro de benzalconio, agitando hasta disolución completa.
5. Incorporar el ciprofloxacino clorhidrato y agitar hasta disolución total.
6. Verificar el pH (debe estar entre 4.5-5.5). Ajustar si es necesario con solución estéril de ácido bórico o borax.
7. Completar al volumen final con agua para inyección estéril.
8. Filtrar estérilmente a través de filtro de 0.22 μm si la claridad de la solución lo permite.

9. Envasar en frasco estéril para colirio con cuenta-gotas integrado, previamente esterilizado.

Fundamentación farmacotécnica:

El ciprofloxacino es una fluoroquinolona anfótera que presenta mejor solubilidad a pH ligeramente ácido o alcalino, con un mínimo de solubilidad cerca de su punto isoeléctrico ($\text{pH} \approx 7.4$). El sistema tampón ácido bórico-borax proporciona un pH de aproximadamente 5.0, que es óptimo tanto para la solubilidad del fármaco como para la tolerabilidad ocular. Este pH es suficientemente cercano al pH lagrimal (7.4) para minimizar la irritación, mientras mantiene la solubilidad del ciprofloxacino. El sistema bórico-borax también contribuye a la isotonicidad de la preparación (Aulton & Taylor, 2018; European Medicine Agency, 2020).

El cloruro de benzalconio es un conservante cuaternario ampliamente utilizado en preparaciones oftálmicas, con actividad demostrada frente a bacterias grampositivas, gramnegativas y algunos hongos. Su concentración de 0.01% está dentro del rango seguro para uso ocular, aunque debe considerarse que puede causar irritación en pacientes sensibles o con uso prolongado. El edetato disódico potencia la actividad del conservante mediante quelación de cationes divalentes que podrían interferir con su actividad antimicrobiana. La combinación de ambos agentes proporciona un sistema conservante robusto

apropiado para preparaciones multidosis (Jansook et al., 2024; United States Pharmacopeia, 2023).

La utilización de agua para inyección en lugar de agua purificada es mandatoria para preparaciones oftálmicas, asegurando la ausencia de pirógenos y el cumplimiento de los requisitos de pureza microbiológica. La filtración estéril a través de membrana de 0.22 μm proporciona una barrera adicional contra contaminación microbiana, aunque debe verificarse que el filtro no retenga cantidades significativas del fármaco. La esterilidad del producto final debe garantizarse mediante el cumplimiento estricto de las técnicas asépticas durante todo el proceso de elaboración (ISMP, 2022; WHO, 2016).

Condiciones de almacenamiento y BUD:

Almacenar a temperatura ambiente (15-25°C), protegido de la luz. Una vez abierto el frasco: BUD 28 días. La estabilidad del ciprofloxacino en solución es adecuada a pH 5.0; no presenta degradación significativa durante el periodo de validez. El sistema conservante con cloruro de benzalconio y edetato asegura la protección microbiológica durante el uso multidosis. Es esencial instruir al paciente sobre la correcta administración y la importancia de evitar la contaminación del cuentagotas (United States Pharmacopeia, 2023; FDA, 2024).

Nota importante:

Esta preparación requiere infraestructura y capacitación específica para elaboración estéril. Solo debe realizarse en servicios de farmacia con área limpia certificada y personal entrenado en técnicas asépticas. La elaboración de colirios sin las condiciones apropiadas puede comprometer gravemente la seguridad del paciente. En ausencia de estas condiciones, debe preferirse la utilización de preparaciones comerciales disponibles o la derivación a centros especializados (ISMP, 2022; Ministerio de Sanidad España, 2024).

Consideraciones generales para fórmulas líquidas magistrales

Las formulaciones líquidas magistrales presentan características comunes que deben considerarse independientemente del fármaco específico involucrado. Entre estas características destaca la necesidad de evaluar sistemáticamente la estabilidad química y física, el riesgo microbiológico asociado al contenido de agua, la compatibilidad con el envase y la idoneidad de las condiciones de almacenamiento. La documentación de cada preparación debe incluir todos estos elementos, constituyendo el respaldo técnico de la decisión de elaboración y las especificaciones de calidad establecidas (WHO, 2016; Secretan et al., 2025).

La selección del sistema conservante para preparaciones acuosas multidosis debe fundamentarse en el espectro de actividad requerido, la compatibilidad con el fármaco y excipientes, y la seguridad para la vía de administración. Los parabenos, el alcohol bencílico, el cloruro de benzalconio y el benzoato de sodio son opciones frecuentes, cada una con ventajas y limitaciones específicas. La concentración del conservante debe ser suficiente para proporcionar protección microbiológica durante el BUD asignado, pero sin exceder los límites de seguridad establecidos (Jansook et al., 2024; López et al., 2025).

El envasado de las preparaciones líquidas merece especial atención. El material del envase debe ser compatible con la formulación, proporcionando protección contra factores que puedan comprometer la estabilidad (luz, humedad, oxígeno) y permitiendo una dosificación precisa. Los frascos de vidrio ámbar son preferibles para preparaciones fotosensibles; los frascos de plástico deben evaluarse para posibles interacciones por adsorción o lixiviación. El sistema de cierre debe asegurar la hermeticidad y, cuando corresponda, incluir mecanismos de seguridad para evitar la contaminación durante el uso (Bello et al., 2024; FDA, 2025).

Finalmente, las instrucciones al paciente constituyen un componente esencial de la dispensación de fórmulas magistrales líquidas. El paciente o cuidador debe recibir

información clara sobre la correcta administración, las condiciones de almacenamiento, el periodo de validez, los signos de deterioro que deben alertar sobre la conveniencia de descartar el producto, y las medidas a tomar en caso de olvido de dosis o sobredosis accidental. Esta información debe documentarse en el etiquetado del producto y complementarse con consejo farmacéutico verbal cuando las circunstancias lo permitan (Espáriz de la Cruz, 2025; Hauber et al., 2024).

Fórmulas magistrales sólidas

Las fórmulas magistrales sólidas constituyen una categoría fundamental dentro de la práctica farmacéutica magistral, comprendiendo principalmente cápsulas duras, cápsulas blandas y polvos dosificados. Estas formas farmacéuticas presentan ventajas significativas en términos de estabilidad, exactitud de dosificación, facilidad de transporte y almacenamiento, y aceptabilidad por parte del paciente. Sin embargo, su elaboración introduce desafíos específicos relacionados con la uniformidad de contenido, las propiedades de flujo de los polvos, la compatibilidad fármaco-excipiente en estado sólido y la reproducibilidad del proceso de encapsulado (Aulton & Taylor, 2018; Allen et al., 2014).

La relevancia clínica de las formas sólidas magistrales se fundamenta en múltiples escenarios terapéuticos:

la preparación de dosis personalizadas para poblaciones pediátricas que requieren cantidades inferiores a las disponibles comercialmente, la elaboración de alternativas para pacientes con alergias o intolerancias a excipientes específicos de productos industriales, la preparación de combinaciones no disponibles en el mercado, y la respuesta a situaciones de desabastecimiento. El desarrollo de estas formulaciones requiere la aplicación rigurosa de los principios farmacotécnicos establecidos en los capítulos precedentes, con particular énfasis en el control de la uniformidad de contenido y la documentación completa del proceso (Fadda et al., 2024; WHO, 2016).

Cápsulas duras de liberación inmediata

Cápsulas de hidroclorotiazida 12.5 mg para uso pediátrico

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico ampliamente utilizado en pediatría para el tratamiento de la hipertensión arterial y el edema de diversas etiologías. La dosis pediátrica típica (1-2 mg/kg/día) resulta en cantidades frecuentemente inferiores a las presentaciones comerciales estándar de 25 y 50 mg, justificando la elaboración de cápsulas con dosis intermedias o reducidas. Esta formulación representa un modelo de cápsula con dosis intermedia que ilustra los principios de dilución geomé-

trica, control de uniformidad y selección de excipientes apropiados para microdosificación (Allen, 2017; Patil et al., 2025).

Composición por cápsula (tamaño 3):

Tabla 9. Composición de cápsulas de hidroclorotiazida 12.5 mg

Componente	Cantidad	Función
Hidroclorotiazida	12.5 mg	Principio activo
Lactosa monohidrato	180 mg	Diluyente, agente de volumen
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	30 mg	Diluyente, agente de flujo
Estearato de magnesio	2.5 mg (1%)	Lubricante
Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	1.25 mg (0.5%)	Agente deslizante
Peso total por cápsula	≈ 226 mg	—

Nota: elaboración propia.

Procedimiento de elaboración (para 100 cápsulas):

1. Calcular las cantidades totales necesarias: hidroclorotiazida 1.25 g, lactosa 18.0 g, celulosa microcristalina 3.0 g, estearato de magnesio 0.25 g, sílice coloidal 0.125 g.
2. Pesar cada componente con precisión analítica, documentando los valores en el registro de elaboración.

3. Aplicar técnica de dilución geométrica: mezclar la hidroclorotiazida con igual cantidad de lactosa en mortero, triturando suavemente durante 2 minutos.
4. Añadir una segunda porción de lactosa igual a la mezcla anterior, continuar mezclando. Repetir este proceso hasta incorporar toda la lactosa.
5. Incorporar la celulosa microcristalina y mezclar homogéneamente.
6. Añadir el sílice coloidal, mezclar durante 1 minuto.
7. Finalmente, incorporar el estearato de magnesio y mezclar brevemente (30 segundos) para evitar sobrelubricación.
8. Encapsular en cápsulas tamaño 3 utilizando equipo manual o semiautomático calibrado.
9. Verificar el peso de 10 cápsulas individuales. Calcular peso promedio y desviación estándar.
10. Limpiar exterior de cápsulas si es necesario y envasar en frasco apropiado.

Fundamentación farmacotécnica:

La hidroclorotiazida representa aproximadamente el 5.5% del peso total de la cápsula, lo que requiere técnicas de mezcla que aseguren uniformidad de contenido. La dilución geométrica es el método estándar para lograr distribución homogénea del fármaco en la mezcla, especialmente importante cuando la proporción de principio activo es baja. Este método secuencial de incorporación de diluyente garantiza que cada porción de la mezcla final contenga la cantidad correcta de fármaco, minimizando el riesgo de segregación durante el proceso de encapsulado (Frey et al., 2023; Jaspers et al., 2024).

La selección de lactosa monohidrato como diluyente principal se fundamenta en su excelente compatibilidad con la hidroclorotiazida, su buen perfil de flujo, su amplia disponibilidad y su seguridad para administración oral. La lactosa presenta solubilidad adecuada para permitir la liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal, y su sabor ligeramente dulce mejora la aceptabilidad. Sin embargo, debe considerarse la posibilidad de intolerancia a lactosa en algunos pacientes; en tales casos, puede sustituirse por manitol o celulosa microcristalina como diluyente principal (Allen, 2017; Lara Garcia et al., 2025).

La celulosa microcristalina PH102 se incorpora para mejorar las propiedades de flujo y compresibilidad de la mezcla. Este grado particular tiene un tamaño de partícu-

la y forma que favorece el flujo hacia las cápsulas durante el llenado, reduciendo la variabilidad de peso entre unidades. El estearato de magnesio, utilizado al 1%, proporciona lubricación necesaria para prevenir la adherencia del polvo a las paredes del equipo de encapsulado. La adición de sílice coloidal anhidra mejora el deslizamiento de las partículas y actúa como agente glidante, especialmente útil cuando las propiedades de flujo del fármaco son subóptimas (Khan, 2015; Makkad et al., 2025).

Controles de calidad:

Los controles de calidad para esta preparación incluyen: verificación del peso promedio (debe estar dentro de $\pm 10\%$ del peso teórico para cápsulas de menos de 300 mg), uniformidad de masa (verificar que no más de 2 cápsulas difieran en más de 10% del peso promedio y ninguna difiera en más de 20%), inspección visual de integridad de cápsulas, y verificación de la ausencia de polvo en el exterior. Cuando las condiciones lo permitan, debe realizarse análisis de contenido mediante HPLC o espectrofotometría UV para confirmar la uniformidad de contenido según los criterios farmacopeicos (United States Pharmacopeia, 2023; European Pharmacopoeia, 2022).

Condiciones de almacenamiento y BUD:

Almacenar a temperatura ambiente (15-25°C), en lugar seco, protegido de la luz. BUD: 6 meses. La hidroclorotiazida es estable en forma sólida; no presenta de-

gradación significativa en condiciones normales de almacenamiento. El envase debe proteger de la humedad para evitar hidrólisis y de la luz para prevenir fotodegradación. La ausencia de agua en la formulación minimiza el riesgo microbiológico, permitiendo un BUD más prolongado que las formas líquidas correspondientes (International Council for Harmonisation, 2025; WHO, 2016).

Cápsulas de propranolol 2 mg para lactantes (microdosificación)

La preparación de cápsulas con dosis muy bajas de principio activo, comúnmente denominadas microdosificaciones, presenta desafíos farmacotécnicos significativos relacionados con la uniformidad de contenido. Cuando el fármaco representa menos del 5% del peso total de la cápsula, se requieren estrategias especiales de formulación, incluyendo la preparación de trituras o mezclas previas que incrementen la proporción de fármaco en el material a dosificar. Esta formulación ilustra el abordaje de microdosificación utilizando técnica de trituración previa (Allen et al., 2014; Frey et al., 2023).

Composición por cápsula (tamaño 4):

Tabla 10. Composición de cápsulas de propranolol 2 mg (microdosificación)

Componente	Cantidad	Función
Propranolol clorhidrato	2 mg	Principio activo
Tritura de propranolol 1:10*	20 mg	Mezcla pre-diluida (vehículo)
Manitol	70 mg	Diluyente, edulcorante
Estearato de magnesio	1 mg (1%)	Lubricante
Peso total por cápsula	≈ 91 mg	—
*Tritura 1:10 = 1 parte de propranolol + 9 partes de manitol		

Nota: elaboración propia.

Preparación de la tritura 1:10 (para 100 cápsulas):

1. Pesar 200 mg de propranolol clorhidrato.
2. Pesar 1.8 g de manitol.
3. Mezclar ambos componentes en mortero mediante dilución geométrica hasta obtener mezcla homogénea.
4. Esta tritura contiene 10% p/p de propranolol (100 mg propranolol/g de tritura).

Elaboración de cápsulas (para 100 cápsulas):

1. Pesar 2.0 g de la tritura de propranolol 1:10 (contiene 200 mg de propranolol).

2. Pesar 7.0 g de manitol y 0.1 g de estearato de magnesio.
3. Mezclar la tritura con el manitol mediante dilución geométrica.
4. Añadir el estearato de magnesio y mezclar brevemente.
5. Encapsular en cápsulas tamaño 4.
6. Controlar peso individual de 10 cápsulas como mínimo.

Fundamentación farmacotécnica:

En esta formulación, el propranolol representa solo el 2.2% del peso total de la cápsula, situándose claramente en el rango de microdosificación. La preparación directa de una mezcla con tan baja proporción de fármaco conllevaría un alto riesgo de falta de uniformidad. La estrategia de trituration previa 1:10 incrementa la proporción del componente activo en el material dosificado al 10%, facilitando enormemente la obtención de una distribución uniforme. Esta técnica está ampliamente documentada como el estándar de oro para microdosificaciones en farmacia magistral (Frey et al., 2023; Allen et al., 2014).

La selección del manitol como diluyente, en lugar de lactosa, se fundamenta en consideraciones específicas para la población pediátrica. El manitol es un polialcohol no cariogénico, con sabor dulce agradable y excelente to-

lerabilidad. Además, su baja higroscopicidad favorece la estabilidad de la preparación. Para lactantes que reciben el contenido de la cápsula mezclado con alimento o líquido, el manitol proporciona mejor palatabilidad que otros diluyentes. El uso de cápsulas tamaño 4, más pequeñas que las estándar, facilita la administración a población pediátrica cuando se abre la cápsula para mezclar el contenido (Patil et al., 2025; Hauber et al., 2024).

El control de uniformidad de contenido adquiere especial relevancia en microdosificaciones. El peso individual de las cápsulas, aunque indicativo de la consistencia del proceso de llenado, no garantiza uniformidad de contenido del fármaco. Cuando sea posible, debe realizarse análisis de contenido de múltiples unidades individuales para verificar el cumplimiento de los criterios farmacopeicos (85-115% del contenido declarado, con RSD < 6%). La documentación del proceso debe incluir el registro detallado de la preparación de la tritura y las verificaciones realizadas (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Condiciones de almacenamiento y BUD:

Almacenar a temperatura ambiente (15-25°C), protegido de la humedad y la luz. BUD: 6 meses. El propranolol es estable en estado sólido; la trituration con manitol no introduce factores de inestabilidad adicionales. El contenido de las cápsulas puede administrarse mezclado con

pequeño volumen de alimento o líquido, garantizando el consumo completo de la dosis. Instruir a los padres/cuidadores sobre la correcta manipulación y administración (Dubois et al., 2025).

Cápsulas elaboradas a partir de formas comerciales

Cápsulas de enalapril 2.5 mg desde comprimidos comerciales

La elaboración de cápsulas a partir de comprimidos comerciales triturados constituye una práctica frecuente en farmacia magistral, especialmente para adaptar dosis a poblaciones pediátricas o geriátricas. Esta práctica, aunque común, introduce variables específicas que deben considerarse: la presencia de excipientes del producto original, los posibles cambios en la biodisponibilidad por modificación de la forma farmacéutica, y la incertidumbre sobre la estabilidad del fármaco en su nueva presentación. El enalapril, inhibidor de la ECA utilizado en hipertensión pediátrica, ilustra el abordaje de esta situación (Belayneh et al., 2021; Fadda et al., 2024).

Composición por cápsula (tamaño 3):

Tabla 11. Composición de cápsulas de enalapril 2.5 mg

Componente	Cantidad	Función
Enalapril maleato (desde comprimido 10 mg)	2.5 mg*	Principio activo
Polvo de comprimido triturado	¼ comprimido	Fuente de API y excipientes
Lactosa o manitol	c.s.	Diluyente de ajuste
Estearato de magnesio	1-2%	Lubricante
*Equivalente a ¼ del contenido de un comprimido de 10 mg		

Nota: elaboración propia.

Procedimiento de elaboración (para 20 cápsulas):

1. Triturar 5 comprimidos de enalapril 10 mg en mortero hasta polvo fino.
2. Tamizar el polvo obtenido (tamiz número 40 si está disponible).
3. Pesar la totalidad del polvo obtenido y calcular la cantidad correspondiente a ¼ de comprimido por cápsula.
4. Dividir el polvo en 20 porciones aproximadamente iguales, o mezclar con diluyente y aplicar dilución geométrica.

5. Encapsular en cápsulas tamaño 3.
6. Verificar pesos individuales y documentar.

Fundamentación farmacotécnica y consideraciones críticas:

La elaboración de cápsulas a partir de comprimidos comerciales presenta limitaciones inherentes que deben reconocerse explícitamente. Los comprimidos contienen excipientes (diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes) que pasan a formar parte de la nueva formulación, sin control sobre su proporción. La trituration puede alterar las propiedades originales del producto, especialmente si se trata de formas de liberación modificada que no deben triturarse. En el caso del enalapril, los comprimidos convencionales de liberación inmediata son apropiados para trituration, pero la práctica no debe extrapolarse a otras presentaciones sin evaluación específica (Belayneh et al., 2021; Palacios Chalacan, 2021).

La uniformidad de contenido representa el principal desafío en estas preparaciones. La división de comprimidos o el reparto de polvo triturado conlleva inherente variabilidad. La trituration de múltiples comprimidos y su posterior mezcla y redistribución mejora la uniformidad respecto a la división directa de comprimidos individuales, pero no elimina completamente la variabilidad. La documentación debe advertir sobre estas limitaciones y,

idealmente, cuantificar la variabilidad esperada basándose en el tamaño del lote elaborado y el método de división empleado (Espáriz de la Cruz, 2025; WHO, 2016).

El enalapril maleato es susceptible a degradación por hidrólisis, especialmente en presencia de humedad y a temperaturas elevadas. La forma maleato puede convertirse a enalaprilato (metabolito activo) y diceto-piperazina (producto de degradación inactivo). La trituration del comprimido aumenta la superficie expuesta, potencialmente acelerando la degradación. Por ello, el BUD para estas preparaciones debe ser conservador, y las condiciones de almacenamiento deben proteger de la humedad. La evidencia sugiere estabilidad aceptable durante 30-60 días en condiciones apropiadas, pero los datos específicos dependen del producto comercial utilizado como fuente (Belayneh et al., 2021).

Condiciones de almacenamiento y BUD:

Almacenar a temperatura ambiente (15-25°C), en lugar seco, protegido de la luz y la humedad. BUD: 30 días (conservador, basado en ausencia de datos específicos de estabilidad para la preparación particular). Este BUD más corto que el de preparaciones con materia prima directa refleja las incertidumbres adicionales introducidas por la manipulación del comprimido comercial. Instrucciones al paciente: administrar con o sin alimentos, evitar la exposición a calor o humedad excesiva, descartar si se obser-

van cambios de coloración o consistencia (United States Pharmacopeia, 2023).

Polvos dosificados y granulados

Polvo dosificado de acetilcisteína 100 mg sobres para reconstitución

Los polvos dosificados para reconstitución representan una alternativa a las cápsulas, particularmente útil cuando se requiere flexibilidad en la administración o cuando el paciente tiene dificultades para deglutir formas sólidas. La acetilcisteína, mucolítico utilizado en patologías respiratorias, ilustra una formulación en sobres que puede administrarse directamente o dispersarse en líquido. Esta forma de presentación también permite ajustes de dosis más flexibles que las cápsulas preformadas (Aulton & Taylor, 2018; Allen et al., 2014).

Composición por sobre:

Tabla 12. Composición de polvo dosificado de acetilcisteína 100 mg

Componente	Cantidad	Función
N-Acetilcisteína	100 mg	Principio activo
Manitol	500 mg	Diluyente, edulcorante
Saborizante naranja o limón	20 mg	Saborizante

Componente	Cantidad	Función
Sacarina sódica	10 mg	Edulcorante intenso
Peso total por sobre	≈ 630 mg	—

Nota: elaboración propia.

Procedimiento de elaboración (para 50 sobres):

1. Calcular cantidades totales: N-acetilcisteína 5 g, manitol 25 g, saborizante 1 g, sacarina 0.5 g.
2. Pesar cada componente y mezclar mediante dilución geométrica en mortero o mezclador apropiado.
3. Verificar homogeneidad de la mezcla (muestrear 3 porciones y analizar contenido si es posible).
4. Dosing: pesar 630 mg de mezcla por sobre con precisión apropiada.
5. Envasar en sobres de papel-aluminio o papel encerado, sellar herméticamente.
6. Etiquetar con instrucciones de reconstitución y administración.

Fundamentación farmacotécnica:

La N-acetilcisteína es una molécula con grupos tiol que le confieren un olor característico a azufre, que puede

resultar desagradable para el paciente. La formulación en polvo para reconstitución permite diluir este olor mediante la dispersión en líquido antes de la administración, mejorando la aceptabilidad. El manitol, además de funcionar como diluyente, proporciona un sabor dulce y sensación de frescura que contribuye a enmascarar el sabor de la acetilcisteína. La selección de saborizantes cítricos (naranja o limón) complementa el enmascaramiento organoléptico (Aulton & Taylor, 2018; Allen, 2017).

La estabilidad de la acetilcisteína en forma sólida es adecuada cuando se protege de la humedad y el oxígeno. El grupo tiol es susceptible a oxidación, formando disulfuros que reducen la actividad farmacológica. El envasado en sobres individuales de material barrera (papel-aluminio laminado) proporciona protección adecuada. Cada sobre representa una dosis unitaria, evitando la necesidad de dosificación posterior por parte del paciente y reduciendo el riesgo de exposición del producto restante a factores de degradación (Gabrič et al., 2022; International Council for Harmonisation, 2025).

La administración del contenido del sobre dispersado en agua, jugo o alimento permite flexibilidad en pacientes con dificultades de deglución o niños pequeños. Las instrucciones deben indicar que el preparado debe consumirse inmediatamente después de la reconstitución para evitar degradación del fármaco en solución. La ausencia

de conservantes en la formulación sólida elimina riesgos de sensibilización, pero implica que una vez reconstituido, el producto debe utilizarse de inmediato (WHO, 2016; United States Pharmacopeia, 2023).

Condiciones de almacenamiento y BUD:

Almacenar a temperatura ambiente (15-25°C), en lugar seco, protegido de la luz. Mantener en el envase original bien cerrado. BUD: 6 meses para los sobres sin abrir. Una vez reconstituido, consumir inmediatamente (no almacenar la solución). La protección de la humedad es esencial; los sobres deben sellarse inmediatamente después de su elaboración y verificarse la integridad del sellado. Instrucciones al paciente: dispersar el contenido de un sobre en 30-50 mL de agua, jugo o alimento; agitar hasta disolución completa; administrar inmediatamente (WHO, 2016).

Consideraciones generales para fórmulas sólidas magistrales

Las formulaciones sólidas magistrales comparten principios de elaboración y control que trascienden el fármaco específico involucrado. La uniformidad de contenido constituye el atributo crítico de calidad predominante, especialmente en preparaciones con bajo contenido de principio activo. Las técnicas de dilución geométrica, la

preparación de trituras y el control riguroso del proceso de mezcla son fundamentales para asegurar que cada unidad de dosis contenga la cantidad declarada del fármaco. La documentación debe reflejar detalladamente el procedimiento seguido, las verificaciones realizadas y cualquier observación relevante (Frey et al., 2023; Jaspers et al., 2024).

Las propiedades de flujo del polvo a encapsular influyen directamente en la reproducibilidad del proceso y la uniformidad de peso de las unidades. Excipientes como la celulosa microcristalina, la lactosa y el manitol en grados apropiados (PH102, Spray-dried) proporcionan características de flujo adecuadas. La incorporación de lubricantes (estearato de magnesio) y glidantes (sílice coloidal) en proporciones correctas mejora el comportamiento durante el encapsulado. Es crítico evitar la sobre-lubricación, que puede retardar la disolución y afectar la biodisponibilidad (Khan, 2015; Makkad et al., 2025).

La compatibilidad fármaco-excipiente en estado sólido requiere evaluación específica. Aunque las interacciones en estado sólido son generalmente menos frecuentes que en sistemas líquidos, pueden ocurrir incompatibilidades fisicoquímicas, especialmente con excipientes higroscópicos que pueden crear microambientes húmedos favoreciendo la degradación. La selección de excipientes debe basarse en la evidencia de compatibilidad, la fun-

cionalidad requerida y la seguridad para la población destinataria. La maizina (almidón de maíz) y la lactosa son excipientes tradicionales ampliamente compatibles; alternativas como celulosas derivadas y manitol ofrecen opciones adicionales (Niguram et al., 2020; Omari et al., 2021).

El envasado de las formas sólidas debe considerar la estabilidad del fármaco frente a factores ambientales. El vidrio ámbar proporciona excelente barrera contra luz y humedad; los plásticos de alta barrera (PVC/PVDC, PET) ofrecen alternativas prácticas. Para preparaciones sensibles a la humedad, pueden incluirse desecantes en el envase. El cierre debe asegurar la hermeticidad y, en caso de preparaciones pediátricas, incluir sistemas de seguridad para evitar la apertura por niños. La etiqueta debe incluir toda la información requerida: identificación del preparado, composición, dosis, vía de administración, condiciones de conservación, BUD, y las advertencias pertinentes (FDA, 2025; Bello et al., 2024).

Finalmente, la elaboración de cápsulas a partir de comprimidos comerciales, aunque práctica extendida, debe documentarse con sus limitaciones explícitas. La variabilidad inherente a la manipulación de formas comerciales, la incertidumbre sobre los excipientes presentes, y las posibles alteraciones en la biodisponibilidad deben considerarse en la evaluación riesgo-beneficio. Cuando

existan alternativas mejores (materias primas de calidad, presentaciones comerciales apropiadas), estas deben preferirse. La farmacia magistral debe mantener su rol de complemento y no de sustituto de las preparaciones industriales de calidad garantizada (Belayneh et al., 2021; Espáriz de la Cruz, 2025).

Fórmulas magistrales semisólidas

Las fórmulas magistrales semisólidas constituyen una categoría terapéutica de gran relevancia en la práctica farmacéutica, comprendiendo preparaciones tópicas destinadas a la aplicación cutánea, mucosas o cavidades corporales específicas. Esta categoría incluye cremas, ungüentos, geles, pastas y emulsiones, cada una con características fisicoquímicas distintivas que determinan su aplicación clínica, perfil de liberación del fármaco y compatibilidad con diferentes tipos de piel y condiciones dermatológicas. La elaboración de estas formas farmacéuticas requiere un dominio técnico específico que incluye la comprensión de los sistemas dispersos, las técnicas de emulsificación, la incorporación de principios activos en diferentes fases y los criterios de estabilidad física y microbiológica (Aulton & Taylor, 2018; Allen et al., 2014).

La importancia clínica de las preparaciones semisólidas magistrales radica en su capacidad para proporcionar

tratamientos individualizados que no están disponibles comercialmente, incluyendo concentraciones específicas de fármacos tópicos, combinaciones de principios activos, formulaciones hipoalergénicas para pacientes sensibles, y preparaciones adaptadas a condiciones dermatológicas particulares. El diseño de estas formulaciones debe considerar no solo la compatibilidad fármaco-excipientes, sino también las propiedades reológicas que determinan la facilidad de aplicación y extensión sobre la piel, la capacidad de oclusión, la liberación del principio activo y la estabilidad física durante el período de uso previsto (Lodén, 2021; Baki & Alexander, 2015).

Cremas emulsionadas

Las cremas son sistemas semisólidos constituidos por dos fases inmiscibles (acuosa y oleosa) estabilizadas mediante agentes emulsionantes. Dependiendo de la fase continua predominante, se clasifican en cremas oil-in-water (O/W), donde la fase acuosa es continua y la oleosa dispersa, y cremas water-in-oil (W/O), donde la fase oleosa es continua. Esta diferencia fundamental determina las propiedades de la crema: las O/W son de fácil aplicación, se extienden bien, tienen sensación fresca y son fácilmente eliminables con agua, mientras que las W/O son más oclusivas, proporcionan mayor hidratación y permanecen más tiempo sobre la piel. La selección del tipo de emul-

sión debe basarse en la naturaleza del fármaco, la condición a tratar, el tipo de piel del paciente y las preferencias de uso (Shah & Patel, 2015; Sahoo et al., 2023).

Crema de hidrocortisona 1% O/W para dermatitis

La hidrocortisona tópica es un corticoesteroide de baja potencia indicado para el tratamiento de condiciones dermatológicas inflamatorias leves a moderadas, incluyendo dermatitis, eczemas y reacciones alérgicas cutáneas. Esta formulación en crema O/W es apropiada para áreas húmedas del cuerpo, lesiones exudativas y cuando se requiere fácil aplicación y remoción. La concentración del 1% es la máxima permitida para venta libre en muchos países, aunque en formulación magistral pueden prepararse concentraciones superiores bajo prescripción médica especializada (Wolverton, 2022; Del Rosso & Kircik, 2023).

Composición para 100 g de crema:

Tabla 13. Composición de crema de hidrocortisona 1% O/W

Componente	Cantidad	Función
Fase oleosa		
Hidrocortisona acetato	1.0 g	Principio activo (antiinflamatorio)
Alcohol estearílico	6.0 g	Emulsionante, espesante

Componente	Cantidad	Función
Alcohol cetílico	3.0 g	Co-emulsionante, emoliente
Vaselina blanca líquida (parafina líquida)	8.0 g	Fase oleosa, emoliente
Fase acuosa		
Agua purificada	72.5 g	Vehículo, fase continua
Glicerina	5.0 g	Humectante
Laurilsulfato de sodio	1.0 g	Emulsionante aniónico
Conservantes		
Metilparabeno	0.18 g	Conservante antimicrobiano
Propilparabeno	0.02 g	Conservante antimicrobiano
Ácido cítrico	c.s.p. pH 5.5	Ajuste de pH

Nota: elaboración propia.

Procedimiento de elaboración:

1. Disolver los parabenos en la fase acuosa caliente (70-75°C) con agitación continua.
2. Añadir la glicerina y el laurilsulfato de sodio a la fase acuosa, mantener la temperatura.
3. En recipiente separado, fundir los componentes de la fase oleosa (alcohol estearílico, alcohol cetílico, parafina líquida) a 70-75°C.
4. Dispersar la hidrocortisona en la fase oleosa fundida con agitación suave hasta obtener dispersión homogénea.

5. Verter la fase acuosa sobre la fase oleosa (o viceversa) manteniendo ambas a la misma temperatura (70-75°C).
6. Homogeneizar con agitador mecánico a velocidad media-alta durante 3-5 minutos.
7. Continuar el enfriamiento con agitación suave y continua hasta alcanzar temperatura ambiente.
8. Ajustar el pH a 5.5 con solución de ácido cítrico al 10%.
9. Envasar en contenedor apropiado, etiquetar y almacenar.

Fundamentación farmacotécnica:

La hidrocortisona acetato es prácticamente insoluble en agua, por lo que se incorpora en la fase oleosa de la emulsión. Su dispersión homogénea en la fase grasa fundida antes de la emulsificación garantiza una distribución uniforme del principio activo en el producto final. La selección de hidrocortisona acetato en lugar de hidrocortisona base se fundamenta en su mayor estabilidad química en formulaciones tópicas y su conversión in vivo a la forma activa. El sistema emulsionante formado por alcohol estearílico, alcohol cetílico y laurilsulfato de sodio proporciona una emulsión O/W estable con adecuado perfil cosmético (Rowe et al., 2012; Sheskey et al., 2017).

El sistema de alcohol estearílico/alcohol cetílico actúa como emulsionante secundario y espesante de la fase oleosa, mejorando la estabilidad de la emulsión y proporcionando las características reológicas deseadas. El laurilsulfato de sodio, como tensioactivo aniónico, reduce la tensión interfacial y estabiliza la emulsión O/W. La combinación de estos componentes genera un sistema emulsionante robusto que resiste los cambios de temperatura y las condiciones de almacenamiento. El pH final de 5.5 es compatible con el pH fisiológico de la piel y optimiza tanto la estabilidad de la hidrocortisona como la actividad del sistema conservante (Baki & Alexander, 2015; Allen, 2017).

El sistema conservante con metilparabeno y propilparabeno proporciona cobertura antimicrobiana de amplio espectro, necesaria dado el alto contenido de agua de la formulación. La combinación de parabenos presenta efecto sinérgico contra bacterias y hongos, respectivamente. La glicerina actúa como humectante, atrayendo y reteniendo agua en la piel, además de contribuir a la estabilidad física de la crema. La técnica de emulsificación en caliente seguida de enfriamiento con agitación continua es esencial para obtener una emulsión estable con tamaño de partícula uniforme y textura suave (Sahoo et al., 2023; European Pharmacopoeia, 2022).

Condiciones de almacenamiento y BUD:

Almacenar a temperatura inferior a 25°C, protegido de la luz y en recipiente herméticamente cerrado. BUD: 3 meses. El BUD para cremas O/W con conservantes se establece considerando el riesgo de contaminación microbiana durante el uso, la estabilidad física de la emulsión y la estabilidad química del fármaco. Debe instruirse al paciente sobre la importancia de mantener el envase bien cerrado y evitar la contaminación durante la aplicación. La crema no debe aplicarse sobre piel lesionada o con heridas abiertas sin indicación médica específica (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Crema de urea 10% W/O para xerosis cutánea

La urea es un agente queratolítico y humectante ampliamente utilizado en dermatología para el tratamiento de la xerosis (sequedad cutánea), ictiosis, hiperqueratosis y otras condiciones relacionadas con la alteración de la barrera cutánea. A concentraciones del 10%, actúa principalmente como humectante, aumentando el contenido de agua en el estrato córneo y mejorando la función de barrera. La formulación en crema W/O proporciona efecto oclusivo que potencia la hidratación cutánea, siendo especialmente beneficiosa para pieles muy secas y en climas fríos o secos (Lodén, 2021; Swanson et al., 2023).

Composición para 100 g de crema:

Tabla 14. Composición de crema de urea 10% W/O

Componente	Cantidad	Función
Fase oleosa (continua)		
Vaselina blanca	25.0 g	Base oleosa, oclusivo
Lanolina anhidra	10.0 g	Emulsionante W/O, emoliente
Alcohol cetílico	5.0 g	Co-emulsionante, espesante
Aceite mineral ligero	10.0 g	Emoliente, fase oleosa
Fase acuosa (interna)		
Urea	10.0 g	Principio activo (humectante)
Agua purificada	38.7 g	Fase acuosa interna
Sorbitol 70%	1.0 g	Humectante
Conservantes		
Metilparabeno	0.18 g	Conservante
Propilparabeno	0.02 g	Conservante
BHT (butilhidroxitolueno)	0.01 g	Antioxidante

Nota: elaboración propia.

Procedimiento de elaboración:

1. Disolver la urea en el agua purificada calentada a 70°C. Añadir el sorbitol y los parabenos. Reservar la fase acuosa a 70°C.
2. En recipiente separado, fundir la vaselina, lanolina, alcohol cetílico y aceite mineral a 70°C.

3. Añadir el BHT a la fase oleosa y mezclar hasta disolver.
4. Añadir la fase acuosa a la fase oleosa lentamente con agitación mecánica continua.
5. Homogeneizar vigorosamente durante 5-7 minutos mientras se mantiene la temperatura.
6. Continuar la agitación durante el enfriamiento hasta temperatura ambiente.
7. Envasar en contenedor hermético opaco.

Fundamentación farmacotécnica:

La urea es altamente hidrosoluble, por lo que se incorpora en la fase acuosa interna de la emulsión W/O. Esta ubicación es termodinámicamente favorable y garantiza su biodisponibilidad en la piel tras la aplicación. La selección de una emulsión W/O se fundamenta en las características de la urea como humectante: su mecanismo de acción implica la atracción y retención de agua en el estrato córneo, efecto que se ve potenciado por la naturaleza oclusiva de la fase oleosa continua, que actúa como barrera reduciendo la pérdida transepidérmica de agua (Pavicic et al., 2019; Lodén, 2021).

La lanolina anhidra actúa como emulsionante W/O natural, capaz de absorber hasta el doble de su peso en agua y formar emulsiones estables. Su estructura quími-

ca, rica en ésteres de colesterol y ácidos grasos, le confiere propiedades emolientes y emulsionantes únicas. La combinación con alcohol cetílico refuerza la estabilidad de la emulsión y proporciona la consistencia semisólida deseada. La vaselina y el aceite mineral forman la matriz oleosa continua, creando una barrera oclusiva que retiene la humedad en la piel. El BHT se añade como antioxidante para proteger los componentes lipídicos de la oxidación (Sheskey et al., 2017; Baki & Alexander, 2015).

La concentración del 10% de urea es óptima para el tratamiento de xerosis sin causar irritación significativa. A concentraciones superiores (20-40%), la urea desarrolla propiedades queratolíticas más pronunciadas, siendo útiles para hiperqueratosis, pero pueden causar irritación en pieles sensibles. El pH final de la formulación debe mantenerse en rango ligeramente ácido (5.0-6.0) para preservar la estabilidad de la urea y la compatibilidad con la piel. La urea puede hidrolizarse a amoníaco y dióxido de carbono en condiciones de pH alcalino y temperatura elevada, por lo que el control del pH es crítico durante el proceso de elaboración y almacenamiento (Swanson et al., 2023; Allen, 2017).

Condiciones de almacenamiento y BUD:

Almacenar a temperatura inferior a 25°C, protegido de la luz y en recipiente hermético. BUD: 3 meses. La urea puede cristalizar si la temperatura desciende significati-

vamente o si la formulación pierde agua. Debe verificarse la ausencia de cristales antes de la dispensación. El envase debe proteger de la humedad ambiente para evitar cambios en la consistencia. Se recomienda envasar en tubos o frascos de boca ancha que faciliten la aplicación y minimicen la contaminación durante el uso (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Ungüentos

Los ungüentos son preparaciones semisólidas constituidas por una sola fase, generalmente lipofílica, en la cual puede estar disuelto o dispersado el principio activo. A diferencia de las cremas, los ungüentos no contienen agua en su composición, lo que les confiere mayor estabilidad microbiológica y química para fármacos hidrolíticamente lábiles. Su naturaleza oclusiva favorece la hidratación del estrato córneo al reducir la pérdida transepidérmica de agua, siendo especialmente útiles para condiciones cutáneas que requieren máxima emoliencia y protección. La selección del tipo de base para ungüento depende de las características del fármaco, la naturaleza de la lesión cutánea y el objetivo terapéutico perseguido (Aulton & Taylor, 2018; Allen et al., 2014).

Ungüento de ketoconazol 2% para dermatitis seborreica

El ketoconazol es un agente antifúngico imidazólico efectivo contra dermatofitos y levaduras, particularmente *Malassezia* spp., que juega un papel central en la patogénesis de la dermatitis seborreica. La formulación en ungüento proporciona contacto prolongado del fármaco con la piel afectada, alta concentración local y efecto emoliente beneficiosa para las zonas descamativas. Esta preparación es especialmente útil cuando las presentaciones comerciales no están disponibles o cuando se requiere una formulación sin conservantes para pacientes sensibles (Gupta et al., 2020; Borda & Wikramanayake, 2015).

Composición para 100 g de ungüento:

Tabla 15. Composición de ungüento de ketoconazol 2%

Componente	Cantidad	Función
Ketoconazol	2.0 g	Principio activo (antifúngico)
Vaselina blanca	80.0 g	Base oleaginoso, oclusivo
Lanolina anhidra	10.0 g	Emoliente, mejora adherencia
Aceite mineral ligero	7.9 g	Plasticizante, mejora extensibilidad
Butilhidroxitolueno (BHT)	0.1 g	Antioxidante

Nota: elaboración propia.

Procedimiento de elaboración:

1. Pesar la vaselina blanca y la lanolina, fundir a temperatura de 60-65°C en baño María.
2. Añadir el aceite mineral y el BHT, mezclar hasta homogeneizar.
3. Retirar del calor y dejar enfriar ligeramente hasta que la mezcla comience a espesar (aprox. 40-45°C).
4. Incorporar el ketoconazol en pequeñas porciones, triturando vigorosamente con espátula o mortero hasta obtener dispersión homogénea.
5. Continuar el mezclado durante el enfriamiento hasta obtener un ungüento suave y homogéneo.
6. Envasar en contenedor hermético opaco.

Fundamentación farmacotécnica:

El ketoconazol es prácticamente insoluble en agua y escasamente soluble en la mayoría de disolventes orgánicos, por lo que se incorpora como dispersión sólida en la base oleaginosa. La reducción del tamaño de partícula del fármaco es crucial para garantizar una distribución uniforme, una liberación adecuada y evitar sensación arenosa durante la aplicación. La incorporación en la base semisólida a temperatura moderada (40-45°C) facilita la

dispersión sin comprometer la estabilidad del fármaco, mientras que el triturado vigoroso garantiza la uniformidad de la mezcla (Gupta et al., 2020; Sheskey et al., 2017).

La base de vaselina-lanolina proporciona un vehículo oclusivo que favorece la hidratación del estrato córneo y mantiene el fármaco en contacto con la piel por tiempo prolongado. La lanolina mejora la adherencia del ungüento a la piel y proporciona propiedades emolientes adicionales. El aceite mineral actúa como plasticizante, mejorando la extensibilidad del ungüento y facilitando su aplicación. La ausencia de agua en la formulación elimina la necesidad de conservantes antimicrobianos y reduce el riesgo de degradación hidrolítica del fármaco, aunque se incorpora BHT como antioxidante para proteger los componentes lipídicos de la oxidación (Allen, 2017; Rowe et al., 2012).

El ketoconazol actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol, componente esencial de la membrana fúngica, además de poseer propiedades antiinflamatorias y reguladoras de la secreción sebácea, lo que lo hace particularmente útil en dermatitis seborreica. La concentración del 2% es estándar para preparaciones tópicas y ha demostrado eficacia clínica con un perfil de seguridad favorable. La aplicación en zonas afectadas (cuero cabelludo, cara, tórax) debe realizarse según indicación médica, generalmente una o dos veces al día durante 2-4 semanas (Borda & Wkramanayake, 2015; Gupta et al., 2020).

Condiciones de almacenamiento y BUD:

Almacenar a temperatura inferior a 30°C, protegido de la luz. BUD: 6 meses. La ausencia de agua en la formulación permite un BUD más prolongado que las cremas. La vaselina y la lanolina son bases muy estables que no experimentan cambios significativos en condiciones normales de almacenamiento. Debe evitarse la exposición a temperaturas elevadas que podrían causar licuefacción y separación de componentes. El envase debe ser opaco para proteger el ketoconazol de la fotodegradación (United States Pharmacopeia, 2023; International Council for Harmonisation, 2025).

Geles

Los geles son sistemas semisólidos en los cuales una fase líquida está inmovilizada dentro de una red tridimensional de partículas coloidales o macromoléculas. Según la naturaleza de la fase líquida, se clasifican en hidrogeles (fase acuosa) y organogeles (fase oleosa). Los hidrogeles son particularmente útiles para la liberación tópica de fármacos hidrosolubles, presentando sensación fresca al aplicarse, fácil aplicación y remoción, y buena aceptabilidad cosmética. Su alto contenido de agua facilita la hidratación de la piel y la penetración de fármacos hidrofílicos. Sin embargo, requieren la incorporación de conservantes antimicrobianos y pueden presentar menor estabilidad

física que los ungüentos (Aulton & Taylor, 2018; Jones, 2022).

Gel de metronidazol 0.75% para rosácea

El metronidazol tópico es el tratamiento de primera línea para la rosácea papulopustular, actuando mediante mecanismos antiinflamatorios y antimicrobianos que reducen las lesiones inflamatorias y el eritema asociado. La formulación en gel proporciona una base acuosa adecuada para la liberación del fármaco, sensación fresca beneficiosa para la piel inflamada, y fácil aplicación en zonas faciales. Esta preparación es especialmente relevante cuando las presentaciones comerciales no están disponibles o para pacientes que requieren formulaciones sin conservantes específicos (van Zuuren et al., 2019; Two et al., 2015).

Composición para 100 g de gel:

Tabla 16. Composición de gel de metronidazol 0.75%

Componente	Cantidad	Función
Metronidazol	0.75 g	Principio activo (antiinflamatorio)
Carbómero 940	1.0 g	Agente gelificante
Glicerina	5.0 g	Humectante
Propilenglicol	10.0 g	Cosolvente, potenciador penetración
Trietanolamina	c.s.p. pH 6.0	Neutralizante

Componente	Cantidad	Función
Metilparabeno	0.18 g	Conservante
Propilparabeno	0.02 g	Conservante
Agua purificada	c.s.p. 100 g	Vehículo

Nota: elaboración propia.

Procedimiento de elaboración:

1. Disolver los parabenos en aproximadamente 70 mL de agua purificada calentada a 70°C.
2. Añadir la glicerina y el propilenglicol, mezclar bien.
3. Dispersar el carbómero 940 en la mezcla líquida con agitación vigorosa para evitar la formación de grumos.
4. Dejar hidratar el carbómero durante 30-60 minutos con agitación ocasional.
5. Disolver el metronidazol en una pequeña cantidad de agua tibia y añadir a la base de gel.
6. Neutralizar con trietanolamina añadiendo lentamente bajo agitación hasta obtener la consistencia de gel deseada y pH 6.0.
7. Completar a peso con agua purificada si es necesario.
8. Homogeneizar completamente y envasar en tubo opaco.

Fundamentación farmacotécnica:

El metronidazol es moderadamente soluble en agua, por lo que puede incorporarse disuelto en la fase acuosa del gel. La formulación en hidrogel es apropiada para la rosácea, condición que típicamente afecta la cara, donde las bases acuosas con sensación fresca son mejor toleradas que los ungüentos oclusivos. El carbómero 940 es un polímero de ácido poliacrílico que forma geles transparentes y viscosos cuando se neutraliza con una base, proporcionando excelente estabilidad y propiedades cosméticas. El mecanismo de gelificación implica la desprotonación de los grupos carboxílicos del polímero, que se repelen electrostáticamente, extendiendo la cadena polimérica y atrapando agua en la estructura resultante (Jones, 2022; Sheskey et al., 2017).

El propilenglicol cumple múltiples funciones en esta formulación: actúa como cosolvente para mejorar la solubilidad del metronidazol, como humectante que atrae agua a la piel, y como potenciador de la penetración percutánea al alterar reversiblemente la barrera del estrato córneo. La glicerina complementa la acción humectante y contribuye a la suavidad del gel. El pH final de 6.0 es compatible con el pH fisiológico de la piel facial y optimiza tanto la estabilidad del metronidazol como la eficacia del sistema conservante. Los parabenos proporcionan cobertura antimicrobiana adecuada para un producto con

alto contenido de agua (van Zuuren et al., 2019; Baki & Alexander, 2015).

La concentración del 0.75% de metronidazol ha demostrado ser efectiva para la rosácea papulopustular, con un perfil de seguridad favorable para uso prolongado. El mecanismo de acción del metronidazol tópico incluye efectos antiinflamatorios (reducción de especies reactivas de oxígeno), modulación de la respuesta inmune innata, y posible actividad antimicrobiana contra bacterias y ácaros *Demodex* implicados en la patogénesis de la rosácea. La aplicación debe realizarse sobre piel limpia y seca, generalmente una o dos veces al día, evitando el contacto con los ojos (Two et al., 2015; van Zuuren et al., 2019).

Condiciones de almacenamiento y BUD:

Almacenar a temperatura ambiente (15-25°C), protegido de la luz y en recipiente herméticamente cerrado. BUD: 3 meses. El gel debe mantenerse bien cerrado para evitar la pérdida de agua por evaporación, que causaría cambios en la consistencia. Debe verificarse que el gel no presente síntesis durante el almacenamiento. No debe congelarse, ya que esto puede causar separación de fases irreversible. El metronidazol es fotosensible, por lo que el envase debe ser opaco (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016).

Gel de diclofenaco sódico 3% para actínica

El diclofenaco sódico tópico es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) utilizado para el tratamiento de queratosis actínicas, lesiones precancerosas causadas por la exposición crónica a la radiación ultravioleta. El mecanismo de acción implica la inhibición de la ciclooxigenasa y la prostaglandina sintetasa, reduciendo la inflamación y la proliferación celular anormal. La formulación en gel permite la aplicación localizada con alta concentración del fármaco en la lesión, minimizando la absorción sistémica y los efectos adversos asociados (Werner et al., 2020; Siller et al., 2019).

Composición para 100 g de gel:

Tabla 17. Composición de gel de diclofenaco sódico 3%

Componente	Cantidad	Función
Diclofenaco sódico	3.0 g	Principio activo (AINE)
Carbómero 980	1.2 g	Agente gelificante
Hidróxido de sodio 10%	c.s.p. pH 7.0	Neutralizante
Propilenglicol	15.0 g	Cosolvente, potenciador penetración
Alcohol isopropílico	10.0 g	Cosolvente, mejora secado
Metilparabeno	0.18 g	Conservante
Propilparabeno	0.02 g	Conservante
Agua purificada	c.s.p. 100 g	Vehículo

Nota: elaboración propia.

Procedimiento de elaboración:

1. Disolver los parabenos en agua caliente (70°C) y enfriar.
2. Añadir el propilenglicol y el alcohol isopropílico.
3. Dispersar el carbómero 980 lentamente con agitación vigorosa para evitar grumos.
4. Dejar hidratar el carbómero durante 30 minutos.
5. Disolver el diclofenaco sódico en una pequeña porción de agua y añadir a la base.
6. Neutralizar con solución de hidróxido de sodio 10% hasta pH 7.0 y formación del gel.
7. Homogeneizar y envasar en tubo opaco.

Fundamentación farmacotécnica:

El diclofenaco sódico es soluble en agua, lo que permite su incorporación directa en la fase acuosa del gel. La formulación incluye propilenglicol y alcohol isopropílico como cosolventes que mejoran la solubilidad del fármaco y actúan como potenciadores de la penetración percutánea. El alcohol isopropílico también proporciona sensación refrescante y favorece el secado rápido del gel sobre la piel. El carbómero 980, similar al 940 pero con menor viscosidad, proporciona la consistencia de gel adecuada con buen perfil cosmético (Werner et al., 2020; Jones, 2022).

El pH de 7.0 es óptimo para la estabilidad del diclofenaco, que puede degradarse en medios muy ácidos o muy alcalinos. Además, este pH es bien tolerado por la piel. El tratamiento de queratosis actínicas con diclofenaco tópico requiere aplicación dos veces al día durante 60-90 días para obtener resultados óptimos. El gel debe aplicarse generosamente sobre las lesiones y el área circundante. Los efectos adversos locales más comunes incluyen eritema, prurito y sequedad cutánea, generalmente leves y reversibles (Siller et al., 2019; Werner et al., 2020).

Condiciones de almacenamiento y BUD:

Almacenar a temperatura ambiente (15-25°C), protegido de la luz. BUD: 3 meses. El diclofenaco es fotosensible y puede degradarse con la exposición prolongada a la luz. El envase debe ser opaco y hermético para evitar la evaporación de los componentes volátiles (alcohol isopropílico). Debe verificarse periódicamente la ausencia de cambios de color o consistencia (United States Pharmacopeia, 2023).

Consideraciones generales para formas semisólidas

La elaboración de fórmulas magistrales semisólidas requiere la consideración sistemática de múltiples factores que determinan la calidad, estabilidad y eficacia del

producto final. Las buenas prácticas de elaboración (BPE) establecen criterios específicos para cada tipo de preparación, que deben adaptarse a las características particulares de cada formulación. A continuación se presentan los aspectos fundamentales que deben considerarse en el diseño y elaboración de formas semisólidas magistrales.

Selección del tipo de base:

La elección entre crema O/W, crema W/O, ungüento o gel debe fundamentarse en criterios terapéuticos y fisicoquímicos. Las cremas O/W son preferibles para lesiones exudativas, áreas húmedas y cuando se requiere fácil aplicación y remoción. Las cremas W/O proporcionan mayor oclusividad y son apropiadas para pieles muy secas. Los ungüentos ofrecen máxima oclusividad y estabilidad, siendo ideales para fármacos hidrolíticamente lábiles y condiciones que requieren emoliencia prolongada. Los geles proporcionan sensación fresca y son adecuados para áreas pilosas y lesiones inflamadas. La naturaleza del fármaco (solubilidad, estabilidad), la condición cutánea a tratar y las preferencias del paciente deben guiar esta selección (Aulton & Taylor, 2018; Baki & Alexander, 2015).

Incorporación del principio activo:

El método de incorporación del fármaco depende de su solubilidad y estabilidad. Los fármacos liposolubles deben incorporarse en la fase oleosa de cremas y ungüentos,

preferiblemente disueltos si la concentración lo permite. Los fármacos hidrosolubles se incorporan en la fase acuosa de cremas y geles. Los fármacos insolubles deben dispersarse finamente, utilizando técnicas de levigación con una pequeña porción de la base para reducir el tamaño de partícula antes de la incorporación a la mezcla principal. La temperatura de incorporación debe optimizarse para cada fármaco, evitando temperaturas que puedan causar degradación (Allen et al., 2014; Sheskey et al., 2017).

Conservación antimicrobiana:

Las formulaciones que contienen agua requieren la incorporación de conservantes antimicrobianos para prevenir el crecimiento microbiano durante el almacenamiento y uso. La selección del sistema conservante debe considerar el pH de la formulación, la compatibilidad con otros componentes y el espectro antimicrobiano requerido. Las combinaciones de parabenos (metilparabeno-propilparabeno) son ampliamente utilizadas por su amplio espectro y buena compatibilidad. En algunos casos, pueden utilizarse alternativas como el imidazolidinil urea, el diazolidinil urea o el fenoxietanol, especialmente cuando existe sensibilidad conocida a los parabenos. Los ungüentos anhidros no requieren conservantes antimicrobianos, aunque pueden incluir antioxidantes para proteger los componentes lipídicos (European Pharmacopoeia, 2022; WHO, 2016).

Control de calidad:

Los controles de calidad para formas semisólidas incluyen la verificación de identidad y pureza de las materias primas, el control del proceso de elaboración (temperaturas, tiempos, orden de incorporación), la inspección visual del producto terminado (color, olor, consistencia, homogeneidad), la medición del pH cuando corresponda, y el control microbiológico cuando las condiciones lo permitan. La uniformidad de contenido debe verificarse mediante análisis químico cuando sea posible, especialmente para fármacos con estrecho margen terapéutico. La documentación completa del proceso, incluyendo los controles realizados y sus resultados, es requisito fundamental de las BPE (United States Pharmacopeia, 2023; DIGEMID, 2018).

Asignación del período de validez (BUD):

El período de validez o BUD (Beyond-Use Date) para formas semisólidas magistrales se asigna considerando la estabilidad física y química del fármaco, la estabilidad física de la base, el riesgo de contaminación microbiana y las condiciones de almacenamiento previstas. Según las guías farmacopeicas, el BUD para preparaciones semisólidas acuosas con conservantes no debe exceder 3 meses cuando se almacenan a temperatura ambiente controlada. Los ungüentos anhidros pueden tener BUD de hasta 6 meses en condiciones similares. Factores como la natura-

leza del fármaco, la concentración, el pH, el sistema conservante y el tipo de envase pueden justificar extensiones o reducciones de estos períodos. La asignación del BUD debe documentarse y fundamentarse en los conocimientos de estabilidad disponibles para cada formulación específica (United States Pharmacopeia, 2023; WHO, 2016; International Council for Harmonisation, 2025)

Fundamentación farmacotécnica de las formulaciones

La fundamentación farmacotécnica de las formulaciones magistrales constituye el núcleo argumentativo que transforma la preparación de un medicamento individualizado en un acto científico riguroso, alejándolo de la mera ejecución empírica para situarlo en el marco de la medicina y la farmacia basadas en la evidencia. Esta sección desarrolla la racionalidad científica que sustenta cada una de las decisiones técnicas adoptadas en el diseño y elaboración de las fórmulas presentadas en los apartados precedentes, integrando principios de fisicoquímica, tecnología farmacéutica, biofarmacia y normativa sanitaria vigente. El objetivo primordial es justificar por qué una composición cuali-cuantitativa específica y un método operatorio determinado son los más adecuados para garantizar la estabilidad, seguridad y eficacia de la preparación destinada a un paciente concreto.

Principios rectores del diseño racional de formulaciones magistrales

El diseño de una fórmula magistral debe ser un proceso sistemático que comience con la validación de la necesidad clínica y culmine con la asignación de un periodo de validez fundamentado. En el sistema farmacéutico actual, la fundamentación farmacotécnica se apoya en el concepto de “Calidad por Diseño” (QbD), donde se definen los Atributos Críticos de Calidad (CQA) del producto final a partir del conocimiento profundo de las propiedades del principio activo y los excipientes. Esta aproximación permite anticipar los riesgos de inestabilidad y establecer Parámetros Críticos del Proceso (CPP) que aseguren la reproducibilidad de la fórmula, incluso en el entorno de un laboratorio de farmacia asistencial.

La fundamentación debe abordar tres dimensiones críticas: la fisicoquímica, la tecnológica y la biofarmacéutica. La dimensión fisicoquímica se centra en la estabilidad molecular del principio activo y la integridad física del sistema; la tecnológica se ocupa de la viabilidad de la fabricación y la uniformidad de la dosis; y la biofarmacéutica evalúa la liberación y potencial absorción del fármaco según la vía de administración. Cada una de estas dimensiones se interrelaciona para dar soporte a la decisión clínica del farmacéutico formulador.

Racionalidad fisicoquímica y bases del diseño galénico

La viabilidad de cualquier formulación magistral depende de la armonía entre las propiedades del fármaco y el vehículo seleccionado. Los parámetros intrínsecos de la molécula, tales como la solubilidad acuosa, el punto isoelectrico, el pKa, el coeficiente de partición ($\log P$) y la susceptibilidad a la degradación hidrolítica u oxidativa, dictan la selección de la forma farmacéutica y el pH final del sistema.

Solubilidad y estrategias de solubilización

Un gran porcentaje de los fármacos empleados en formulación magistral, especialmente aquellos de reciente síntesis o destinados a nichos específicos, presentan baja solubilidad en agua, perteneciendo a las clases II o IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS). La fundamentación técnica para el uso de cosolventes, tales como el propilenglicol, la glicerina o el polietilenglicol, se basa en su capacidad para reducir la constante dieléctrica del medio y facilitar la solvatación de moléculas no polares.

En sistemas líquidos donde se requiere evitar el uso de alcoholes por motivos pediátricos o de seguridad, la

fundamentación recurre al uso de agentes tensioactivos o complejantes como las ciclodextrinas. El uso de polisorbato 80 se justifica teóricamente por la formación de micelas que incrementan la solubilidad aparente de fármacos lipofílicos, minimizando el riesgo de precipitación durante el almacenamiento. En la tabla siguiente se resumen las estrategias de solubilización justificadas según las propiedades del fármaco:

Tabla 18. Estrategias de solubilización justificadas según las propiedades del medicamento

Propiedad del Principio Activo	Estrategia de Solubilización Justificada	Mecanismo Farmacotécnico
Baja solubilidad acuosa (Log P > 3)	Uso de cosolventes (Glicerina, PG)	Reducción de la polaridad del vehículo.
Ácidos o bases débiles	Ajuste de pH (Tamponamiento)	Incremento de la fracción ionizada (Henderson-Hasselbalch).
Moléculas hidrofóbicas	Agentes tensioactivos (Polisorbatos)	Solubilización micelar y reducción de tensión interfacial.
Inestabilidad en solución acuosa	Formulación en suspensión o vehículo anhidro	Minimización del contacto molecular con el agua.

Nota: elaboración propia.

Control del pH y estabilidad química

El pH es el factor extrínseco más crítico para la estabilidad de la mayoría de los fármacos en solución o suspensión acuosa. La fundamentación de cada fórmula lí-

quida o semisólida presentada en este estudio incluye un rango de pH objetivo basado en el perfil de máxima estabilidad de la molécula. Por ejemplo, para fármacos susceptibles a la hidrólisis ácida, como los inhibidores de la bomba de protones, se justifica metodológicamente el uso de vehículos alcalinizantes como el bicarbonato de sodio para mantener el pH por encima de 8.0.

La velocidad de degradación química sigue cinéticas que a menudo dependen de la concentración de iones. Por tanto, el uso de tampones citrato, fosfato o borato se fundamenta no solo en la estabilidad química, sino también en la compatibilidad fisiológica con el sitio de administración, como en el caso de los colirios oftálmicos donde la isotonicidad y un pH cercano a 7.4 son esenciales para la tolerabilidad.

Selección y función de excipientes: Criterios técnicos y clínicos

Los excipientes no son componentes inertes, sino aditivos funcionales cuya elección debe estar plenamente justificada en el registro de formulación. La fundamentación de la selección de excipientes en este estudio se divide en criterios tecnológicos (viabilidad y estabilidad) y criterios de seguridad (tolerancia del paciente).

Racionalidad tecnológica de los componentes

Cada excipiente cumple una misión específica que se fundamenta en la literatura técnica. El uso de diluyentes como la lactosa o el manitol en cápsulas se justifica por la necesidad de completar el volumen de la unidad de dosis y facilitar la disgregación. En el caso de microdosificaciones, la selección de diluyentes con propiedades de flujo excelentes (ej. celulosa microcristalina silificada) es crucial para asegurar la uniformidad de peso.

En las preparaciones semisólidas, la selección del sistema emulsionante se fundamenta en el balance hidrófilo-lipófilo (HLB) necesario para estabilizar la interfase aceite-agua. La adición de antioxidantes como el BHT en fases oleosas o sulfitos en fases acuosas se justifica teóricamente para frenar las reacciones de oxidación radicalaria iniciadas por la luz, el calor o trazas de metales pesados.

Seguridad de excipientes en poblaciones especiales

Un pilar de la fundamentación en este trabajo es el análisis de los Excipientes Potencialmente Dañinos (PHE). La exclusión de alcohol bencílico en formulaciones para neonatos se fundamenta en el riesgo documentado

de síndrome de jadeo (“gasping syndrome”). Del mismo modo, el uso de jarabes libres de azúcar (sugar-free) se justifica en pacientes pediátricos para prevenir la cariogénesis y en pacientes diabéticos para evitar descompensaciones glucémicas.

La tabla a continuación detalla las precauciones de seguridad integradas en la fundamentación de las fórmulas propuestas:

Tabla 19. Precauciones de seguridad según excipiente

Excipiente	Riesgo Asociado	Justificación de la Alternativa/Límite
Etanol	Depresión del SNC, hipoglucemia en niños.	Uso de vehículos acuosos o glicerinados.
Propilenglicol	Neurotoxicidad y acidosis láctica en neonatos.	Límite estricto de < 1 mg/kg/día.
Parabenos	Potencial estrogénico y reacciones alérgicas.	Uso de benzoato sódico o periodos de validez cortos.
Aspartamo	Fuente de fenilalanina (riesgo en fenilketonuria).	Uso de sucralosa o sacarina sódica.
Sorbitol	Efecto laxante osmótico e intolerancia a la fructosa.	Limitación de dosis o uso de manitol.

Nota: elaboración propia.

Fundamentación farmacotécnica de formas líquidas: el caso del Omeprazol y Propranolol

Las preparaciones líquidas orales presentan el mayor desafío de estabilidad en formulación magistral. La

fundamentación del método de elaboración y la conservación de estas fórmulas se apoya en estudios cinéticos específicos.

Justificación de la suspensión de Omeprazol en Bicarbonato Sódico

La formulación de omeprazol líquido al 2 mg/mL se fundamenta en la extrema labilidad del principio activo a pH inferiores a 7.4. La degradación del omeprazol en medio ácido es casi instantánea, produciendo un derivado de sulfona inactivo. Por tanto, la adición de bicarbonato de sodio al 8.4% se justifica para elevar el pH a un rango de 8.0-9.0, donde la molécula se estabiliza químicamente.

Desde una perspectiva biofarmacéutica, la administración de omeprazol en solución alcalina permite neutralizar temporalmente el ácido gástrico, permitiendo que el fármaco atraviese el estómago sin degradarse y se absorba rápidamente en el duodeno. Esto justifica su uso en pacientes con sonda nasogástrica donde los pellets entéricos comerciales podrían obstruir la vía. La estabilidad reportada para esta preparación es de 14 días a 22 °C y hasta 45 días bajo refrigeración (4 °C), lo que fundamenta el Beyond-Use Date (BUD) asignado.

Estabilidad y palatabilidad del Propranolol líquido

La fundamentación de la solución de propranolol 1 mg/mL se basa en su alta solubilidad acuosa y su estabilidad óptima a pH ácido (entre 3.0 y 4.0). El uso de vehículos como el jarabe simple se justifica por su capacidad de enmascarar el amargor del fármaco y por su alta presión osmótica que contribuye a la autoconservación microbiológica. Sin embargo, en neonatos, la fundamentación favorece el uso de vehículos libres de conservantes (parabenos) y alcohol, aceptando un periodo de validez más restringido (7-14 días en frío) para maximizar la seguridad toxicológica.

Fundamentación farmacotécnica de formas sólidas: Microdosificación y precisión

Las cápsulas magistrales son la respuesta a la necesidad de dosis no comerciales. La fundamentación de su calidad reside en la uniformidad de masa y la homogeneidad de la mezcla de polvos.

Racionalidad de la dilución geométrica y las trituras

En la elaboración de cápsulas de baja dosis (ej. Captopril 1 mg o Propranolol 2 mg), la fundamentación téc-

nica impone la técnica de dilución geométrica para evitar errores de dosificación que pueden alcanzar el 25% si no se realiza correctamente. La trituration previa de comprimidos comerciales se justifica solo cuando no se dispone de principio activo puro, requiriendo un tamizado posterior para asegurar que el tamaño de partícula sea uniforme y no se produzca segregación en la cápsula.

El uso de excipientes con alta rugosidad superficial se fundamenta teóricamente por su capacidad para “anclar” las partículas finas del fármaco en sus surcos, previniendo la segregación por vibración durante el llenado. La tabla comparativa siguiente ilustra la precisión según la técnica:

Tabla 20. Análisis comparativo según técnica de mezcla

Técnica de Mezcla	Desviación Estándar Relativa (RSD)	Justificación Técnica
Mezcla manual simple	> 15%	Alta probabilidad de segregación y puntos calientes.
Dilución geométrica	< 6%	Distribución homogénea por adición secuencial.
Trituras 1:10 o 1:100	< 3%	Incremento de la masa de API a pesar para reducir error relativo.
Sistemas automatizados	< 2%	Control estricto de fuerzas de cizalla y tiempo.

Nota: elaboración propia.

Fundamentación farmacotécnica de formas semisólidas: Reología y liberación

Las cremas, geles y ungüentos son sistemas complejos donde la reología es el atributo crítico que garantiza la eficacia. La fundamentación de estas fórmulas integra la estabilidad física con el perfil de liberación del fármaco (\$IVRT\$).

Comportamiento reológico y estabilidad de emulsiones

La fundamentación del diseño de cremas se basa en el balance entre la estructura elástica y viscosa. Se justifica la obtención de un sistema tixotrópico que facilite el envasado y la aplicación cutánea sin sacrificar la estabilidad física. El uso de agentes viscosantes se fundamenta en la necesidad de aumentar la resistencia al flujo de las gotículas dispersas, retrasando fenómenos de coalescencia y maduración de Ostwald.

En geles de carbómero, la fundamentación farmacotécnica enfatiza el proceso de neutralización. La expansión de las cadenas poliméricas tras la adición de una base se justifica teóricamente para crear una matriz tridimensional capaz de retener el fármaco y liberarlo de forma controlada. La compatibilidad reológica con el envase

(tubo vs tarro) también forma parte de la justificación técnica, asegurando que la viscosidad permita la extrusión sin rotura de la estructura del gel.

Liberación del fármaco y penetración cutánea

La fundamentación de las bases oclusivas (ej. vaselina) en ungüentos radica en su capacidad para incrementar la temperatura local y la hidratación del estrato córneo, facilitando el paso de fármacos por vía transdérmica o intradérmica. En cambio, la selección de bases hidrófilas (O/W) se justifica por la búsqueda de una liberación rápida y una absorción facilitada por el efecto evaporativo de la fase acuosa, ideal para procesos inflamatorios agudos.

Tabla 21. Clasificación de bases semisólidas y su justificación farmacotécnica según aplicación clínica

Tipo de Base Semi-sólida	Justificación Farmacotécnica	Aplicación Clínica Justificada
Hidrogel (Carbopol)	Alta liberación, sensación fresca, no graso.	Dermatitis exudativas, mucosas, áreas pilosas.
Crema O/W (Lanette)	Facilidad de extensión, fase externa acuosa.	Eczemas, pieles normales a mixtas.
Crema W/O (Cold Cream)	Emolencia superior, fase externa oleosa.	Xerosis, pieles secas, efecto barrera.
Ungüento (Vaselina)	Oclusividad total, protección, estabilidad.	Psoriasis, áreas hiperqueratósicas.

Nota: elaboración propia.

Estabilidad y periodos de validez (BUD): Una visión basada en el riesgo

La fundamentación del Beyond-Use Date (BUD) es un requisito ético y legal. En este estudio, la asignación del BUD no es arbitraria, sino que sigue una jerarquía de evidencia científica.

Jerarquía de la evidencia para la estabilidad

La fundamentación primaria de la estabilidad se basa en estudios publicados con métodos analíticos indicadores de estabilidad (HPLC). Cuando estos datos existen (como en el caso de omeprazol o furosemida), el BUD se justifica directamente por la literatura. En ausencia de estudios específicos, la fundamentación se acoge a los límites conservadores de la farmacopea (USP), justificando periodos de 14 días para líquidos orales acuosos en frío y 30 días para tópicos acuosos.

Factores críticos en la vida útil

La fundamentación de la conservación debe considerar:

- 1. Temperatura:** El calor acelera la degradación química exponencialmente. La refrigeración se

justifica para limitar la hidrólisis y el crecimiento microbiano en suspensiones pediátricas.

- 2. Luz:** La fotólisis puede degradar fármacos sin cambios visibles. La fundamentación del uso de envases ámbar es mandatoria para moléculas fotosensibles.
- 3. Humedad:** En formas sólidas, la humedad induce hidrólisis y aglomeración. La fundamentación del envasado hermético y desecantes protege la potencia del fármaco.
- 4. Microbiología:** La presencia de agua eleva el riesgo. El uso de conservantes se fundamenta en la necesidad de protección frente a patógenos oportunistas durante el uso multidosis.

Validación metodológica y rastro de auditoría (BPE)

La fundamentación final de las formulaciones propuestas reside en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Elaboración (BPE). Todo el proceso debe ser trazable y reproducible.

Trazabilidad y documentación de lote

La fundamentación técnica exige que cada preparación cuente con un registro de elaboración donde se documenten los lotes y caducidades de todas las materias primas empleadas. El rastro de auditoría (audit trail) permite reconstruir la historia del medicamento y se justifica como una medida de seguridad ante posibles farmacovigilancias o defectos de calidad.

Controles en proceso y liberación del producto

La calidad no se ensaya, se construye. Por tanto, la fundamentación de la calidad en formulación magistral se apoya en los controles en proceso: verificación de pesadas por un segundo operador, control de pH tras la preparación, inspección visual de homogeneidad y pesaje de unidades terminadas en el caso de cápsulas. La liberación de la fórmula magistral por parte del farmacéutico responsable es el acto final de validación que garantiza que el medicamento cumple con todas las especificaciones teóricas y técnicas fundamentadas en este estudio.

Consideraciones finales sobre la fundamentación farmacotécnica

La fundamentación presentada en esta sección demuestra que la formulación magistral moderna es una disciplina de alta complejidad científica. La integración

de la teoría fisicoquímica con la práctica galénica y la seguridad clínica permite ofrecer tratamientos personalizados que cumplen con los más altos estándares de calidad. El químico farmacéutico, como experto en el diseño de medicamentos, debe liderar esta fundamentación, asegurando que cada prescripción individualizada se convierta en una terapia segura y efectiva para el paciente, respaldada siempre por el rigor del método científico y la normativa sanitaria vigente.

Este marco metodológico no solo valida las formulaciones actuales, sino que establece una guía para el desarrollo de futuras preparaciones, promoviendo la mejora continua y el reconocimiento profesional de la formulación magistral como una actividad esencial e insustituible en el sistema de salud contemporáneo.

Consideraciones de seguridad y uso clínico

La seguridad del paciente constituye el principio fundamental que guía toda la práctica farmacéutica, y en el contexto de la formulación magistral adquiere especial relevancia debido a las características inherentes de las preparaciones individualizadas. A diferencia de los medicamentos industriales, que cuentan con extensos estudios preclínicos y clínicos que avalan su seguridad, las fórmulas magistrales se elaboran en respuesta a necesidades

específicas, frecuentemente sin la posibilidad de realizar ensayos formales de seguridad. Esta realidad exige que el farmacéutico aplique rigurosamente los conocimientos científicos disponibles, las guías farmacopéicas y las buenas prácticas de elaboración para minimizar riesgos y garantizar preparaciones seguras y de calidad (WHO, 2016; Allen et al., 2014).

El presente apartado aborda de manera sistemática las consideraciones de seguridad y uso clínico aplicables a las formulaciones magistrales desarrolladas en este trabajo, incluyendo la identificación y comunicación de riesgos, las precauciones según población destinataria, las interacciones medicamentosas relevantes, las contraindicaciones, las instrucciones de uso correcto, el almacenamiento apropiado y los signos de alarma que requieren consulta médica. Esta información debe integrarse en la información al paciente y constituye un elemento esencial de la dispensación responsable de preparaciones magistrales.

Identificación y comunicación de riesgos

La identificación de riesgos asociados a las formulaciones magistrales debe realizarse de manera proactiva, considerando tanto los riesgos inherentes al principio activo como los derivados del proceso de elaboración y las

características específicas de la formulación. Los riesgos pueden clasificarse en varias categorías: riesgos relacionados con la calidad del producto (contaminación, errores de dosificación, inestabilidad), riesgos relacionados con el principio activo (efectos adversos, interacciones, contraindicaciones), y riesgos relacionados con el uso por el paciente (errores de administración, almacenamiento inadecuado, falta de adherencia). Cada una de estas categorías requiere estrategias específicas de mitigación y comunicación (DIGEMID, 2018; United States Pharmacopeia, 2023).

Riesgos relacionados con la calidad del producto:

Las fórmulas magistrales, al elaborarse individual y frecuentemente en condiciones que difieren de la manufactura industrial, presentan riesgos específicos de calidad que deben ser identificados y controlados. La falta de uniformidad de contenido es particularmente relevante en micro dosificaciones, donde pequeñas variaciones en la distribución del fármaco pueden resultar en dosis subterapéuticas o tóxicas. La contaminación microbiológica es un riesgo significativo en preparaciones acuosas y semisólidas, especialmente cuando no se aplican adecuadamente los sistemas conservantes o cuando las condiciones de almacenamiento son inapropiadas. Los errores de elaboración, incluyendo errores de cálculo, pesada inco-

recta, sustitución de ingredientes o aplicación inadecuada del procedimiento, representan riesgos que se mitigan mediante la implementación de controles sistemáticos y la verificación independiente por personal capacitado (WHO, 2016; Allen, 2017).

Riesgos relacionados al principio activo

Cada principio activo tiene un perfil de seguridad específico que debe conocerse y comunicarse al paciente y al prescriptor. Los efectos adversos más frecuentes, las reacciones graves poco comunes, las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes, las contraindicaciones absolutas y relativas, y las precauciones especiales deben identificarse consultando fuentes de información confiables: fichas técnicas del medicamento de referencia (cuando existe), bases de datos de medicamentos (Drugdex, Martindale, Micromedex), farmacopeas, guías clínicas y literatura científica. En poblaciones especiales como pediatría, Geriatria, embarazadas o pacientes con insuficiencia renal o hepática, los riesgos pueden modificarse sustancialmente y requieren evaluación específica (Brunton et al., 2018; Dipiro et al., 2020).

Comunicación de riesgos al paciente:

La comunicación efectiva de riesgos es un componente esencial de la dispensación responsable. El paciente

debe recibir información clara y comprensible sobre: el propósito de la medicación y como usarla correctamente; los efectos adversos más comunes y qué hacer si ocurren; los signos de alarma que requieren atención médica inmediata; las interacciones con otros medicamentos, alimentos o sustancias; las condiciones correctas de almacenamiento y la fecha de caducidad; y las precauciones específicas según su condición particular. Esta información debe proporcionarse tanto verbalmente como por escrito, utilizando un lenguaje adaptado al nivel de comprensión del paciente y verificando que ha sido entendida (Katz, 2016; WHO, 2016).

Poblaciones especiales y precauciones específicas

Las poblaciones especiales requieren consideraciones adicionales de seguridad debido a diferencias fisiológicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas que modifican la respuesta a los medicamentos. La formulación magistral se utiliza frecuentemente en estas poblaciones precisamente porque las presentaciones comerciales estándar no se ajustan a sus necesidades específicas. Sin embargo, esta personalización debe acompañarse de una evaluación cuidadosa de los riesgos particulares de cada grupo poblacional (Kliegman et al., 2020; Halter et al., 2018).

Población pediátrica

La población pediátrica presenta características fisiológicas distintivas que afectan la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos. Los recién nacidos, especialmente los prematuros, tienen función renal y hepática inmadura, reduciendo la eliminación de muchos fármacos y prolongando su vida media. Los lactantes y niños pequeños tienen mayor proporción de agua corporal y menor proporción de grasa, afectando la distribución de fármacos hidrosolubles y liposolubles. Las enzimas metabolizadoras alcanzan la madurez adulta a diferentes edades, generando patrones de metabolismo variables según la etapa del desarrollo. Estas diferencias explican por qué las dosis pediátricas no pueden calcularse simplemente como proporciones del peso corporal adulto, y justifican la necesidad de preparaciones individualizadas (Kliegman et al., 2020; Paediatric Formulary Committee, 2023).

Población geriátrica

Los pacientes geriátricos presentan cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento que afectan la farmacocinética: reducción de la función renal (descenso de aproximadamente 1% anual de la tasa de filtración glomerular después de los 40 años), disminución de la masa hepática y del flujo sanguíneo hepático, aumento

del contenido de grasa corporal y reducción del agua corporal total. Estos cambios resultan en mayor vida media de fármacos eliminados por vía renal, posible acumulación de fármacos lipofílicos, y mayor sensibilidad a ciertos efectos farmacológicos. Adicionalmente, la comorbilidad frecuente en esta población implica polimedicación, incrementando el riesgo de interacciones medicamentosas (Halter et al., 2018; Steinman et al., 2020).

Pacientes embarazadas y en periodo de lactancia

El uso de medicamentos durante el embarazo y la lactancia requiere evaluación cuidadosa del balance beneficio-riesgo, considerando tanto los efectos sobre el feto o el lactante como los riesgos de no tratar la condición materna. Durante el embarazo, los cambios fisiológicos modifican la farmacocinética de muchos fármacos, pudiendo requerir ajustes de dosis. La exposición del feto a medicamentos puede causar teratogenicidad, toxicidad fetal, o efectos adversos neonatales. La clasificación de riesgo de la FDA y las guías especializadas como Briggs' Drugs in Pregnancy and Lactation proporcionan orientación basada en evidencia (Briggs et al., 2022).

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Los pacientes con insuficiencia renal requieren ajustes de dosis para fármacos eliminados predominantemen-

te por esta vía. El aclaramiento de creatinina estimado mediante ecuaciones como Cockcroft-Gault permite clasificar el grado de disfunción renal y guiar el ajuste posológico. Las estrategias de ajuste incluyen: reducción de la dosis individual manteniendo el intervalo de dosificación, extensión del intervalo de dosificación manteniendo la dosis individual, o combinación de ambas aproximaciones. La insuficiencia hepática presenta desafíos adicionales debido a la complejidad del metabolismo hepático. La clasificación de Child-Pugh proporciona una estimación de la gravedad de la enfermedad hepática que puede orientar ajustes de dosis (Aronoff et al., 2020; Goodman & Gillman, 2018).

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas constituyen una causa frecuente de efectos adversos y falla terapéutica, especialmente en pacientes con polimedicación. En el contexto de la formulación magistral, la evaluación de interacciones debe realizarse de manera sistemática, considerando tanto las interacciones farmacocinéticas como las farmacodinámicas. El farmacéutico tiene la responsabilidad de identificar interacciones potencialmente clínicamente relevantes, evaluar su significancia clínica, y comunicarlas al prescriptor y al paciente con recomendaciones específicas de manejo (Tatro, 2019; Hansten & Horn, 2020).

Interacciones farmacocinéticas: Las interacciones farmacocinéticas afectan los procesos de absorción, distribución, metabolismo o eliminación del fármaco, modificando su concentración en el sitio de acción. Las interacciones metabólicas son las más frecuentes y clínicamente relevantes: la inducción enzimática reduce las concentraciones de fármacos metabolizados por las enzimas inducidas, pudiendo causar falla terapéutica; la inhibición enzimática incrementa las concentraciones, pudiendo causar toxicidad. El sistema del citocromo P450 es particularmente importante, con isoenzimas como CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 involucradas en numerosas interacciones (Hansten & Horn, 2020; Tatro, 2019).

Interacciones farmacodinámicas: Las interacciones farmacodinámicas resultan de efectos aditivos, sinérgicos o antagonismo entre fármacos que actúan sobre los mismos sistemas fisiológicos. Ejemplos clínicamente importantes incluyen: el uso concomitante de múltiples depresores del sistema nervioso central con riesgo de depresión respiratoria; la combinación de fármacos que prolongan el intervalo QT con riesgo de arritmias ventriculares; el uso concurrente de agentes antihipertensivos con efecto hipotensor aditivo; y la combinación de fármacos con efectos anticolinérgicos con riesgo de íleo, retención urinaria y confusión, especialmente en ancianos (Brunton et al., 2018; Dipiro et al., 2020).

Reacciones adversas y señales de alarma

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad, y su detección temprana permite tomar medidas que minimicen el daño al paciente. El farmacéutico debe conocer las reacciones adversas más frecuentes y más graves asociadas a los fármacos que dispensa, incluyendo aquellas formuladas magistralmente, y debe educar al paciente sobre su reconocimiento y las acciones apropiadas a tomar (Edwards & Aronson, 2000; WHO, 2016).

Tabla 22. Principales reacciones adversas de las formulaciones desarrolladas

Farmaco	Reacciones frecuentes	Señales de alarma
Hidrocortisona tópica	Irritación, sequedad, ardor leve	Empeoramiento de lesión, signos de infección
Propranolol oral	Bradicardia, fatiga, hipotensión	Síncope, dificultad respiratoria, hipoglucemia
Ketoconazol tópico	Irritación local, prurito, sequedad	Reacción alérgica severa
Metronidazol tópico	Sequedad, irritación, sabor metálico	Reacción alérgica, empeoramiento de rosácea
Ciprofloxacino oftálmico	Irritación ocular, ardor temporal	Dolor ocular intenso, alteración visual

Nota: elaboración propia.

Instrucciones de uso correcto

La correcta administración del medicamento es esencial para lograr el efecto terapéutico deseado y minimizar riesgos. Las instrucciones de uso deben ser claras, específicas y adaptadas a las capacidades del paciente. Las fallas en la administración representan una causa frecuente de falta de respuesta terapéutica, y el farmacéutico tiene la responsabilidad de asegurar que el paciente comprenda como usar correctamente su medicamento (Katz, 2016; WHO, 2016).

Instrucciones para formas líquidas orales: Las formas líquidas orales requieren instrucciones específicas sobre la medición correcta de la dosis, especialmente cuando se usan dosis pediátricas o volúmenes pequeños. El paciente debe instruirse sobre el uso del dispositivo dosificador apropiado, la correcta lectura de la escala del dispositivo, la agitación previa para suspensiones, y la administración con o sin alimentos según corresponda (Allen et al., 2014; Jones, 2016).

Almacenamiento y conservación por el paciente

El almacenamiento correcto del medicamento es esencial para mantener su calidad durante todo el periodo de uso. Las condiciones de almacenamiento inadecuadas

cuadas pueden causar degradación del fármaco, contaminación microbiológica, o cambios físicos que afecten la dosis o la seguridad del producto (ICH, 2025; WHO, 2016).

Instrucciones generales de almacenamiento: Las instrucciones deben especificar la temperatura de conservación, la protección de la luz para productos fotosensibles, y el tipo de envase apropiado. Para la mayoría de las preparaciones magistrales, el almacenamiento a temperatura ambiente (15-25 grados °C) en lugar fresco, seco y protegido de la luz es adecuado. Las preparaciones no deben almacenarse en el baño debido a la humedad y temperatura fluctuante (Allen et al., 2014; Jones, 2016).

Fecha de caducidad y señales de deterioro: Cada preparación magistral debe etiquetarse con la fecha de caducidad (BUD). El paciente debe comprender que esta fecha se aplica solo si el producto se ha almacenado correctamente. Adicionalmente, debe instruirse sobre las señales de deterioro: cambios de color, olor o consistencia; presencia de partículas o turbidez; separación de fases; cristalización; crecimiento visible de moho (WHO, 2016; USP, 2023).

Instrucciones para formas solidas orales: Las capsulas deben tragarse enteras con suficiente líquido. En población pediátrica o pacientes con dificultades para de-

glutir, puede ser necesario abrir las capsulas y mezclar el contenido con alimento o líquido. En estos casos, deben proporcionarse instrucciones específicas sobre el vehículo de mezcla apropiado y la necesidad de consumir la mezcla inmediatamente (Patil et al., 2025; Allen, 2017).

Instrucciones para formas semisólidas tópicas: Las preparaciones tópicas semisólidas requieren instrucciones sobre la correcta aplicación. El paciente debe instruirse sobre la preparación de la piel, la cantidad a aplicar, la técnica de aplicación, la frecuencia según indicación médica, y las áreas a tratar o evitar (Baki & Alexander, 2015; Loden, 2021).

Instrucciones para preparaciones oftálmicas: Las preparaciones oftálmicas requieren técnica de administración especial. La técnica correcta incluye: lavado de manos, posición del paciente con cabeza inclinada hacia atrás, tracción del párpado inferior, instilación de gotas evitando contacto del gotero con el ojo, cierre suave del ojo durante 1-2 minutos, y oclusión del punto lagrimal. Cuando se administran múltiples gotas, debe esperarse al menos 5 minutos entre aplicaciones (European Pharmacopoeia, 2022; USP, 2023).

Información al paciente y consentimiento informado

La información al paciente constituye un derecho fundamental y un requisito ético y legal de la dispensación de medicamentos. El paciente tiene derecho a recibir información completa y comprensible sobre su medicamento, incluyendo su propósito, como usarlo, los beneficios esperados, los riesgos potenciales, las alternativas disponibles, y las precauciones a tomar (Katz, 2016; WHO, 2016).

Contenido de la información al paciente: La información debe incluir: el nombre del medicamento y del principio activo; la forma farmacéutica y la concentración; la indicación o propósito del tratamiento; las instrucciones de dosificación; las instrucciones de preparación o administración; las principales interacciones; los efectos adversos más frecuentes y más graves; las contraindicaciones y precauciones específicas; las condiciones de almacenamiento y la fecha de caducidad; los signos de alarma; y los datos de contacto para consultas (DIGEMID, 2018).

Monitoreo y seguimiento farmacoterapéutico

El seguimiento farmacoterapéutico constituye una práctica profesional orientada a la detección, prevención

y resolución de problemas relacionados con medicamentos, con el objetivo de lograr resultados terapéuticos óptimos y mejorar la calidad de vida del paciente (Hepler & Strand, 1990; Cipolle et al., 2016).

Detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM): Los PRM incluyen: necesidad no tratada; efecto no tratado; sobre medicación; efecto insuficiente; efecto excesivo; efecto adverso; inseguridad; y no adherencia. La identificación sistemática de estos problemas permite intervenir oportunamente, comunicando con el prescriptor cuando sea necesario y educando al paciente para optimizar los resultados del tratamiento (Hepler & Strand, 1990; Cipolle et al., 2016).

Farmacovigilancia en formulación magistral

La farmacovigilancia se define como el conjunto de actividades destinadas a identificar, evaluar, comprender y prevenir los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos. Aunque tradicionalmente se ha centrado en medicamentos industriales, la farmacovigilancia es igualmente aplicable a las formulaciones magistrales, que pueden presentar riesgos específicos relacionados con la elaboración individualizada, la ausencia de estudios clínicos previos, y las poblaciones especiales en las que frecuentemente se utilizan (WHO, 2016; DIGEMID, 2018).

Detección y comunicación de sospechas de reacciones adversas: Toda sospecha de reacción adversa a una fórmula magistral debe documentarse y comunicarse a las autoridades competentes a través del sistema de farmacovigilancia nacional. El reporte debe incluir información sobre el paciente, el medicamento sospechoso incluyendo todos los componentes de la formulación, la reacción adversa observada, la relación temporal con la administración, y la evolución tras la suspensión. Los reportes de farmacovigilancia, incluso cuando la causalidad es incierta, contribuyen a la generación de conocimiento sobre la seguridad de las fórmulas magistrales (WHO, 2016; European Pharmacopoeia, 2022).

Capítulo 7

Discusión

FORMULACIÓN MAGISTRAL FARMACÉUTICA.
Investigación teórico-metodológica para el diseño y estandarización de
preparaciones individualizadas

El presente capítulo tiene como propósito realizar un análisis crítico y reflexivo de la propuesta teórico-metodológica desarrollada a lo largo de esta investigación, contrastando los planteamientos formulados con la evidencia científica disponible, las normativas farmacopeicas vigentes y las prácticas establecidas en el ámbito de la farmacotecnia magistral. La discusión se estructura en torno a cuatro ejes fundamentales: el análisis crítico de la propuesta metodológica, la comparación con referencias farmacopeicas y literatura especializada, las limitaciones inherentes al enfoque teórico-metodológico adoptado, y las implicancias para la práctica farmacéutica asistencial.

La formulación magistral, como actividad inherente al ejercicio profesional del farmacéutico, ha experimentado una evolución significativa en las últimas décadas, transitando desde una práctica predominantemente empírica hacia un campo de conocimiento cada vez más sistematizado y fundamentado científicamente. Este proceso de profesionalización y cientifización de la farmacotecnia magistral plantea desafíos importantes en términos de estandarización metodológica, validación de procedimientos y generación de evidencia que respalde las decisiones técnicas del formulador. En este contexto, la propuesta desarrollada en esta investigación busca contribuir a llenar una brecha identificada entre la práctica profesional cotidiana y la disponibilidad de referentes metodológicos estructurados.

Análisis crítico de la propuesta metodológica

La propuesta metodológica desarrollada en esta investigación se fundamenta en la integración sistemática de principios farmacotécnicos, fisicoquímicos y normativos que permiten estructurar un enfoque racional para el diseño y elaboración de fórmulas magistrales. Este abordaje representa un avance significativo respecto a las aproximaciones tradicionales, que frecuentemente se basan en la transmisión oral de conocimientos, la adaptación no documentada de formulaciones existentes o la reproducción acrítica de recetas sin un análisis profundo de sus fundamentos científicos. La sistematización propuesta permite al farmacéutico contar con un marco referencial que orienta la toma de decisiones técnicas de manera coherente y fundamentada.

Uno de los aspectos centrales de la propuesta metodológica es el énfasis en la preformulación como etapa fundamental del proceso de diseño de formulaciones. La caracterización fisicoquímica del principio activo, incluyendo parámetros como solubilidad, pKa, coeficiente de partición, estabilidad y compatibilidad fármaco-excipientes, constituye la base sobre la cual se construyen las decisiones posteriores de formulación. Este enfoque, ampliamente reconocido en el desarrollo farmacéutico industrial, ha sido adaptado y contextualizado para su aplicación en el ámbito de la formulación magistral, donde los recursos

y el tiempo disponibles pueden ser más limitados, pero donde la necesidad de fundamentación científica no debe comprometerse.

La propuesta incorpora además un modelo de validación teórico-metodológica que permite evaluar la coherencia y fundamentación de las formulaciones diseñadas, incluso en ausencia de validación experimental directa. Este modelo se basa en la evaluación sistemática de criterios como la fundamentación fisicoquímica, la coherencia farmacotécnica, la adecuación normativa, la reproducibilidad metodológica y la seguridad teórica. Si bien este enfoque no sustituye la necesidad de estudios experimentales para confirmar las propiedades del producto final, proporciona una herramienta valiosa para el farmacéutico que debe fundamentar sus decisiones técnicas en contextos donde la validación analítica completa puede no ser factible.

Fortalezas de la propuesta metodológica

Entre las principales fortalezas de la propuesta metodológica se destaca su carácter integrador, al articular conocimientos provenientes de diferentes disciplinas (fisicoquímica, farmacotecnia, farmacología, normativa sanitaria) en un marco coherente de aplicación práctica. Esta integración permite al farmacéutico comprender las

relaciones entre los diferentes factores que inciden en la calidad de una preparación magistral, evitando aproximaciones fragmentadas que pueden conducir a decisiones subóptimas. La propuesta no se limita a proporcionar recetas o procedimientos aislados, sino que ofrece un método de razonamiento que puede aplicarse a diferentes situaciones de formulación.

Otra fortaleza relevante es la flexibilidad del modelo propuesto, que puede adaptarse a diferentes contextos asistenciales y niveles de complejidad. El farmacéutico que trabaja en una farmacia comunitaria con recursos limitados puede aplicar los principios fundamentales de la propuesta utilizando la información disponible en literatura científica y farmacopeas, mientras que el profesional en un servicio de farmacia hospitalaria con mayor infraestructura puede complementar el enfoque teórico con estudios de estabilidad y validación analítica. Esta adaptabilidad aumenta la utilidad práctica de la propuesta y facilita su implementación en diversos escenarios profesionales.

La propuesta también fortalece la documentación técnica de las formulaciones magistrales, aspecto fundamental para garantizar la trazabilidad, reproducibilidad y mejora continua de los procesos. Al establecer criterios explícitos para el registro de las decisiones de formulación, las justificaciones técnicas y los parámetros de control de calidad, se contribuye a profesionalizar la práctica

de la formulación magistral y a generar un cuerpo de conocimiento documentado que puede ser consultado, revisado y mejorado progresivamente. Esta documentación resulta además indispensable para responder ante eventuales cuestionamientos sobre la calidad o idoneidad de las preparaciones realizadas.

Aspectos susceptibles de mejora

Si bien la propuesta metodológica presenta fundamentos sólidos y aplicabilidad práctica, también presenta aspectos que podrían fortalecerse en desarrollos futuros. Uno de ellos se relaciona con la necesidad de contar con mayor evidencia empírica que respalde las predicciones teóricas sobre estabilidad, compatibilidad y biodisponibilidad de las formulaciones diseñadas. Aunque la fundamentación teórica proporciona una base racional para la toma de decisiones, la confirmación experimental de estas predicciones permitiría refinar los criterios propuestos y aumentar la confianza en las predicciones realizadas.

Asimismo, la propuesta podría beneficiarse de una mayor articulación con herramientas computacionales y bases de datos especializadas que faciliten el acceso a información sobre compatibilidades fármaco-excipiente, perfiles de estabilidad y experiencias reportadas en literatura. La integración de recursos digitales permitiría agi-

lizar el proceso de diseño de formulaciones y reducir el riesgo de errores por falta de información disponible en el momento de la toma de decisiones. En este sentido, el desarrollo de plataformas o aplicaciones específicas para apoyo a la formulación magistral constituye un área de innovación con gran potencial para fortalecer la práctica profesional.

Comparación con referencias farmacopeicas y literatura

La propuesta metodológica desarrollada en esta investigación se fundamenta en las directrices establecidas por las principales farmacopeas internacionales, particularmente la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) y la Farmacopea Internacional de la OMS, así como en los lineamientos de Buenas Prácticas de Elaboración (BPE) establecidos por diversos organismos reguladores. Estas referencias normativas proporcionan el marco dentro del cual se inscribe la actividad de formulación magistral y establecen los estándares mínimos de calidad que deben cumplir las preparaciones individualizadas.

La USP, en sus capítulos generales sobre preparaciones magistrales (capítulos 795 y 797), establece requisitos específicos para la elaboración de formas farmacéuticas estériles y no estériles, incluyendo criterios de diseño de

instalaciones, calificación de personal, documentación, control de calidad y beyond-use dating. La propuesta metodológica desarrollada incorpora estos requerimientos como elementos fundamentales del proceso de formulación, adaptándolos al contexto de la práctica asistencial y complementándolos con criterios de fundamentación científica que trascienden el mero cumplimiento normativo. Se busca no solo cumplir con lo establecido, sino comprender las razones científicas que sustentan los requisitos normativos.

En relación con la literatura científica especializada, la propuesta se alinea con los planteamientos de autores reconocidos en el campo de la farmacotecnia y el diseño de formas farmacéuticas, como Aulton y Taylor (2018), Allen et al. (2014), Sinko (2020) y Remington (2021). Estos autores enfatizan la importancia de la preformulación, el conocimiento de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, la selección racional de excipientes y la aplicación de principios biofarmacéuticos en el diseño de medicamentos. La propuesta metodológica integra estos conceptos y los aplica específicamente al contexto de la formulación magistral, donde las características de producción individualizada y la diversidad de situaciones clínicas plantean desafíos particulares.

Concordancias con la evidencia científica

Un análisis detallado de la propuesta metodológica revela múltiples concordancias con la evidencia científica disponible en el campo de la farmacotecnia. Por ejemplo, la importancia otorgada a la solubilidad del principio activo como factor determinante de la biodisponibilidad se sustenta en numerosos estudios que han demostrado la correlación entre estos parámetros, particularmente para fármacos clasificados en las clases II y IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS). Las estrategias propuestas para mejorar la solubilidad, como el uso de co-solventes, tensioactivos y sistemas dispersos, están respaldadas por amplia evidencia en literatura farmacéutica.

De igual manera, los criterios establecidos para la evaluación de compatibilidad fármaco-excipiente se fundamentan en estudios que han documentado las interacciones fisicoquímicas más frecuentes entre principios activos y excipientes comunes. La metodología de análisis de compatibilidad propuesta, que incluye la revisión de literatura, el análisis de grupos funcionales y la consideración de condiciones ambientales, coincide con los enfoques recomendados por organismos reguladores y descritos en textos de referencia de desarrollo farmacéutico. La incorporación de estos criterios en la práctica magistral contribuye a prevenir problemas de estabilidad e incompatibilidades que pueden comprometer la calidad del medicamento.

La propuesta también concuerda con las tendencias actuales en personalización de la farmacoterapia, que enfatizan la necesidad de adaptar los medicamentos a las características individuales de los pacientes. En este sentido, la formulación magistral se posiciona como una herramienta valiosa para implementar enfoques de medicina personalizada, permitiendo la preparación de dosis ajustadas, formas farmacéuticas alternativas y combinaciones no disponibles comercialmente. Esta perspectiva alinea la práctica magistral con las tendencias contemporáneas en atención farmacéutica y refuerza su relevancia en el sistema de salud.

Divergencias y adaptaciones necesarias

Si bien la propuesta metodológica busca armonizarse con las referencias farmacopeicas y la literatura científica, también reconoce la necesidad de adaptaciones derivadas del contexto específico de la formulación magistral. A diferencia del desarrollo farmacéutico industrial, donde se dispone de recursos significativos para estudios de preformulación, optimización de formulaciones y validación de procesos, la formulación magistral se caracteriza por la preparación individualizada de medicamentos en respuesta a prescripciones específicas, frecuentemente con plazos reducidos y recursos limitados. Esta realidad impone la necesidad de enfoques pragmáticos que, sin com-

prometer la calidad, permitan tomar decisiones técnicas fundamentadas en tiempo real.

Una divergencia importante se relaciona con la extrapolación de datos de estabilidad de productos comerciales a formulaciones magistrales. Las farmacopeas proporcionan información sobre beyond-use dating para preparaciones magistrales que puede diferir sustancialmente de las fechas de vencimiento de productos industriales. La propuesta metodológica aborda esta divergencia estableciendo criterios conservadores para la asignación de tiempos de uso, considerando factores como la concentración del principio activo, el tipo de envase, las condiciones de almacenamiento y la evidencia disponible sobre estabilidad del fármaco en diferentes matrices.

Limitaciones del enfoque teórico-metodológico

El reconocimiento de las limitaciones inherentes al enfoque teórico-metodológico adoptado en esta investigación constituye un ejercicio indispensable de honestidad intelectual y rigor científico. Estas limitaciones no invalidan los aportes realizados, pero deben ser consideradas al interpretar los resultados y al planificar futuras investigaciones en el campo de la farmacotecnia magistral. Una comprensión clara de los alcances y restricciones del trabajo permite una utilización apropiada de sus productos

y orienta el desarrollo de estudios complementarios que aborden los aspectos no cubiertos.

Ausencia de validación experimental

La limitación más significativa del presente estudio radica en su carácter teórico-metodológico, sin realización de estudios experimentales de laboratorio que permitan confirmar las predicciones y criterios formulados. Si bien la fundamentación científica de las propuestas se basa en principios fisicoquímicos establecidos y en evidencia reportada en literatura, la validación experimental de las formulaciones desarrolladas proporcionaría un nivel de evidencia superior y permitiría refinar los criterios propuestos en función de resultados empíricos. Esta limitación es reconocida explícitamente en el alcance del estudio y responde a los objetivos planteados, pero debe ser considerada al evaluar la aplicabilidad de las propuestas.

La ausencia de validación experimental implica que aspectos como la estabilidad real de las formulaciones, la compatibilidad fármaco-excipiente bajo condiciones específicas de almacenamiento, las características organolépticas, la uniformidad de contenido y otros parámetros de calidad no han sido verificados mediante análisis de laboratorio. En consecuencia, las formulaciones presentadas deben considerarse como propuestas teóricas funda-

mentadas que requieren confirmación experimental antes de su implementación sistemática en la práctica asistencial. El farmacéutico que decida utilizar estas formulaciones debe aplicar criterios de validación apropiados a su contexto específico.

Generalización de criterios y situaciones específicas

La propuesta metodológica busca establecer criterios generales aplicables a diferentes tipos de formulaciones magistrales; sin embargo, cada situación de formulación presenta particularidades que pueden no estar completamente cubiertas por los lineamientos generales. La diversidad de principios activos, excipientes disponibles, vías de administración, poblaciones paciente y contextos asistenciales genera un espectro de situaciones que desborda cualquier intento de sistematización exhaustiva. En este sentido, la propuesta debe considerarse como un marco referencial que orienta el razonamiento del farmacéutico, pero no como un conjunto de reglas rígidas que sustituyen el juicio profesional.

Las formulaciones específicas desarrolladas como ejemplos de aplicación del método representan situaciones relativamente comunes en la práctica magistral, pero no abarcan la totalidad de los escenarios que puede enfrentar el farmacéutico. Situaciones como la formulación

de principios activos de alta potencia, la preparación de formas estériles complejas, la elaboración de preparaciones para poblaciones especiales (neonatos, pacientes oncológicos, entre otros) requieren consideraciones adicionales que trascienden el alcance de las formulaciones modelo presentadas. El profesional debe aplicar los principios metodológicos generales y complementarlos con la información específica disponible para cada situación.

Dependencia de información secundaria

La fundamentación de la propuesta metodológica depende en gran medida de información secundaria proveniente de literatura científica, farmacopeas y documentos normativos. Si bien estas fuentes constituyen referentes válidos y confiables, la calidad de las decisiones de formulación depende de la disponibilidad y accesibilidad de información actualizada y relevante para cada situación específica. En algunos casos, la información disponible sobre determinados principios activos o combinaciones puede ser limitada, incompleta o procedente de fuentes con diferente nivel de evidencia, lo que introduce un grado de incertidumbre en las decisiones tomadas.

Adicionalmente, la información reportada en literatura frecuentemente corresponde a condiciones experimentales específicas que pueden diferir de las condi-

ciones de la práctica magistral. Factores como la escala de producción, la pureza de los materiales, los equipos disponibles y las condiciones ambientales pueden influir en el comportamiento de las formulaciones de manera no completamente predecible a partir de la información disponible. Esta dependencia de información secundaria constituye una limitación inherente al enfoque teórico que debe ser reconocida y gestionada mediante la aplicación de márgenes de seguridad apropiados.

Implicancias para la práctica farmacéutica

Las implicancias de la propuesta metodológica desarrollada en esta investigación para la práctica farmacéutica asistencial son múltiples y abarcan diferentes dimensiones del ejercicio profesional. Estas implicancias trascienden el ámbito técnico de la formulación propiamente dicha y se proyectan hacia aspectos relacionados con la formación profesional, la gestión de servicios de farmacia, la seguridad del paciente y el posicionamiento del farmacéutico como profesional capaz de desarrollar y fundamentar preparaciones individualizadas de calidad.

Fortalecimiento de la práctica profesional

La propuesta metodológica contribuye al fortalecimiento de la práctica profesional del farmacéutico al pro-

porcionar herramientas que fundamentan científicamente las decisiones técnicas en formulación magistral. Este fortalecimiento se manifiesta en varios niveles: en primer lugar, aumenta la confianza del profesional en las decisiones que toma, al contar con criterios explícitos y documentados que respaldan sus elecciones de excipientes, métodos de elaboración y condiciones de conservación. En segundo lugar, mejora la capacidad de comunicación con otros profesionales de salud, al poder explicar las razones científicas que sustentan las formulaciones preparadas.

Adicionalmente, la propuesta contribuye a la profesionalización de la farmacotecnia magistral al establecer estándares de fundamentación que elevan el nivel de exigencia sobre la práctica. El farmacéutico que aplica la metodología propuesta no se limita a ejecutar procedimientos rutinarios, sino que asume un rol activo en el análisis, diseño y optimización de formulaciones. Esta posición activa fortalece la identidad profesional y posiciona al farmacéutico como un experto en medicamentos capaz de responder a necesidades terapéuticas no cubiertas por el mercado farmacéutico industrial.

Contribución a la seguridad del paciente

Las implicancias para la seguridad del paciente constituyen uno de los aspectos más relevantes de la propues-

ta metodológica. Al establecer criterios sistemáticos para la evaluación de compatibilidades, estabilidad y calidad de las formulaciones, se reducen los riesgos asociados a la preparación de medicamentos individualizados. La prevención de incompatibilidades fármaco-excipiente, la correcta selección de conservantes y antioxidantes, el establecimiento apropiado de tiempos de uso y las condiciones de almacenamiento son aspectos directamente relacionados con la seguridad del paciente que se abordan en la propuesta.

La documentación sistemática de las decisiones de formulación y sus fundamentos también contribuye a la seguridad al generar un registro que permite la trazabilidad de las preparaciones y la revisión de las decisiones tomadas. En caso de detectarse problemas con una formulación, la documentación permite identificar las razones de las decisiones tomadas y realizar las correcciones necesarias. Asimismo, la propuesta incluye criterios específicos para la atención de poblaciones vulnerables, como pacientes pediátricos y geriátricos, donde los requerimientos de seguridad pueden ser más exigentes.

Impacto en la formación académica

La propuesta metodológica tiene implicancias significativas para la formación académica de los farmacéuti-

cos, tanto en el pregrado como en la educación continua. La integración de un enfoque sistemático y fundamentado para la formulación magistral puede incorporarse en los currículos de farmacia como un contenido que articula conocimientos de diferentes asignaturas (físicoquímica, farmacotecnia, farmacología, deontología) en una aplicación práctica relevante. Los estudiantes pueden desarrollar competencias de razonamiento farmacéutico que trascienden la memorización de recetas y procedimientos aislados.

En el ámbito de la educación continua, la propuesta metodológica proporciona un marco conceptual que puede servir como base para programas de actualización profesional en farmacotecnia magistral. Los farmacéuticos en ejercicio pueden beneficiarse de un enfoque estructurado que les permita revisar y mejorar sus prácticas actuales de formulación, incorporando criterios de fundamentación científica y documentación técnica. Este proceso de actualización profesional contribuye a mantener la relevancia de la formulación magistral como competencia distintiva del farmacéutico en un entorno de constante evolución de la farmacoterapia.

Perspectivas de investigación futura

La propuesta metodológica abre múltiples líneas de investigación futura que pueden contribuir a fortalecer el

campo de la farmacotecnia magistral. Una línea prioritaria es la validación experimental de las formulaciones propuestas y de los criterios teóricos establecidos, mediante estudios de estabilidad, análisis de compatibilidad y evaluación de parámetros de calidad. Estos estudios proporcionarían evidencia empírica que complementaría la fundamentación teórica y permitiría refinar los criterios metodológicos en función de resultados concretos.

Otra línea de investigación relevante se relaciona con el desarrollo de herramientas informáticas y bases de datos que faciliten la aplicación de la metodología propuesta en la práctica cotidiana. La creación de aplicaciones que integren información sobre propiedades fisicoquímicas de fármacos, compatibilidades conocidas, formulaciones de referencia y criterios de calidad permitiría agilizar el proceso de diseño de formulaciones magistrales y reducir el riesgo de errores por falta de información. El desarrollo colaborativo de estos recursos, con participación de la comunidad farmacéutica, constituye un área de innovación con gran potencial de impacto.

Finalmente, la investigación en farmacotecnia magistral puede extenderse hacia el estudio de nuevos excipientes y tecnologías de formulación aplicables al contexto magistral. La incorporación de excipientes de funcionalidad mejorada, sistemas de liberación modificada, nanopartículas y otras tecnologías innovadoras en la

preparación individualizada de medicamentos representa un campo de desarrollo que puede ampliar las posibilidades terapéuticas disponibles y mejorar la calidad de las preparaciones magistrales. Estas líneas de investigación contribuirían a posicionar la formulación magistral como un campo dinámico y en constante evolución, integrando los avances de la ciencia farmacéutica en beneficio de los pacientes que requieren medicamentos individualizados.

En síntesis, el análisis crítico de la propuesta metodológica desarrollada en esta investigación revela un balance entre fortalezas significativas y limitaciones reconocidas. La integración de principios farmacotécnicos, fisicoquímicos y normativos en un marco metodológico estructurado constituye un aporte relevante para la práctica de la formulación magistral, especialmente en contextos donde la disponibilidad de referentes metodológicos estructurados es limitada. Las concordancias con la evidencia científica y las referencias farmacopeicas validan el enfoque adoptado, mientras que las limitaciones identificadas orientan el desarrollo de investigaciones complementarias que permitan consolidar y refinar la propuesta. Las implicancias para la práctica farmacéutica se proyectan hacia el fortalecimiento profesional, la mejora de la seguridad del paciente, la innovación en la formación académica y la apertura de nuevas líneas de investigación en un campo de creciente relevancia para la atención farmacéutica integral.

Capítulo 8

Conclusiones y recomendaciones

FORMULACIÓN MAGISTRAL FARMACÉUTICA.
Investigación teórico-metodológica para el diseño y estandarización de
preparaciones individualizadas

La culminación de esta investigación teórico-metodológica sobre el diseño y estandarización de preparaciones individualizadas exige una síntesis reflexiva que articule los hallazgos obtenidos, los aportes generados y las proyecciones hacia futuros desarrollos en el campo de la farmacotecnia magistral. Este capítulo final no pretende ser un mero resumen de lo expuesto, sino una integración crítica que permita valorar la significancia del trabajo realizado y establecer pautas para su aplicación y mejora continua.

Conclusiones generales

La investigación realizada ha permitido alcanzar los objetivos propuestos, generando una propuesta teórico-metodológica estructurada para el diseño y elaboración de fórmulas magistrales. A partir del análisis sistemático de los fundamentos científicos, normativos y prácticos de la formulación magistral, se pueden establecer las siguientes conclusiones generales:

Primera conclusión: La formulación magistral farmacéutica constituye un campo de conocimiento susceptible de sistematización metodológica, que trasciende la mera aplicación empírica de recetas y procedimientos tradicionales. Los principios fisicoquímicos, farmacotécnicos y biofarmacéuticos que rigen el comportamiento de

los sistemas farmacéuticos proporcionan una base racional para la toma de decisiones técnicas, permitiendo al farmacéutico fundamentar científicamente sus elecciones de excipientes, métodos de elaboración y condiciones de conservación. Esta fundamentación científica representa un avance significativo respecto a las aproximaciones tradicionales basadas en la transmisión oral de conocimientos o la reproducción acrítica de formulaciones.

Segunda conclusión: La preformulación emerge como etapa fundamental en el proceso de diseño de fórmulas magistrales. La caracterización fisicoquímica del principio activo, incluyendo parámetros como solubilidad, pKa, coeficiente de partición, estabilidad y compatibilidad fármaco-excipientes, constituye el fundamento sobre el cual se construyen las decisiones posteriores de formulación. La aplicación sistemática de estos criterios permite predecir el comportamiento del sistema farmacéutico y anticipar potenciales problemas de estabilidad, biodisponibilidad o seguridad, reduciendo la dependencia de ensayos de prueba y error.

Tercera conclusión: El modelo de validación teórico-metodológica propuesto proporciona una herramienta práctica para evaluar la coherencia y fundamentación de las formulaciones diseñadas, especialmente en contextos donde la validación experimental completa puede no ser factible. Los criterios de evaluación establecidos (fun-

damentación fisicoquímica, coherencia farmacotécnica, adecuación normativa, reproducibilidad metodológica y seguridad teórica) permiten al farmacéutico documentar y justificar sus decisiones técnicas, fortaleciendo la calidad y la trazabilidad de las preparaciones magistrales.

Cuarta conclusión: Las formulaciones modelo desarrolladas para formas farmacéuticas líquidas, sólidas y semisólidas demuestran la aplicabilidad práctica de la propuesta metodológica. Cada formulación ha sido diseñada considerando los criterios de fundamentación científica establecidos, incluyendo la selección racional de excipientes, la definición de métodos de elaboración reproducibles, el establecimiento de criterios de control de calidad y la especificación de condiciones de conservación apropiadas. Estas formulaciones constituyen referentes que pueden adaptarse a diferentes contextos y necesidades terapéuticas.

Quinta conclusión: La propuesta metodológica contribuye a fortalecer el posicionamiento del farmacéutico como profesional experto en medicamentos, capaz de desarrollar y fundamentar preparaciones individualizadas de calidad. Esta competencia distintiva adquiere relevancia creciente en un contexto de medicina personalizada, donde las necesidades terapéuticas individuales frecuentemente exceden las posibilidades de los medicamentos industrializados. La formulación magistral, sustentada en

una base metodológica rigurosa, se constituye como una herramienta valiosa para la atención farmacéutica integral.

Sexta conclusión: Las referencias farmacopeicas y la literatura científica especializada proporcionan un marco normativo y conceptual sólido para la práctica de la formulación magistral. La propuesta metodológica desarrollada se articula coherentemente con las directrices de la USP, Ph. Eur., Farmacopea Internacional de la OMS y los lineamientos de Buenas Prácticas de Elaboración, complementando estos referentes con criterios de fundamentación científica que enriquecen la práctica profesional y contribuyen a la mejora continua de la calidad de las preparaciones magistrales.

Aportes al campo de la farmacotecnia magistral

La investigación realizada ha generado diversos aportes al campo de la farmacotecnia magistral, tanto en el plano teórico como en el práctico y metodológico. Estos aportes representan contribuciones significativas que pueden nutrir el desarrollo futuro de la disciplina y fortalecer la práctica profesional del farmacéutico formulador.

Aporte teórico: La integración sistemática de principios fisicoquímicos, farmacotécnicos, biofarmacéuticos y normativos en un marco conceptual coherente constituye

un aporte teórico significativo. Esta integración permite superar las aproximaciones fragmentadas que frecuentemente caracterizan la literatura sobre formulación magistral, donde los conocimientos se presentan de manera dispersa y desarticulada. El marco conceptual propuesto facilita la comprensión de las relaciones entre los diferentes factores que inciden en la calidad de las preparaciones magistrales, proporcionando una base sólida para la toma de decisiones técnicas fundamentadas.

Aporte metodológico: El modelo de validación teórico-metodológica representa un aporte innovador que llena una brecha identificada entre la necesidad de fundamentar las formulaciones magistrales y la limitada disponibilidad de recursos para validación experimental en contextos asistenciales. Este modelo proporciona criterios explícitos y sistemáticos para evaluar la coherencia y fundamentación de las formulaciones, permitiendo al farmacéutico documentar y justificar sus decisiones técnicas sin requerir necesariamente la realización de estudios analíticos complejos. El modelo es adaptable a diferentes contextos y niveles de complejidad, aumentando su utilidad práctica.

Aporte práctico: Las formulaciones modelo desarrolladas para diferentes formas farmacéuticas constituyen un aporte práctico directamente utilizable por los farmacéuticos en ejercicio. Cada formulación incluye información detallada sobre composición, método de elaboración, criterios de control de calidad, condiciones de conserva-

ción y fundamentación técnico-científica, proporcionando un referente completo que puede aplicarse directamente o adaptarse a necesidades específicas. La inclusión de tablas de composición porcentual y procedimientos de elaboración paso a paso facilita la implementación práctica de las formulaciones.

Aporte documental: La propuesta de estructura y contenido para la documentación técnica de formulaciones magistrales contribuye a fortalecer la trazabilidad, reproducibilidad y mejora continua de los procesos. Al establecer criterios explícitos para el registro de las decisiones de formulación, las justificaciones técnicas, los parámetros de control y las condiciones de conservación, se proporciona una guía para la elaboración de documentos técnicos que respalden la calidad de las preparaciones y permitan la revisión y mejora sistemática de los procedimientos.

Aporte formativo: Los materiales desarrollados pueden constituir un recurso valioso para la formación académica de farmacéuticos, tanto en el pregrado como en la educación continua. La articulación de fundamentos teóricos con ejemplos prácticos de formulación facilita la comprensión de conceptos complejos y el desarrollo de competencias de razonamiento farmacéutico. Los estudiantes y profesionales en formación pueden beneficiarse de un enfoque integrado que conecta conocimientos de diferentes asignaturas en una aplicación práctica relevante.

Aporte normativo: La propuesta contribuye a enriquecer la interpretación y aplicación de las normativas sanitarias vigentes sobre formulación magistral, al proporcionar criterios de fundamentación científica que complementan los requisitos establecidos por las farmacopeas y los lineamientos de Buenas Prácticas de Elaboración. Esta contribución puede ser relevante para organismos reguladores, instituciones de salud y organizaciones profesionales interesadas en fortalecer los estándares de calidad de la formulación magistral.

Recomendaciones para la práctica y futuras investigaciones

Los hallazgos y aportes de esta investigación permiten formular recomendaciones orientadas a fortalecer la práctica de la formulación magistral y a guiar el desarrollo de futuras investigaciones en el campo de la farmacotecnia magistral.

Recomendaciones para la práctica farmacéutica

Recomendación 1: Implementar sistemáticamente la etapa de preformulación en el proceso de diseño de fórmulas magistrales. Los farmacéuticos responsables de la elaboración de preparaciones magistrales deberían incor-

porar la revisión sistemática de las propiedades fisicoquímicas del principio activo como paso previo a la definición de la formulación. Esta práctica, ampliamente establecida en el desarrollo farmacéutico industrial, proporciona una base racional para las decisiones de formulación y contribuye a prevenir problemas de estabilidad, compatibilidad y biodisponibilidad.

Recomendación 2: Establecer procedimientos estandarizados de documentación técnica para todas las formulaciones magistrales elaboradas. La documentación debería incluir, como mínimo, la identificación del principio activo y sus propiedades fisicoquímicas relevantes, la justificación de la selección de excipientes, la descripción detallada del método de elaboración, los criterios de control de calidad aplicables, las condiciones de conservación y el tiempo de uso asignado, así como las referencias bibliográficas y normativas que sustentan las decisiones tomadas.

Recomendación 3: Aplicar el modelo de validación teórico-metodológica propuesto como herramienta para la evaluación y mejora continua de las formulaciones magistrales. Los criterios establecidos permiten identificar aspectos susceptibles de optimización y fundamentar las decisiones técnicas adoptadas. La aplicación sistemática de este modelo contribuye a elevar los estándares de calidad de las preparaciones y a fortalecer la confianza en los resultados obtenidos.

Recomendación 4: Desarrollar programas de capacitación continua en farmacotecnia magistral para los farmacéuticos involucrados en la elaboración de preparaciones individualizadas. Estos programas deberían actualizar los conocimientos sobre principios fisicoquímicos, nuevas tecnologías de formulación, cambios normativos y buenas prácticas de documentación. La formación continua es esencial para mantener la competencia profesional en un campo en constante evolución.

Recomendación 5: Establecer mecanismos de comunicación e intercambio de experiencias entre farmacéuticos formuladores de diferentes instituciones. La creación de redes profesionales, bases de datos compartidas o foros de discusión facilitaría la difusión de conocimientos, la identificación de problemas comunes y el desarrollo colaborativo de soluciones. El trabajo en red contribuye a superar las limitaciones derivadas del trabajo aislado y a acelerar la mejora de las prácticas.

Recomendación 6: Integrar los principios de seguridad del paciente en todas las etapas del proceso de formulación magistral. Esto incluye la implementación de sistemas de farmacovigilancia específicos para preparaciones magistrales, la elaboración de instrucciones de uso claras para los pacientes, la identificación proactiva de riesgos potenciales y la aplicación de medidas preventivas. La seguridad del paciente debe ser considerada un objetivo transversal que orienta todas las decisiones técnicas.

Recomendaciones para futuras investigaciones

Recomendación 7: Desarrollar estudios experimentales de validación de las formulaciones propuestas y de los criterios teóricos establecidos. La realización de estudios de estabilidad, análisis de compatibilidad fármaco-excipiente, evaluación de parámetros de calidad y, cuando sea pertinente, estudios de biodisponibilidad, proporcionaría evidencia empírica que complementaría la fundamentación teórica y permitiría refinar los criterios metodológicos propuestos.

Recomendación 8: Investigar la aplicabilidad de nuevas tecnologías de formulación en el contexto de la preparación magistral. Tecnologías como la impresión tridimensional de medicamentos, los sistemas de liberación modificada basados en nanopartículas, los excipientes de funcionalidad mejorada y los dispositivos de administración innovadores representan áreas de desarrollo con gran potencial para ampliar las posibilidades terapéuticas de la formulación magistral.

Recomendación 9: Desarrollar herramientas informáticas de apoyo a la formulación magistral. La creación de bases de datos de compatibilidades fármaco-excipiente, aplicaciones para el cálculo de parámetros de formulación, sistemas expertos para el diseño de formulaciones y plataformas de documentación electrónica constituye

un área de innovación con gran potencial para agilizar los procesos y reducir el riesgo de errores.

Recomendación 10: Realizar estudios de implementación que evalúen la aplicabilidad y utilidad de la propuesta metodológica en diferentes contextos asistenciales. La investigación sobre los factores que facilitan u obstaculizan la implementación de las propuestas, las adaptaciones necesarias para diferentes realidades y los resultados obtenidos en términos de calidad de las preparaciones proporcionaría información valiosa para el perfeccionamiento del modelo.

Recomendación 11: Investigar las necesidades terapéuticas no cubiertas que podrían atenderse mediante formulación magistral. La identificación sistemática de brechas terapéuticas, particularmente en poblaciones especiales como pacientes pediátricos, geriátricos o con condiciones clínicas específicas, orientaría el desarrollo de nuevas formulaciones y fortalecería la relevancia clínica de la farmacotecnia magistral.

Recomendación 12: Desarrollar estudios de impacto que evalúen la contribución de la formulación magistral a la calidad de la atención farmacéutica y a los resultados en salud de los pacientes. Evidencia sobre la efectividad de las preparaciones magistrales en comparación con alternativas disponibles, la satisfacción de los pacientes y los profesionales, y los costos asociados a la atención

mediante medicamentos individualizados contribuiría a fundamentar la relevancia del campo y a posicionarlo adecuadamente en el sistema de salud.

Reflexión final

La formulación magistral farmacéutica representa un campo de conocimiento y práctica profesional con profunda relevancia sanitaria, al constituirse como herramienta privilegiada para la atención de necesidades terapéuticas individuales no cubiertas por el mercado farmacéutico industrial. La sistematización metodológica de este campo, emprendida en esta investigación, contribuye a fortalecer su fundamento científico, a elevar los estándares de calidad de las preparaciones y a reafirmar el rol del farmacéutico como profesional experto en medicamentos.

El enfoque teórico-metodológico propuesto no pretende agotar las posibilidades de desarrollo del campo, sino establecer una base sobre la cual puedan construirse mejoras sucesivas. La ciencia farmacéutica avanza constantemente, incorporando nuevos conocimientos, tecnologías y enfoques que enriquecen la práctica profesional. La formulación magistral, como expresión aplicada de la farmacotecnia, debe permanecer abierta a estas innovaciones, integrándolas de manera crítica y adaptándolas a las particularidades de la preparación individualizada de medicamentos.

Finalmente, la investigación realizada reafirma el valor de la formulación magistral como competencia distintiva del farmacéutico y como componente esencial de una atención farmacéutica integral y centrada en el paciente. En un contexto de creciente personalización de la medicina, donde las necesidades terapéuticas individuales demandan respuestas flexibles y fundamentadas, la farmacotecnia magistral se posiciona como un campo de creciente relevancia, cuya consolidación científica y metodológica representa un aporte significativo al sistema de salud y a la calidad de vida de los pacientes que requieren medicamentos individualizados.

Referencias

- Abarca, E., Hernando, P., & Gilaberte, Y. (2020). Revisión de las fórmulas magistrales de mayor interés en dermatología pediátrica. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 112, 736-745.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2023, 27 de febrero). *Farmacopea y formulación magistral*. Gobierno de España. <https://n9.cl/qqze1>
- Aiken, L. (1985). Three coefficients for analyzing the reliability and validity of ratings. *Educational and Psychological Measurement*, 45(1), 131-142. <https://doi.org/10.1177/0013164485451012>
- Alessandrini, E., Gonakova, M., Batchelor, H., Gizurason, S., Iurian, S., Klein, S., & Tuleu, C. (2023). Colour of medicines and children's acceptability? A systematic literature review of children's perceptions about colours of oral dosage forms. *Pharmaceutics* 15(7).
- Alkathiri, F., Eid, O., Altuwaijri, N., Alfaraj, R., Eltahir, E., Alsabbagh, H., & Altoum, G. (2025). Stability assessment of furosemide oral suspension in hospital extemporaneous preparations. *Pharmaceuticals*, 18(7).
- Allen, L. V., Popovich, N. G., & Ansel, H. C. (2014). *Ansel's pharmaceutical calculations*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Amin, M., Nørgaard, L., Cavaco, A., Witry, M., Hillman, L., Cernasev, A., & Desselle, S. (2020). Establishing trustworthiness and authenticity in qualitative pharmacy research. *Research in Social & Administrative Pharmacy*, 16(10), 1472-1482. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.02.005>
- Annereau, M., Secretan, P.-H., & Do, B. (2026). A risk-based, QTPP-driven framework for semi-solid extrusion 3D printing of personalized medicines: Integrating hospital compounding and clinical trial regulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 216.

- Aref, H., Witry, M., Olufemi-Yusuf, D., & Guirguis, L. (2021). Ensuring quality qualitative research reporting in community pharmacy: A systematic literature review. *International Journal of Pharmacy Practice*, 29(5), 416–427.
- Arias-Odón, F. (2023). Investigación documental, investigación bibliométrica y revisiones sistemáticas. *Revista electrónica de Humanidades, Educación y Comunicación Social*, 31(22), 9–28.
- ASHP. (2022). *The pharmacist guide to assigning a beyond use date to a compounded sterile or nonsterile preparation*. ASHP.
- Asociación Española de Pediatría. (2020). *Pediamécum: Clonidina*. Comité de Medicamentos, AEP.
- Asociación Nacional de Farmacéuticos Magistrales. (2021). *Guía magistral hospitalaria*. São Paulo, Brasil.
- Aulton, M. E., & Taylor, K. M. G. (2018). *Aulton's pharmaceuticals: The design and manufacture of medicines*. Elsevier.
- Ayyoubi, S., Holst, A., Maduro, J., Van der Kuy, P., Van Ee, R., Van de Velde, D., ... Ruijgrok, E. (2025). Benchmarking pharmaceutical quality and manufacturing costs of 3D printing against conventional compounding methods for personalization of medicine. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 212.
- Bachawala, S., & Gonzalez, M. (2023). Development of mechanistic reduced order models (ROMs) for glidant and lubricant effects in continuous manufacturing of pharmaceutical solid-dosage forms. *ESCAPE*, 51, 1129–1134.
- Badillo-García, M., & Arias, J. (2020). Primeros estudios de preformulación en el desarrollo de una suspensión farmacéutica de micropartículas de praziquantel destinada a la vía de administración oral. *Ars Pharmaceutica*, 60(4).

- Baratta, F., Zingarelli, C., Fanton, F., Lamy, E., Di Lascio, G., & Brusa, P. (2025). Metronidazole suspension for paediatric use in developing countries: Formulation, quality, and stability. *Pharmaceutics* 17(6).
- Bardin, L. (2002). *Análisis de contenido*. Akal SA.
- Barnes, T. M., Mijaljica, D., Townley, J. P., Spada, F., & Harrison, I. P. (2021). Vehicles for drug delivery and cosmetic moisturizers: Review and comparison. *Pharmaceutics*, 13(12).
- Baser, K., Erdag, E., & Haskoglu, I. (2025). Menthol: A comprehensive review of its pharmacological properties and therapeutic applications. *Sage Journals Home*, 20(11).
- Belayneh, A., & Tessema, Z. (2021). A systematic review of the stability of extemporaneous pediatric oral formulations. *ScientificWorld-Journal*, 2021.
- Bello, W., Pezzatti, J., Rudaz, S., & Sadeghipour, F. (2024). Study of leachable compounds in hospital pharmacy-compounded pre-filled syringes, infusion bags and vials. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 113(11), 3227–3237.
- Bernardo, A. R., Faccin, T., de Oliveira, M. G., Castro Hoshino, L. V., Baesso, M. L., Pangoni, F. B., & Bruschi, M. L. (2024). The impact of isopropanol and carbomer type on physicochemical characteristics of bioadhesive thermoresponsive platforms for eprinomectin delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 10(12).
- Bharate, S. S., Bharate, S. B., & Bajaj, A. N. (2016). Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: A comprehensive review. *Journal of Excipients and Food Chemicals*, 1(3), 11–31.

- Bobillot, M., Delannoy, V., Trouillard, A., Kinowski, J., Sanchez-Balles-ter, N., & Soulairol, I. (2024). Potentially harmful excipients: State of the art for oral liquid forms used in neonatology and pediatrics units. *Pharmaceutics*, 16(1).
- Boletín Oficial del Estado. (2001, 23 de febrero). *Real Decreto 175/2001*. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. <https://n9.cl/lrefhl>
- Boudoukhani, M., Yahoum, M. M., Ezzroug, K., Toumi, S., Lefnaoui, S., Moulai-Mostefa, N., ... Zhang, J. (2024). Formulation and characterization of double emulsions W/O/W stabilized by two natural polymers with two manufacturing processes (Comparative study). *ChemEngineering*, 8(2).
- Bouwhuis, N., Jacobs, B. A. W., & Kemper, M. (2023). Product development and quality of pharmacy compounded chenodeoxycholic acid capsules for Dutch cerebrotendinous xanthomatosis patients. *Frontiers in Pharmacology*, 14.
- Bowen, G. A. (2009). Document analysis as a qualitative research method. *Emerald Insight*, 9(2), 27–40.
- Braun, V., & Clarke, V. (2021). *Thematic analysis: A practical guide*. SAGE.
- Brusac, E., Jeličić, M. L., Cvetnić, M., Amižić, K., Nigović, B., & Mornar, A. (2021). A comprehensive approach to compatibility testing using chromatographic, thermal and spectroscopic techniques: Evaluation of potential for a monolayer fixed-dose combination of 6-mercaptopurine and folic acid. *Pharmaceutics*, 14(3).
- Burande, A. S., Dhakare, S. R., Dondulkar, A. S., Gatkine, T. R., Bhagchandani, D. J., Sonule, M. S., & Prasad, S. (2024). A review on the role of co-processed excipients in tablet formulations. *Hybrid Advances*.

- Campos Basterrechea, N., Hormigó Puertas, I., Pérez Parra, Z., Cuan Aguilar, Y., & Hernández Silva, J. (2023). Conocimientos básicos para la preparación y uso de fórmulas magistrales en oftalmología. *Rev Cubana Oftalmol*, 36(3).
- Caritá, A. C., Kichou, H., Legrand, F.-X., Verger, A., Perse, X., Rapetti, L., ... Munnier, E. (2025). Improvement of the rheological properties and performance of liquid crystal emulsions: Influence of oil addition and/or high-frequency ultrasound treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 682.
- Carter, B., Gibson, B., Peak, M., Blake, L., & Bracken, L. (2025). Children's perspectives on the acceptability of medicine, how to assess acceptability and the development of the Theoretical Framework of Children's Medicine Acceptability: A qualitative study. *RPS Pharmacy and Pharmacology Reports* 4(2).
- Carvalho, M. J., Barbosa, J., Rosendo da Silva, M., Albano, H., & Teixeira, P. (2024). Impact of polysorbate 80 on the antimicrobial activity of oregano and thyme. *Molecules*, 30(1).
- Cassano, R., Di Gioia, M. L., & Trombino, S. (2021). Gel-based materials for ophthalmic drug delivery. *Gel*, 7(3).
- Cerda Gutiérrez, H. (2021). *Los elementos de la investigación*. Magisterio.
- Céspedes Tupayachi, H. (2023). *Situación actual de la formulación magistral y sus perspectivas de desarrollo en la ciudad del Cusco* [Tesis de pregrado, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco].
- Chachlioutaki, K., Li, X., Koltsakidis, S., Abdelhakim, H. E., Bouropoulos, N., Tzetzis, D., & Fatouros, D. G. (2025). How sugar types and fabrication methods affect palatability in paediatric-friendly oromucosal pullulan films of chlorpromazine hydrochloride. *Carbohydrate Polymers*, 348.

- Chatzidopavlaki, P., Triantafyllopoulou, E., Pippa, N., Valsami, G., & Dallas, P. (2024). Recent advances in the technology of effervescent tablets: Lessons learned and future perspectives. *RSC Pharmaceuticals*, 2(1), 8-18.
- Colegio Oficial de Farmaceuticos de Valencia. (2025, 20 de marzo). *No-vedades en la formulación magistral de administración oral*. <https://n9.cl/bizm7x>
- Comoglu, T., & Ozyilmaz, E. (2025). Pharmaceutical excipients in pediatric and geriatric drug formulations: Safety, efficacy, and regulatory perspectives. *Pharmaceutical Development and Technology*, 30(1), 1–9.
- Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España. (2025, 10 de diciembre). *Documentación sobre formulación magistral*. <https://n9.cl/gpwfi>
- Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España. (2025, 22 de diciembre). *Código de Deontología de la Profesión Farmacéutica – 2023*. <https://n9.cl/bn06v>
- Czerniel, J., Gostyńska, A., Jańczak, J., & Stawny, M. (2023). A critical review of the novelties in the development of intravenous nanoe-mulsions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 191, 36-56.
- De la Paz Mellado, V., & Lampert Grassi, M. (2023). *Regulación del recetario magistral: Periodo de vida útil de los preparados magistrales*. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile.
- Del Arco, J. (2002). *Formulación magistral en pediatría*. Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría.
- Desai, P. M., Liew, C. V., & Heng, P. W. S. (2016). Review of disintegrants and the disintegration phenomena. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(9), 2545–2555.

- DIGEMID. (2018). *Normas técnicas relacionadas con la preparación de fórmulas magistrales*. Ministerio de Salud del Perú.
- Dijkers, E., Polonini, H., & Ferreira, A. O. (2020). Always the right dose? Content uniformity in over 100 different formulations tested. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 24(5), 408–412.
- Divya, Joshi, S., Appukuttan, J., Chandrapala, J., & Majzoobi, M. (2025). Impact of conventional and advanced techniques on stability of natural food colourants. *Foods*, 14(18).
- Dressman, J. B., & Reppas, C. (2000). In vitro-in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11.
- Dressman, J. B., & Reppas, C. (2017). In vitro–in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. En *Oral drug absorption: Prediction and assessment*. Elsevier.
- Dubois, L., Bouguergour, C., Paoli-Lombardo, R., Castera-Ducros, C., Jean, C., Fuchs, M., & Curti, C. (2025). Compounding and stability studies of liquid oral formulations of beta-blockers (bisoprolol, betaxolol, and nadolol) for paediatric patients. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 28.
- Escudero Sánchez, C. L., & Cortez Suárez, L. A. (2018). *Técnicas y métodos cualitativos para la investigación científica*. Universidad Técnica de Machala.
- Espáriz de la Cruz, P. (2025). Comprehensive analysis of compounded prescription orders: Types of errors and variability among autonomous communities in Spain. *Farmacia Comunitaria*, 17(2), 48–59.

- Esquirol-Caussa, J., Sanchez-aldeguer, J., & Santamaria, I. (2017). La revisión bibliográfica, base de la investigación. *Financial Economics*.
- Esteban-Jiménez, Ó., & Hernández-Rodríguez, M. (2025). Drug shortages in family medicine practice. *Atención Primaria*.
- Europeana Medicine Agency. (2018). *Information for the package leaflet regarding polysorbates used as excipients in medicinal products for human use*. EMA.
- Europeana Medicine Agency. (2020). *Guideline on the quality of water for pharmaceutical use*. EMA.
- Fadda, H., Weiler, H., Carvalho, M., Lee, Y., Dassouki, H., AbuBlan, R., & Tuleu, C. (2024). Pediatric oral extemporaneous preparations and practices: International Pharmaceutical Federation (FIP) global study. *Air Uni Mi*.
- FDA. (2024). *Control of nitrosamine impurities in human drugs: Guidance for industry*. Center for Drug Evaluation and Research.
- FDA. (2025). *Q3E guideline for extractables and leachables*. <https://n9.cl/judyl>
- Fioramonti Calixto, G., Pestana, A. S., Costa Bezerra, A., Tavares Luiz, M., Lobato Duarte, J., Chorilli, M., & Franz-Montan, M. (2025). In vitro proof-of-concept study: Lidocaine and epinephrine co-loaded in a mucoadhesive liquid crystal precursor system for topical oral anesthesia. *Pharmaceuticals*, 18(8).
- Freires, I. A., Denny, C., Benso, B., de Alencar, S. M., & Rosalen, P. L. (2015). Antibacterial activity of essential oils and their isolated constituents against cariogenic bacteria: A systematic review. *Molecules*, 20(4), 7329–7358.

- Freisz, A., Dhifallah, I., Basle, Y., Jouannet, M., Chennell, P., Garrait, G., & Sautou, V. (2024). Development and characterization of novel fast-dissolving pentobarbital suppositories for pediatric procedural sedation and comparison with lipophilic formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 15(3).
- Frey, K. B., Baker, H. C., Purcell, D. K., Lewis, A. R., & Engers, D. A. (2023). Use of resonant acoustic mixing technology for ultra-low-dose blending in a single-step mixing process. *Pharmaceutical Research*, 41(1), 165–183.
- Gabrič, A., Hodnik, Ž., & Pajk, S. (2022). Oxidation of drugs during drug product development: Problems and solutions. *Pharmaceutics*, 14(2).
- Gabriel Perez, Y. M., & Quispe Noa, M. A. (2018). *Perfil del Químico Farmacéutico sobre las formulaciones magistrales que se preparan en el Hospital Regional Docente Materno Infantil El Carmen* [Tesis de pregrado, Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt].
- Gershanik, J., Boecler, B., Ensley, H., McCloskey, S., & George, W. (1982). The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *New England Journal of Medicine*, 307(22), 1384–1388.
- Giannetti, M., Canale, V., Micheli, L., Fiori, M., Mazzuca, C., & Palleschi, A. (2023). An insight into the degradation processes of the anti-hypertensive drug furosemide. *Molecules*, 28(1).
- Grim, J., Armogida, M., Kachroo, P., Siddiqui, K., Cavinato, M., & Araga, M. (2024). Bioequivalence of a new pediatric paracetamol oral suspension compared with a marketed formulation in healthy adults: A randomized, open-label study. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*, 100.

- Hauber, B., Hand, M., Hancock, B., Zarrella, J., Harding, L., Ogden-Barker, M., & Watt, S. (2024). Patient acceptability and preferences for solid oral dosage form drug product attributes: A scoping review. *Patient Preference and Adherence*, 18, 1281–1297.
- Hernández-Sampieri, R. (2018). *Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta*. McGraw-Hill Interamericana.
- Hoang, V. T., Cong, C. T., Tran, H. T., Nguyen, H. T., & Nguyen, T. T. (2021). Influence of fatty alcohol mixing ratios on physicochemical properties of stearyl–cetyl–polysorbate 60–water ternary system: Insights from experiments and computer simulations. *Colloid and Polymer Science*, 299(5), 1885–1900.
- Hosny, K. M., Alkhalidi, H. M., Alharbi, W. S., Md, S., Sindi, A. M., Ali, S. A., & Kurakula, M. (2021). Recent trends in assessment of cellulose derivatives in designing novel and nanoparticulate-based drug delivery systems for improvement of oral health. *Polymers*, 14(1).
- Iglesias-Sancho, M., Llambí-Mateos, F., & Salleras-Redonnet, M. (2020). Formulación magistral en patología de la mucosa oral. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 111(10), 822–828.
- International Council For Harmonisation. (2025). *Stability testing of drug substances and drug products Q1*. ICH.
- Islam, M. T., Rodríguez-Hornedo, N., Ciotti, S., & Ackermann, C. (2004). Rheological characterization of topical carbomer gels neutralized to different pH. *Pharmaceutical Research*, 21(7), 1192–1199.
- ISMP. (2022). *Guidelines for sterile compounding and the safe use of sterile compounding technology*. ISMP.

- Jain, S., & Shah, R. (2023). Drug-excipient compatibility study through a novel vial-in-vial experimental setup: A benchmark study. *AAPS PharmSciTech*, 24(5).
- Jansook, P., Sigurdsson, H. H., Pilotaz, F., & Loftsson, T. (2024). Antimicrobial preservatives in cyclodextrin-containing drug formulations. *Pharmaceutics*, 16(12).
- Jaspers, M., Tegel, F., Roelofs, T., Starsich, F., Song, Y., Meir, B., ... Dickschhoff, B. (2024). Process intensification of pharmaceutical powder blending at commercial throughputs by utilizing semi-continuous mini-blending. *International Journal of Pharmaceutics*: X, 8.
- Jin, X., Imran, M., & Mohammed, Y. (2022). Topical semisolid products—Understanding the impact of metamorphosis on skin penetration and physicochemical properties. *Pharmaceutics*, 14(11).
- Johnson, J. L., Adkins, D., & Chauvin, S. (2020). A review of the quality indicators of rigor in qualitative research. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 84(1).
- Khan, A. (2015). The role of disintegrants in solid oral dosage manufacturing. *World Journal of Pharmaceutical Research*.
- Kim, K.-S., Cho, H.-J., Din, F. U., Cho, J.-H., & Choi, H.-G. (2025). Surfactant–particle engineering hybrids: Emerging strategies for enhancing solubility and oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Pharmaceutics*, 18(1).
- Lalla, R. V., Sonis, S. T., & Peterson, D. E. (2009). Management of oral mucositis in patients with cancer. *Dental Clinics of North America*, 52(1).

- Lamy, E., Orneto, C., Abdou Ali, O., Kireche, L., Mathias, F., Bouguergour, C., & Curti, C. (2025). Formulation, quality control and stability study of pediatric oral dextrose gel. *Pharmaceuticals*, 18(2).
- Lara Garcia, R. J., Afonso Urich, J. L., Afonso Urich, A. C., Jeremi, D., & Khinast, J. G. (2025). Application of lactose co-processed excipients as an alternative for bridging pharmaceutical unit operations: Manufacturing an omeprazole tablet prototype via direct compression. *Scientia Pharmaceutica*, 93(2).
- Lawshe, C. H. (1975). A quantitative approach to content validity. *Personnel Psychology*, 28(4), 563–575.
- Lincoln, Y. S., & Guba, E. G. (1985). *Naturalistic inquiry*. Sage Publications.
- López, M., Justo, A., & Santos, P. (2025). Excipientes de medicamentos: necesarios, pero no inocuos. *Farmacéuticos Comunitarios*, 17(4), 65–80.
- Lozada, J. (2014). Investigación aplicada: Definición, propiedad intelectual e industria. *CienciAmérica: Revista de divulgación científica de la Universidad Tecnológica Indoamérica*, 3(1), 47–50.
- Ludgero, M. (2024). Determination of the required hydrophilic-lipophilic balance for the development of emulsions containing turpentine oil. *Research, Society and Development*, 18(3).
- Maher, S., Geoghegan, C., & Brayden, D. J. (2023). Safety of surfactant excipients in oral drug formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 202.
- Makkad, S., Sheikh, M., Shende, S., & Jirvankar, P. (2025). Pharmaceutical excipients: Functions, selection criteria, and emerging trends. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 15(2), 361–376.

- Maler, V., Goetz, V., Tardieu, M., El Khalil, A., Alili, J., Meunier, P., & Labarthe, F. (2023). Aspartame and phenylketonuria: An analysis of the daily phenylalanine intake of aspartame-containing drugs marketed in France. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1).
- Malkawi, R., & Altahrawi, L. (2025). Excipients in pharmaceuticals: Mechanisms of hypersensitivity and the role of global pharmacovigilance. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 33(4).
- Manterola, C., Rivadeneira, J., Delgado, H., Sotelo, C., & Otzan, T. (2023). ¿Cuántos tipos de revisiones de la literatura existen? Enumeración, descripción y clasificación (Revisión cualitativa). *International Journal of Morphology*, 41(4), 1240-1253.
- Marcelino Aranda, M. L., Martínez Cuevas, M. E., & Camacho Vera, A. E. (2024). Análisis documental, un proceso de apropiación del conocimiento. *Revista Digital Universitaria*, 25(6).
- Mendoza Martínez, O. (15 de junio de 2021). *Estabilidad de medicamentos*. BM Editores.
- Mingo, L. (2025, 9 de abril). Estos son los 8 requisitos de las fórmulas magistrales que fija la nueva Ley de Medicamentos. *El Global*. <https://elglobalfarma.com/>
- Ministerio de Sanidad España. (2024). *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria*. Ministerio de Sanidad España.
- MINSa. (2016). *Norma Técnica de Salud para la elaboración de preparados farmacéuticos (Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales)*, NTS N° 122-MINSa/DIGEMID-V.01. Resolución Ministerial N° 538-2016/MINSa. MINSa.

- MINSA. (2020, 8 de mayo). *Norma Técnica de Salud para la Elaboración de Preparados Farmacéuticos*. DIGEMID. <https://n9.cl/ov55o>
- MINSA. (2025, 14 de diciembre). *Decreto Supremo N° 014-2011-SA. Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos*. <https://n9.cl/yi6g1>
- MINSA. (s.f.). *Ley N.º 29459: Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios*. Congreso de la República.
- Morgan, H. (2022). Conducting a qualitative document analysis. *The Qualitative Report*, 27, 64-77.
- Musakhanian, J., Rodier, J.-D., & Dave, M. (2022). Oxidative stability in lipid formulations: A review of the mechanisms, drivers, and inhibitors of oxidation. *AAPS PharmSciTech*, 23(5).
- Nava de la Cruz, M., Calderón-Chiu, C., Vilchis-Gómez, D. M., Calderón-Santoyo, M., Jimenez-Sánchez, D. E., & Ragazzo-Sánchez, J. A. (2025). Optimization and characterization of an O/W emulsion based on *Coccoloba uvifera* seed protein loaded with extract of *Randia monantha*. *Processes*, 13(9).
- Németh, Z., Csóka, I., Jazani, R. K., Sipos, B., Haspel, H., Kozma, G., & Dobó, D. G. (2022). Quality by design-driven zeta potential optimisation study of liposomes with charge imparting membrane additives. *Pharmaceutics*, 14(9).
- Niguram, P., Polaka, S., Rathod, R., Kali, K., & Kate, A. S. (2020). Update on compatibility assessment of empagliflozin with the selected pharmaceutical excipients employed in solid dosage forms by thermal, spectroscopic and chromatographic techniques. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(2), 209–218.
- Oliveira, R., & Almeida, I. F. (2023). Patient-centric design of topical dermatological medicines. *Pharmaceutics*, 16(4).

- Omari, D. O., Akkam, Y., & Sallam, A. M. (2021). Drug-excipient interactions: An overview on mechanisms and effects on drug stability and bioavailability. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 25(4), 8402–8429.
- Oro-Ayude, M., Batalla, A., Dávila-Pousa, C., González-Freire, L., & Flórez, Á. (2022). Formulación magistral en pacientes con genodermatosis. Impacto en la calidad de vida: Un estudio transversal. *Actas Dermosifiliogr*, 113(6).
- Ortega-Bastidas, J. (2020). ¿Cómo saturamos los datos? Una propuesta analítica “desde” y “para” la investigación cualitativa. *Interciencia*, 45(6), 293–299.
- Palacios Chalacan, A. (2021). *Estabilidad de formulaciones magistrales a nivel hospitalario* [Tesis de pregrado, Universidad Central del Ecuador].
- Patel, K. G., Palmer, A., & Nixon, R. L. (2023). Allergic contact dermatitis from propylene glycol: A case series from Australia. *Contact Dermatitis*, 89(2), 79–84.
- Patil, M., Dwivedi, A., & Darwhekar, G. (2025). Pediatric and geriatric formulation tailoring dosage form for age-specific needs. *Research & Reviews: A Journal of Drug Formulation, Development and Production*, 12(02), 89–103.
- Pokar, D., Rajput, N., & Sengupta, P. (2020). Industrial approaches and considerations of clinical relevance in setting impurity level specifications for drug substances and drug products. *International Journal of Pharmaceutics*, 576.
- QF Academia. (2025, 23 de noviembre). *La formulación magistral*. <https://www.qfacademia.pe/la-formulacion-magistral/>

- Rajesh, R., Navya, V., & Kumar, S. (2022). Importance of drug–excipient compatibility studies by utilizing various analytical techniques – An overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, (11), 3473–3485.
- Red de autoridades en medicamentos de Iberoamérica. (2016). *Guía de buenas prácticas de elaboración control de calidad de preparaciones magistrales y oficinales*. Red EAMI.
- Rehman, Q., Akash, M. S. H., Imran, I., & Rehman, K. (2020). Stability of pharmaceutical products. En *Drug stability and chemical kinetics*. Springer.
- Remington, J. (2021). *Remington: The science and practice of pharmacy*. Pharmaceutical Press.
- Reyes-Ruiz, L. (2020). La investigación documental para la comprensión ontológica del objeto de estudio. *Universidad Simón Bolívar*.
- Ruiz Ramirez, J., Hamdani, I., Bermúdez Gazquez, L., Viney, A., & Herreros, J. (2025). Stability studies of clonazepam 2.5 mg/mL oral solution and 1 mg/mL parenteral solution in pre-filled polypropylene syringes. *Pharmaceutics*, 17(10).
- Sadowska, B., Gawinowska, M., Sztormowska, M., & Chełmińska, M. (2021). Hypersensitivity of azo dyes in urticaria patients based on a single-blind, placebo-controlled oral challenge. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 39(5), 877–879.
- Sahu, A. K., Goswami, A., Kate, A. S., & Sengupta, P. (2021). Identification and characterization of degradation impurities of ribociclib by LC–MS and in silico toxicity prediction. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 197.

- Saito, J., Nakamura, H., & Yamatani, A. (2022). Issues on powder forms for oral solution and suspension for pediatric patients in Japan: A questionnaire-based observational survey to pediatric pharmacists. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 56(2), 301–312.
- Sakai, S., Adachi, R., Miyazaki, T., Aso, Y., Okuda, H., & Teshima, R. (2012). Studies on the food allergenic proteins contained in pharmaceutical excipients. *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, (130), 58–65.
- Samaja, J. (2004). *Epistemología y metodología: Elementos para una teoría de la investigación científica*. Eudeba.
- Sampathkumar, K., & Kerwin, B. A. (2024). Roadmap for drug product development and manufacturing of biologics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 113(2), 314–331.
- Sánchez-Regaña, M., Llambí-Mateos, F., Salleras-Redonnet, M., Iglesias-Sancho, M., Collgros-Totosaus, H., & Umbert-Millet, P. (2013). La formulación magistral en la terapéutica dermatológica actual. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 104(9), 738–756.
- Secretan, P.-H., Annereau, M., & Do, B. (2025). A risk-based framework for hospital compounding: Integrating degradation mechanisms and predictive toxicology. *Pharmaceutics*, 17(9).
- Sinly, C., Saito, H., Anorach, R., Uramaru, N., Kaku, T., Benchawattanon, R., & Kubota, Y. (2023). Stability consideration in extemporaneous omeprazole suspension. *Asia-Pacific Journal of Science and Technology*, 28(1).
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333–339.

- Soni, M. G., Carabin, I. G., & Burdock, G. A. (2005). Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Chemical Toxicology*, 43(7), 985-1015.
- Stielow, M., Witczyńska, A., Kubryń, N., Fijałkowski, Ł., Nowaczyk, J., & Nowaczyk, A. (2023). The bioavailability of drugs—The current state of knowledge. *Molecules*, 28(24).
- Tapkir, N. S., Soni, F., Sahu, A. K., Jadav, T., Tekade, R. K., & Sengupta, P. (2021). A comprehensive review on assessment and key control strategies for impurities in drug development with a special emphasis on post-marketing surveillance. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, (4), 1510–1529.
- Tertusio, S. (2024, 7 de noviembre). *Uso ético de fuentes en la investigación científica*. Ifadesa. <https://n9.cl/8fnbt>
- The Committee on Publication Ethics. (2020, 24 de diciembre). *Directrices del Comité de Ética de la Publicación (COPE)*. Universo Abierto. <https://n9.cl/21fix>
- Tomić, S. L., Radić, M. M., Vuković, J. S., Filipović, V. V., Nikodinovic-Runic, J., & Vukomanović, M. (2023). Alginate-based hydrogels and scaffolds for biomedical applications. *Marine Drugs*, 21(3).
- Turantaş, F., Göksungur, Y., Dinçer, A., Ünlütürk, A., Güvenç, U., & Zorlu, N. (1999). Effect of potassium sorbate and sodium benzoate on microbial population and fermentation of black olives. *Journal of Food Science*, 79(9), 1197-1202.
- Ulrich, M., & Cotts, S. (2022, 02 de mayo). *Reología de fármacos tópicos para el desarrollo de nuevos productos o equivalentes genéricos*. Waters. <https://n9.cl/jwyni>
- United States Pharmacopeia. (2023). *USP–NF*. United States Pharmacopeial Convention.

- United States Pharmacopeial Convention. (2022). USP General Chapter <795>: Pharmaceutical compounding – Nonsterile preparations. En *USP 43–NF 38*. United States Pharmacopeial Convention.
- Uriel, M., Marro, D., & Gómez Rincón, C. (2023). An adequate pharmaceutical quality system for personalized preparation. *Pharmaceutics*, 15(3).
- USP. (2022, 12 de marzo). *Preparación magistral—Preparaciones estériles*. USP-NF. <https://n9.cl/f71a4>
- USP. (2023, 23 de noviembre). *USP reference standards*. <https://www.usp.org/reference-standards>
- Valencia-Contrera, M. A. (2022). Actualización metodológica de revisiones integrativas: Un énfasis en la calidad de los resultados. *Salud, Ciencia y Tecnología*, (2).
- Vallet, T., Bensouda, Y., Saito, J., Mathiesen, L., Pokharkar, V., Klingmann, V., & Ivanovic, I. (2021). Exploring acceptability drivers of oral antibiotics in children: Findings from an international observational study. *Pharmaceutics*, 13(10).
- Van der Merwe, J., Steenekamp, J., Steyn, D., & Hamman, J. (2020). The role of functional excipients in solid oral dosage forms to overcome poor drug dissolution and bioavailability. *Pharmaceutics*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050393>
- Vandevivere, L., Vangampelaere, M., Portier, C., de Backere, C., Häusler, O., De Beer, T., & Vanhoorne, V. (2021). Identifying critical binder attributes to facilitate binder selection for efficient formulation development in a continuous twin screw wet granulation process. *Pharmaceutics*, 13(2).

- Vázquez-Blanco, S., González-Freire, L., Dávila-Pousa, M., & Crespo-Diz, C. (2018). Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas. *Farmacia Hospitalaria*, 42(6), 221-227.
- Vélez Ramos, C. G., & Borja Espín, D. M. (2024). *Estudio de plazo de validez de la formulación magistral furosemida solución oral, elaborada en el área de farmacotecnia del Hospital Pediátrico Baca Ortiz, durante el período 2023* [Tesis de pregrado, Universidad Central del Ecuador].
- Venegas-Mejía, V., Esquivel-Grados, J., Gonzales-Benites, M., & Altamirano-Julca, Y. (2025). Validez y confiabilidad en investigaciones en ciencias sociales y políticas: Análisis comparativo en los enfoques cuantitativo, cualitativo y mixto. *Cuestiones Políticas*, 43(83), 97-116.
- Villafuerte Robles, L. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 42(1), 18-36.
- Virmani, T., & Pathak, K. (2023). An overview of ocular drug delivery systems—Conventional and novel drug delivery systems. En M. Rai, M. Occhiutto, & S. Talegaonkar, (eds.). *Nanotechnology in ophthalmology*. Academic Press.
- Visternicu, M., Săvucă, A. V., Rarinca, V., Burlui, V., Plavan, G., Ionescu, C., & Albert, C. (2025). Toxicological effects of tartrazine exposure: A review of in vitro and animal studies with human health implications. *Toxics*, 13(9).
- Wahyuni, I., Sufiawati, I., Shafuria, A., Nittayananta, W., & Levita, J. (2024). Formulation and evaluation of mucoadhesive oral care gel containing Kaempferia galanga extract. *Pharmaceutics*, 16(3).

- Watson, C. J., Whitledge, J. D., Siani, A., & Burns, M. M. (2020). Pharmaceutical compounding: A history, regulatory overview, and systematic review of compounding errors. *Journal of Medical Toxicology*, 17(2), 197–217.
- Ways, T. S. (2025). Profiling key excipients in commercial oral antibiotic suspensions: A descriptive study of formulation trends and selected safety. *Pharmacia*, 72.
- World Health Organization. (2016). *Good compounding practices*. WHO Press.
- Yang, S., Hu, X., Zhu, J., Zheng, B., Bi, W., Wang, X., & Wu, Y. (2025). Aspects and implementation of pharmaceutical quality by design from conceptual frameworks to industrial applications. *Pharmaceutics*, 17(5).
- Zakzak, K., Semenescu, A.-D., Moacă, E.-A., Predescu, I., Drăghici, G., Vlaia, L., & Dehelean, C.-A. (2024). Comprehensive biosafety profile of carbomer-based hydrogel formulations incorporating phosphorus derivatives. *Gels*, 10(7).
- Zheng, X., Shawky, M., Ogando, D. G., Nishiyama, M., Ibrahim, A. M., & Srinivas, S. P. (2025). Effects of benzalkonium chloride, a preservative in topical drugs, on the barrier function of human corneal epithelial cells. *Translational Vision Science & Technology*, 14(11).



Religación
Press
Ideas desde el Sur Global



Religación
Press

ISBN: 978-9907-845-18-1

