



2021 VOL. 9 (1)

BOLETÍN



FARMACOTECNIA

## FÓRMULAS ORALES LÍQUIDAS

INTRODUCCIÓN | DEFINICIÓN, COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA DE LAS FÓRMULAS ORALES LÍQUIDAS | ELABORACIÓN | VALIDACIÓN GALÉNICA Y CONTROL DE CALIDAD | PERIODO DE VALIDEZ Y CADUCIDAD | ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO | RECURSOS ELECTRÓNICOS

Editado por: Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Calle Serrano, 40 – 2º Dcha.

28001 Madrid

Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86

Email: [sefh@sefh.es](mailto:sefh@sefh.es)

Web: <http://www.sefh.es>

**ISSN 2386-4311**

# FÓRMULAS ORALES LÍQUIDAS

## AUTORES:

*González Freire, Lara*

*Dávila Pousa, María Carmen*

*Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario  
de Pontevedra*



## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	4
DEFINICIÓN, COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA DE LAS FÓRMULAS ORALES LÍQUIDAS.....	5
1. PRINCIPIOS ACTIVOS .....	6
1.1. MATERIAS PRIMAS .....	7
1.2. MEDICAMENTOS COMERCIALES.....	7
2. EXCIPIENTES .....	9
2.1. CONSERVANTES.....	10
2.2. ANTIOXIDANTES .....	11
2.3. CORRECTORES DE PH.....	12
2.4. COSOLVENTES.....	12
2.5. EDULCORANTES .....	14
2.6. OTROS EXCIPIENTES.....	14
3. VEHÍCULOS .....	16
ELABORACIÓN DE FÓRMULAS ORALES LÍQUIDAS .....	19
VALIDACIÓN GALÉNICA Y CONTROL DE CALIDAD .....	21
PERIODO DE VALIDEZ Y CADUCIDAD.....	24
ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO.....	27
RECURSOS ELECTRÓNICOS .....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	30

## INTRODUCCIÓN

La elaboración de fórmulas orales líquidas (FOL) representa una parte muy importante de las preparaciones no estériles elaboradas en una unidad de farmacotecnia de los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH). La demanda asistencial en este campo se ha incrementado en los últimos años principalmente para dar respuesta a las necesidades farmacoterapéuticas de la población pediátrica. Esto es debido principalmente a los avances en el diagnóstico precoz de muchas patologías como las enfermedades raras y la falta de presentaciones comerciales adaptadas a las necesidades de estos pacientes. La mayor parte de los fármacos comercializados por la industria farmacéutica están diseñados como dosis estándar sólidas para la población adulta, lo que provoca un vacío terapéutico en aquellos pacientes de corta edad. Las personas con problemas de deglución con patologías muy diversas como alzhéimer, párkinson, tumores orofaríngeos o accidentes cerebrovasculares, entre otras, también son otro grupo de pacientes que las FOL facilitan la dosificación y administración del fármaco<sup>1</sup>.

Como consecuencia y para dar respuesta a esta situación se hace imprescindible la elaboración de fórmulas magistrales (FM) adaptadas a las necesidades de esta población cumpliendo todos los requisitos de calidad y seguridad que establecen las normas y la legislación vigente para este tipo de preparaciones. Ello determina la implicación del farmacéutico para la elaboración y establecimiento de protocolos normalizados de trabajo (PNT) para las nuevas fórmulas solicitadas, la validación galénica de todo el proceso de preparación, el control de calidad y el establecimiento de los períodos de validez que garanticen la eficacia de la fórmula desde su elaboración hasta la fecha de caducidad<sup>2,3,4,5</sup>.

Como ventajas principales de las FOL cabe destacar <sup>6</sup>:

- Son las formas farmacéuticas más idóneas para pacientes con dificultades de deglución (neonatos, lactantes, niños pequeños)
- Permite adaptar la posología por Kg de peso y edad del paciente.
- Son de fácil administración.
- Nos permite adaptar la composición a las características específicas de cada paciente como alergias e intolerancias a determinados excipientes.
- Favorecen la disolución del principio activo (PA) mejorando la absorción y la acción terapéutica.

- En disolución, la forma farmacéutica consigue atenuar el poder irritante del PA sobre la mucosa y favorecer la disolución mejorando la absorción y la acción terapéutica.

Sin embargo, también presentan una serie de inconvenientes <sup>6,7</sup>:

- El volumen de PA es mayor que en la forma sólida.
- Pueden presentar problemas de compatibilidad e interacción fisicoquímica y galénica entre sus componentes.
- Periodo de caducidad más corto, ya que los medicamentos en solución o suspensión y se degradan más rápidamente que las formas sólidas.
- Mayor susceptibilidad de contaminación microbiológica debido a que la mayor parte de las formulaciones son soluciones o suspensiones acuosas.
- El sabor desagradable se aprecia más fácilmente.

## DEFINICIÓN, COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA DE LAS FÓRMULAS ORALES LÍQUIDAS

La Real Farmacopea Española (RFE) define las FOL como disoluciones, suspensiones o emulsiones que contienen uno o más PA en un vehículo apropiado <sup>2</sup>.

Se pueden distinguir varios tipos de FOL: soluciones, suspensiones, jarabes:

- **SOLUCIÓN:** mezcla, química y físicamente homogénea de dos o más sustancias. Una solución líquida es aquella solución en la que el solvente es líquido y el soluto es sólido o líquido <sup>4</sup>.
- **SUSPENSION:** sistema disperso heterogéneo constituido por partículas de un sólido insoluble dispersadas en un líquido <sup>4</sup>.
- **JARABE:** preparaciones acuosas caracterizadas por un sabor dulce y una consistencia viscosa. Pueden contener sacarosa a una concentración no inferior al 45% p/p. Su sabor dulce se puede obtener también utilizando otros polioles o agentes edulcorantes <sup>2</sup>.

La situación ideal en cuanto a la composición de una FOL sería la combinación del PA con agua purificada como vehículo para así poder evitar los posibles problemas que pueden presentar algunos excipientes y vehículos en determinados pacientes. En la mayor parte de los casos esta situación no es posible y se necesita la combinación de ambos para facilitar la estabilidad físico-química, evitar la contaminación microbiológica, ampliar el período de validez y mejorar las características organolépticas de la formulación.

En la tabla 1 se muestra el esquema general de la composición de una FOL contemplando estos aspectos.

*Tabla 1. Esquema general de la composición de una FOL*

FÓRMULA ORAL LÍQUIDA			
EXCIPIENTES	PRINCIPIO ACTIVO		VEHÍCULO
Conservantes	Materia prima	Presentación comercial	Agua
C. pH			Jarabe
Cosolventes			Viscosizantes
Edulcorante			

En el diseño en las FOL deben estar muy bien definidas las propiedades físicas, químicas y biológicas de la sustancia activa, así como el resto de los componentes farmacéuticos utilizados. El objetivo final es obtener un medicamento eficaz, estable, cómodo de administrar y bien tolerado que cumpla con las normas que aseguren la calidad exigida para este tipo de preparaciones <sup>8</sup>.

## 1. PRINCIPIOS ACTIVOS

Entre los puntos más críticos que condicionan la elaboración de una FOL se encuentra la fuente de PA. Como alternativas disponibles tenemos dos opciones: materia prima y medicamentos comerciales que contienen dicho PA.

Como primera elección y siempre que sea posible, cualquier FM se debe elaborar a partir de materia prima, con ello nos evitaremos posibles problemas de incompatibilidad que pueden afectar a la estabilidad fisicoquímica de la formulación, y/o a la farmacocinética del PA. Por ejemplo, los polvos obtenidos de la trituración de comprimidos o del vaciado de cápsulas suelen ir acompañados de excipientes que pueden afectar al pH y comprometer la estabilidad final o alterar la solubilidad de los componentes. Esos excipientes pueden influir en que el resultado final de la preparación sea una suspensión y no una solución, aunque la selección del vehículo se hubiera realizado en función de la solubilidad del PA. Si se valora la utilización de un preparado inyectable, hay que tener en cuenta otros aspectos, como la forma en la que se presenta el PA (sal o éster), ya que puede afectar a su biodisponibilidad oral, o contener algún excipiente no apropiado para la vía oral. Además, el coste de

la fórmula se puede incrementar, ya que los medicamentos inyectables suelen ser más caros que las preparaciones orales. Cabe destacar que en algunos casos la utilización de medicamentos inyectables como fuente de materia prima para FOL nos proporciona el medicamento en solución, estéril y con el pH adecuado para garantizar su estabilidad, además las preparaciones inyectables suelen contener muchos menos excipientes que las presentaciones comerciales en forma sólida, por lo que pueden proporcionar muchas ventajas para pacientes como los neonatos.

## 1.1. MATERIAS PRIMAS

---

Las materias primas utilizadas en la preparación de FM deberán ser sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España <sup>4</sup>.

Los PA utilizados como materias primas deberán cumplir las directrices relativas a materias primas recogidas en la guía detallada de normas de correcta fabricación que establezca la Comisión Europea de conformidad con la normativa legal vigente; y cumplir con la correspondiente monografía en vigor de la Farmacopea Europea o, en su defecto, otra farmacopea de reconocido prestigio <sup>5</sup>.

Las materias primas deberán adquirirse a los laboratorios acreditados como fabricantes, importadores o distribuidoras de PA farmacéuticos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La relación de dichos laboratorios y las materias primas disponibles en España que suministran dichas empresas puede consultarse en la página web específica de la AEMPS: RUESA (Registro unificado de empresas de sustancias activas)

<https://labofar.aemps.es/labofar/registro/ruesa/consulta.do#nav-no>

Los laboratorios, además de proporcionar el certificado de análisis, aportan información muy valiosa como las fichas de seguridad que establecen la peligrosidad y las condiciones de manipulación y datos fisicoquímicos como la solubilidad, pH o incompatibilidades. Antes de su adquisición debemos valorar y tener en cuenta aspectos como el grado de hidratación de la molécula, si es una base o una sal, para asegurar que su fórmula química se corresponde exactamente con el PA que queremos elaborar <sup>3,5</sup>.

## 1.2. MEDICAMENTOS COMERCIALES

---

Con relativa frecuencia nos encontramos que los laboratorios autorizados por la AEMPS para el suministro de materias primas no disponen de todos los PA demandados, lo que obliga a utilizar medicamentos comerciales para la elaboración de dichas fórmulas <sup>9</sup>.

Aunque el RD 175/2001 no contempla esta posibilidad, la Guía de Buenas Prácticas de Preparación en los SFH (GBPP) especifica que la preparación de formas líquidas a partir de medicamentos comercializados es una práctica habitual para poder adaptar el medicamento a las necesidades especiales de determinados pacientes, para su correcta dosificación y administración especialmente en pacientes pediátricos, ancianos con dificultades de deglución, administración por sondas y por ostomías <sup>3,5</sup>.

Lo primero a tener en cuenta para poder utilizar un medicamento como material de partida es que debe disponer de una autorización de comercialización emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o emitida de conformidad con lo dispuesto en las normas europeas que establecen los procedimientos comunitarios para la autorización de los medicamentos y que regulan la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <sup>5</sup>.

La selección del medicamento y la forma farmacéutica de partida deberá establecerse en función de cada preparado, su estabilidad y las características del paciente <sup>5</sup>.

Las formas farmacéuticas sólidas como cápsulas y comprimidos son las más utilizadas y las de primera elección por ser la vía de administración autorizada y ser la forma de dosificación más frecuente comercializada por la industria farmacéutica. Si se utilizan medicamentos inyectables para la preparación de soluciones o suspensiones, el farmacéutico debe siempre asegurar la adecuación a la nueva vía de administración (pH, osmolaridad) y la ausencia de sustancias o excipientes que puedan presentar riesgo para el paciente, especialmente si se trata de pacientes pediátricos <sup>5</sup>.

Para la selección del medicamento comercial más adecuada como fuente de PA para la elaboración de FOL hay que tener en cuenta una serie de aspectos que se deben valorar <sup>5</sup>:

- Revisión de la ficha técnica, forma del PA y composición cualitativa de excipientes ya que, para un mismo fármaco, según la marca comercial e incluso la presentación, estos pueden variar y algunos pueden contener excipientes contraindicados en algunos grupos de pacientes.
- Algunas presentaciones orales contienen excipientes que son agentes suspensores y pueden incrementar la viscosidad de la suspensión y dificultar la re-dispersión de la fórmula una vez refrigerada. Esta posibilidad se debe contemplar en la validación galénica.
- En el caso de medicamentos parenterales el disolvente debe ser agua para inyección.

- Las presentaciones inyectables pueden contener excipientes y adyuvantes que están contraindicados en determinados grupos de pacientes. Alcohol bencílico, propilenglicol y etanol están contraindicados en neonatos.
- En el caso de inyectables si la forma del fármaco es la misma, se puede suponer que el fármaco también se va a absorber partiendo de la forma inyectable. Al encontrarse el fármaco en solución la absorción será más rápida que partiendo de la forma sólida.
- Si un fármaco es químicamente degradado por el ácido gástrico, su forma inyectable no es apta para la administración oral.
- La dosificación de un PA que sufre un amplio metabolismo de primer paso hepático conlleva un incremento de la dosis respecto a la administración parenteral, lo que supone la necesidad, en algunos casos, de administrar un volumen elevado del preparado.
- Se debe conocer el pH de estabilidad del PA en solución y tener precaución si se realiza una dilución porque el pH puede variar comprometiendo la estabilidad de la fórmula.
- Considerar la estabilidad microbiológica del preparado final ya que muchos medicamentos no tienen conservantes o al realizar una dilución éste puede quedar a una concentración por debajo del rango de actividad.
- Valorar el coste de utilización tanto de medicamentos comerciales sólidos e inyectables como fuente de materia prima para una preparación oral, utilizando siempre que sea posible la alternativa más eficiente.

## 2. EXCIPIENTES

La Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, define excipiente como aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad <sup>10</sup>.

El desarrollo de una nueva formulación supone una correcta selección y utilización de los excipientes; además, desde el punto de vista de la seguridad, las formulaciones deben ser lo más simples posibles, reduciendo al máximo el número de excipientes utilizados <sup>7</sup>.

La mayoría de las FOL no se formulan solo con un PA y un vehículo. En muchas ocasiones necesitan de coadyuvantes para desempeñar varias funciones que permitan alcanzar diferentes objetivos <sup>6</sup>:

- Solubilizar el fármaco.
- Soluciones compatibles con el medio fisiológico.
- Impedir el crecimiento microbiano.
- Asegurar la estabilidad fisicoquímica de sustancias disueltas.
- Favorecer la palatabilidad y la aceptación del medicamento por el paciente.

El **excipiente ideal** debe cumplir las siguientes características <sup>10</sup>:

- Inercia química y biológica.
- Inocuidad.
- Compatibilidad con el resto de componentes de la FOL.
- No interferir en la valoración del PA.
- Buenas características organolépticas.

A continuación, se describen las características de los principales excipientes utilizados en elaboración de FOL, así como las precauciones que deben tenerse en cuenta en determinados grupos de edad y en determinados grupos de pacientes por su patología de base <sup>11</sup>.

## 2.1. CONSERVANTES

---

Las FOL son propensas a la contaminación bacteriana por lo que el uso de conservantes persigue el objetivo de preservar las características del preparado el mayor tiempo posible y evitar el crecimiento de microorganismos. Las FOL son en su gran mayoría soluciones y suspensiones acuosas, que además suelen contener componentes que facilitan el crecimiento microbiano, por lo que el uso de conservantes tiene como objetivo principal evitar el crecimiento de los mismos y preservar las características del preparado el mayor tiempo posible <sup>5,12,13</sup>.

Debemos conocer el pH de estabilidad del PA en solución. Si añadimos algún conservante a la FOL, tenemos que conocer el rango de pH en el cual mantiene su actividad microbiana y comprobar si dicho pH es compatible con el del PA (tabla 2) <sup>11,14</sup>.

Los más utilizados son: *ácido benzoico* como preservativo antifúngico y bacteriostático, *benzoato sódico* como antibacteriano y antifúngico; y *parabenos (metilparabeno, propilparabeno)* que inhiben el crecimiento de hongos, bacterias y levaduras en un amplio rango de pH <sup>6</sup>.

Tabla 2. Conservantes y pH generado en el medio

CONSERVANTE	CONCENTRACIÓN (%)	pH
Ácido benzoico/Benzoato sódico	0,1-0,2	2,5-4,5
Sorbato potásico	0,1-0,2	4,5-6
Metilparabeno	0,01-0,2	4-8
Propilparabeno	0,01-0,02	4-8

**Ácido Benzoico/Benzoato sódico:** Este grupo constituye uno de los más utilizados en formulación magistral como agente conservante. Sin embargo, la Food and Drug Administration (FDA) y la Academia americana de pediatría no recomiendan su uso en preparados destinados a menores de 3 años porque la inmadurez de su metabolismo puede provocar la acumulación a nivel hepático con riesgo de colapso cardiovascular <sup>6</sup>.

**Metilparabeno (Nipagin®) / propilparabeno (Nipazol®):** Los parabenos no suelen provocar la aparición de efectos adversos utilizándose en concentraciones de 0,1-0,2%. Una buena mezcla sinérgica es utilizar la combinación de metilparabeno y propilparabeno en proporción 2:1 o 3:1. Aun así, se recomienda no superar una dosis máxima diaria de 10mg/Kg peso corporal <sup>6</sup>. En la última edición del FN se incluye el agua conservante sin propilenglicol como vehículo conservante para FOL donde la concentración de parabenos es al 0,1% (0,08% de metilparabeno + 0,02% de propilparabeno) <sup>4</sup>. En algunas formulaciones se utilizan las sales sódicas de los parabenos siendo el más habitual el metilparabeno sódico como monocomponente. En estos casos hay que tener en cuenta que el pH de la solución cuando se utiliza la sal sódica puede ser superior al pH del parabeno en forma de base.

Los antimicrobianos no son necesarios para fórmulas de uso inmediato, ni cuando el pH es <3 o >9 y están contraindicados en neonatos ya que estos pacientes no pueden eliminarlos de manera adecuada debido a la inmadurez de su metabolismo <sup>11,12</sup>.

## 2.2. ANTIOXIDANTES

---

Estos excipientes protegen al PA de la oxidación. Los más utilizados en FOL son los sinérgicos (EDTA, ácido cítrico) y los reductores como el ácido ascórbico. El sulfito también es un agente reductor pero su uso es bastante excepcional en FOL, a veces forma parte de medicamentos que se utilizan como fuente de materia prima. Hay que tener en cuenta que los *sulfitos* están contraindicados en pacientes asmáticos por producir broncoespasmo <sup>14</sup>.

EDTA también tiene la función de quelante de iones metálicos y se utiliza en FOL como el captoprilo con este objetivo y así evitar la oxidación del PA <sup>14</sup>.

El ácido cítrico también se utiliza como corrector de pH ya que su forma monohidrato potencia la acción acidificante y como potenciador de aromas cítricos en la elaboración de jarabes<sup>15</sup>.

## 2.3. CORRECTORES DE PH

---

El pH de una solución acuosa es un factor crítico que se ha de tener en cuenta para todos aquellos medicamentos que se encuentran en FOL. El efecto que el pH puede ejercer sobre la solubilidad condiciona de manera decisiva la estabilidad de los medicamentos a administrar <sup>16</sup>.

Cada PA tiene un rango de pH en el que presenta su máxima estabilidad y fuera de ese rango puede perder actividad. La combinación con diluyentes, excipientes y otros medicamentos que posean un pH diferente puede desencadenar efectos no deseados y comprometer la estabilidad de la formulación<sup>16</sup>.

Cuando el PA solo es estable en un rango de pH muy estrecho, hay que recurrir al uso de una solución reguladora que mantenga el pH de máxima estabilidad del mismo <sup>16</sup>.

Estos correctores de pH, también conocidos como *Tampón o Buffer*, son sistemas formados por uno o más componentes que estabilizan el pH de las soluciones, ya que resisten los cambios de pH que se producen cuando se añaden pequeñas cantidades de ácidos o bases. Generalmente están formados por un ácido débil y su base conjugada o por una base débil y su ácido conjugado <sup>12</sup>.

Son reguladores de pH: *ácido cítrico/Citrato sódico* (rango pH: 3-6), *Fosfato monosódico/fosfato disódico* (rango pH: 5,9-8) <sup>12</sup>.

## 2.4. COSOLVENTES

---

### 2.4.1. ALCOHOLES

Los disolventes no acuosos, hidrosolubles e hidromiscibles se usan cuando los PA son insolubles en agua o sufren degradación por hidrólisis. Presentan elevada capacidad disolvente, ausencia de actividad farmacológica, estabilidad y escasa toxicidad; aunque su utilización no está exenta de riesgos ya que poseen actividad sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) cuando se supera una dosis máxima.

El *etanol* o *alcohol etílico* es el más importante. En función de la edad del paciente al que vaya destinada la FOL existe una cantidad límite de etanol en la fórmula que no debe excederse <sup>11,12</sup>:

- a. Adultos y niños >12 años: no debe exceder el 10%.
- b. Niños 6-12 años: no debe exceder el 5%.
- c. Niños <6 años: no debe ser superior al 0.5%.

La EMA establece un límite recomendado de 75mg/kg/día para niños >6 años y de 6mg/kg/día para niños 2-6 años <sup>9</sup>.

Además, hay poblaciones en las que debe utilizarse con precaución o está contraindicado como es el caso de diabéticos o pacientes alcohólicos o a tratamiento con medicamentos que dan lugar a una reacción tipo disulfiram <sup>14</sup>.

#### 2.4.2. POLIALCOHOLES

Dentro de estos excipientes, el *propilenglicol* se utiliza como disolvente/cosolvente de soluciones orales. Presenta también propiedades conservantes, sobre todo cuando se asocia a parabenos ya que potencia el efecto de los mismos. Debido a que puede ocasionar neurotoxicidad, ototoxicidad o hemólisis, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una dosis máxima de 25mg/Kg y debe evitarse en pacientes <4 años ya que su sistema enzimático metabolizador no está maduro y puede dar lugar a la acumulación de excipiente produciendo depresión del SNC <sup>11,12,14</sup>.

#### 2.4.3. POLIETILGENGLICOLES/MACROGOLES

Son éteres de polialcoholes, sustancias polares e hidrosolubles que se utilizan como cosolventes, agentes suspensores y viscosizantes. El más utilizado en formulaciones líquidas es el *polietilenglicol 400*. Aunque su toxicidad es relativamente baja, como consecuencia de una reducida biodisponibilidad por vía oral y que se excreta de forma inalterada por vía renal, se han descrito algunas reacciones adversas importantes a nivel renal y efecto laxante, por lo que la dosis oral máxima diaria es 10mg/kg/día <sup>6,12</sup>.

#### 2.4.4. GLICEROL/GLICERINA

Además de cosolvente, se incorpora en algunos preparados por su capacidad edulcorante, viscosizante y conservante. Por encima de dosis diarias orales de 1-1,5 mg/Kg de peso corporal puede provocar la aparición de importantes efectos adversos como cefalea, náuseas, vómitos, sed o hipoglucemia <sup>6</sup>.

## 2.5. EDULCORANTES

---

Son aquellas sustancias con capacidad para transmitir a otras un sabor similar a la sacarosa. El edulcorante ideal debe ser incoloro, inodoro, soluble en agua, estable en el rango de temperaturas y pH necesarios, no tóxico y no cardiogénico. Los edulcorantes no solo proporcionan el sabor dulce, sino también efectos viscosizantes y conservantes. La sacarosa puede utilizarse en forma de jarabe simple. En función del poder edulcorante se pueden clasificar en bajo poder edulcorante (*sorbitol, glucosa, glicerina*) y poder medio-alto (*sacarina sódica, fructosa, aspartamo*) <sup>6,12</sup>.

Hay que tener especial cuidado con los excipientes fructosa y sorbitol en pacientes diabéticos y pacientes con fenilcetonuria ya que pueden provocar daño cerebral <sup>14</sup>.

## 2.6. OTROS EXCIPIENTES

---

### 2.6.1. COLORANTES

Son sustancias que se fijan a otras para darle color, mejorar el aspecto de un medicamento y evitar confusión durante la fase de fabricación o en la administración. Además, desde el punto de vista químico, es una clase muy heterogénea en cuanto a su origen, ya que puede ser vegetal, animal o mineral <sup>6</sup>.

A pesar de que los pacientes pediátricos prefieren colores vivos y de que la lista elaborada por la FDA contiene más de 100 colorantes, la EMA recomienda no incorporar este grupo de sustancias a preparados pediátricos. El principal riesgo está asociado con ser productos de origen natural donde los procesos de extracción pueden dejar trazas de proteínas, principales responsables de producir reacciones de hipersensibilidad y otras reacciones adversas como déficit de atención e hiperactividad <sup>6,14</sup>.

A diferencia de otros excipientes, el uso de colorantes en la elaboración de medicamentos está regulado por una directiva específica, la Directiva 2009/35/CE del parlamento europeo y del consejo, de 23 de abril de 2009, relativa a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración <sup>17</sup>.

### 2.6.2. SABORIZANTES

Agentes capaces de mitigar olores y sabores desagradables. Permiten mejorar la palatabilidad de las FOL. Muchas fórmulas estándar ya incluyen saborizantes porque tienen un sabor desagradable, pero cuando se parte de una fórmula nueva, hay que probarla para identificar el tipo de sabor y usar el corrector adecuado (tabla 3). El sabor amargo es el más desagradable y el más común en los PA, para enmascararlo, las técnicas más utilizadas son el empleo de ácidos orgánicos como el *ácido cítrico* o *esencia de melocotón*. También se puede reducir la intensidad de los sabores desagradables mediante la conservación de las FOL refrigeradas <sup>12,14</sup>.

Tabla 3. Sabores y su correctivo más eficaz

SABORES	AMARGO	ÁCIDO	SALADO
CORRECTIVOS	Persistentes: café, chocolate, melocotón	Frutales + ácido cítrico	Edulcorante + caramelo
	Ácido cítrico + sal		Edulcorante + regaliz
	Anestésicos: mentol, anís		Edulcorante + canela

El principal inconveniente es que presentan una composición compleja y mal conocida, lo que encierra riesgos importantes para pacientes alérgicos, intolerantes, diabéticos... <sup>14</sup>.

Los saborizantes para administración oral vienen especificados en su descripción y también, en su mayoría, la edad pediátrica a partir de la cual se pueden utilizar, pero, a falta de esta información, se debe consultar con el laboratorio correspondiente <sup>14</sup>.

Se pueden clasificar en naturales o artificiales. En formulación magistral, la mayor parte de los saborizantes son aromatizantes naturales en forma de aceites esenciales o esencias que contienen etanol e incluso alcohol bencílico en su composición como la esencia de fresa o el saborizante pediátrico; por lo que es muy importante revisar la composición y seguir las recomendaciones del laboratorio fabricante en relación con los rangos de edad y la vía de administración <sup>6, 12, 14</sup>.

Los saborizantes más utilizados en FOL son la *esencia de fresa, cereza, naranja y plátano* <sup>6, 12</sup>.

### 3. VEHÍCULOS

En una FOL, el excipiente mayoritario y que juega un papel primordial es el vehículo, ya que posibilita la adaptación posológica de medicamentos a la población pediátrica y a pacientes con problemas de deglución<sup>3</sup>.

- **AGUA:** Es el disolvente universal, el excipiente más utilizado por sus propiedades fisicoquímicas y su compatibilidad fisiológica ya que es el vehículo mejor tolerado del organismo. Sin embargo, no puede emplearse cualquier tipo de agua, sino que debe utilizarse un agua debidamente tratada a la que se le hayan eliminado todo tipo de impurezas conocida como **Agua purificada**<sup>7,12</sup>.
- **DERIVADOS DE LA CELULOSA:** *Metilcelulosa, Carboximetilcelulosa, Hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa.* Se utilizan en el caso de PA insolubles en agua, inestables en disolución o de sabor desagradable; actúan como agentes suspensores y viscosizantes. Se hinchan en contacto con el agua dando lugar a soluciones coloidales de consistencia<sup>7</sup>.
- **VEHÍCULOS QUE CONTIENEN SACAROSA:** Un jarabe es una solución de sacarosa concentrada e hipertónica. Los jarabes son vehículos ampliamente utilizados y apropiados para PA hidrosolubles<sup>7</sup>.

El **jarabe simple** descrito en el FN es una solución de sacarosa al 84% p/v. A pesar de ser muy concentrada, la solución no está saturada. Este ligero exceso de agua mejora la estabilidad del jarabe en un rango de temperaturas, lo que permite la conservación en refrigeración sin cristalización<sup>4,7</sup>.

Los componentes de un jarabe, como ya comentamos, son:

- **Agua purificada**
- **Sacarosa o sustituto del azúcar (edulcorantes artificiales).** Tradicionalmente los jarabes contienen sacarosa (60-84%). Debido a su dulzor inherente y a la viscosidad moderada, no es necesario añadir otros edulcorantes ni viscosizantes<sup>7</sup>.

Es habitual que los laboratorios distribuidores de materias primas para uso humano comercialicen jarabes con los conservantes incorporados. Se recomienda revisar y consultar esta información en los certificados de análisis correspondientes puesto que, según el conservante que incluyan en su composición el pH puede variar y, por lo tanto, afectar a la estabilidad del fármaco. Además, algunos de los conservantes incluidos pueden estar

contraindicados en ciertos grupos de población sobre todo en los pacientes pediátricos de menor edad <sup>7,10,16</sup>.

- **POLIALCOHOLES:** Las soluciones que se usan con estos vehículos son más estables ya que no sufren fenómeno de hidrólisis como con las soluciones acuosas. Entre ellos el que se utiliza como vehículo es el *sorbitol en solución al 70% p/p*, sustituto de la sacarosa en pacientes diabéticos por su poder edulcorante, sin embargo, debe ingerirse en pequeñas cantidades (ingesta máxima de 20g/día) por su actividad como laxante osmótico <sup>7,12</sup>.
- **VEHÍCULOS SEMIELABORADOS:** son vehículos comercializados que combinan varios excipientes con propiedades viscosizantes, conservantes, correctores de pH y edulcorantes principalmente. Para la elaboración de la FOL requieren únicamente la dispersión del PA. Todos estos vehículos están tamponados, la mayoría a pH ácido 4-5, aunque también existen presentaciones con un pH básico para fórmulas que son estables en dicho rango. La mayor parte de los vehículos semielaborados tienen una composición muy similar a los vehículos que describe el Formulario Nacional de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) (tabla 4) <sup>7,11,18</sup>.

Tabla 4. Composición de los vehículos que describe el Formulario Nacional de la USP

VEHÍCULO PARA SOLUCIÓN ORAL NF26	VEHÍCULO PARA SOLUCIÓN ORAL SIN AZÚCAR NF26	VEHÍCULO PARA SUSPENSIÓN ORAL NF26
Sacarosa 80 g Glicerina 5 g Sorbitol 5 g Fosfato sódico dibásico 120 mg Acido cítrico 200 mg Sorbato potásico 100 mg Nipagin ( metilparaben) 100 mg Agua purificada c.s.p 100 mL	Goma xantan 50 mg Glicerina 10 mL Sorbitol solución 25 mL Sacarina sódica 100 mg Acido cítrico monohidrato 1,5 g Citrato sódico 2 g Nipagin ( metilparaben) 100mg Sorbato potásico 100 mg Agua purificada c.s.p 100 mL	Celulosa microcristalina 800 mg Goma xantan 200 mg Carragenano 150 mg Carboximetilcelulosa sódica alta viscosidad 25 mg Acido cítrico 250 mg Fosfato sódico dibásico 120 mg Simeticona 0,1mL Sorbato potásico 100 mg Nipagin ( metilparaben) 100 mg Agua purificada c.s.p 100 mL
Período de validez: 6 meses T <sup>a</sup> ambiente y protegido de la luz pH : ajustar entre 4 y 5	Período de validez: 6 meses T <sup>a</sup> ambiente y protegido de la luz pH : ajustar entre 4 y 5	Período de validez: 6 meses T <sup>a</sup> ambiente a y protegido de la luz pH : ajustar entre 4 y 5

La diferencia entre ambos radica en el edulcorante: sacarosa /sorbitol para la solución y sorbitol /sacarina para la solución sin azúcar. También en los agentes suspensores y viscosizantes según el vehículo: goma xantan, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica y carragenano, aunque la sacarosa y sorbitol también tienen esta función <sup>18</sup>.

Todos comparten un pH entre 4 y 5, por lo que estarían indicados para su utilización en medicamentos con un pH de máxima estabilidad próximo a estos valores y no se deberían utilizar con medicamentos estables a pH básico <sup>18</sup>.

Todos contienen la misma combinación de conservantes Nipagín 0,1% y sorbato potásico 0,1%. Otros excipientes como el ácido cítrico, citrato sódico y fosfato sódico tienen la función de mantener el pH en un rango determinado <sup>18</sup>.

Como ventajas, todos estos vehículos contienen conservantes, lo cual es beneficioso desde el punto de vista de estabilidad microbiológica, pero podría limitar su uso en determinados grupos de pacientes como los neonatos. Muchos preparados están diseñados para aportar un pH en el rango ácido, lo que nos permite garantizar la estabilidad de la mayoría de los PA <sup>7,11,16</sup>.

Además, suele haber estudios de estabilidad publicados, lo que nos ayuda a establecer con mayor seguridad el periodo de validez de la fórmula <sup>11,16</sup>.

Como inconvenientes presentan una composición compleja y su coste elevado. Además, si se utilizan como único vehículo para la mayor parte de las FOL hay que tener en cuenta la cantidad total de todos los excipientes que le estamos administrando diariamente al paciente, sobre todo si se trata de un paciente polimedicado y/o pacientes con tratamientos crónicos <sup>11</sup>.

- **VISCOSIZANTES:** sustancias capaces de disminuir la velocidad de sedimentación mediante el aumento de la viscosidad. En el caso de PA insolubles en agua, inestables en disolución o de sabor desagradable, la FOL más apropiada es la suspensión. En las suspensiones debe existir un equilibrio entre la facilidad para retirar la dosis prescrita y la dificultad de sedimentación. Para evitar la sedimentación de las mismas, deben utilizarse estos *agentes suspensores o viscosizantes*. En función del pH de máxima estabilidad del PA pueden elegirse entre los indicados en la tabla 5 <sup>7,11,12</sup>.

Tabla 5. Viscosizantes y rango de pH

VISCOSIZANTE	pH SOLUCIÓN 1%	RANGO DE pH QUE SOPORTA LA SOLUCIÓN
METILCELULOSA	5,5-8	2-12
CARBOXIMETILCELULOSA	6-8	4-10
HIDROXIPROPILCELULOSA	5-8,5	2-11
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	5,5-8	3-11

Para elegir el vehículo adecuado hay que tener en cuenta diversos factores como <sup>7</sup>:

- Polaridad: debe de ser lo más parecida a la del soluto. Para sustancias hidrófilas puede utilizarse vehículos como el agua o disolventes no acuosos, aunque deben ser hidrosolubles. Para las sustancias hidrófobas se utilizarán vehículos no polares.
- pH: el vehículo debe proporcionar un pH adecuado para garantizar la solubilidad y/o estabilidad del principio activo, pero teniendo en cuenta la tolerancia fisiológica del preparado.
- Características fisicoquímicas del PA: evitar vehículos acuosos cuando se formulen principios activos susceptibles de hidrólisis.

Los excipientes farmacéuticos son componentes esenciales y necesarios para garantizar la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de los medicamentos, así como su aceptación por parte de los pacientes. A pesar de ser sustancias inactivas farmacológicamente hablando, pueden producir efectos secundarios importantes en determinadas poblaciones como pacientes pediátricos, diabéticos o pacientes con dieta cetogénica <sup>7</sup>.

## ELABORACIÓN DE FÓRMULAS ORALES LÍQUIDAS

Con la puesta en vigor del Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de FM y preparados oficinales, se hace necesaria la implantación de un sistema de garantía de calidad. Para ello, el farmacéutico debe desarrollar PNT que garanticen la calidad del producto final <sup>4</sup>.

La AEMPS, para ofrecer al farmacéutico elaborador de medicamentos pautas procedimentales estrictas y reproducibles, introduce en el FN procedimientos de elaboración de formas farmacéuticas (PN/L/FF) de obligado cumplimiento para toda la formulación, teniendo en cuenta que constituyen exigencias mínimas y pueden ser adaptados según las particularidades de cada SFH <sup>4</sup>.

En la tabla 6 se muestran los procedimientos de elaboración descritos en el FN para los diferentes tipos de FOL.

Tabla 6. Procedimientos elaboración de Fórmulas Orales Líquidas.

FÓRMULA ORAL LÍQUIDA	PROCEDIMIENTO DEL FN
SOLUCIONES	PN/L/FF/007/00
SUSPENSIONES	PN/L/FF/008/00
JARABES	PN/L/FF/004/00

Estos PNT consisten en una descripción detallada de los procedimientos de elaboración, aspectos galénicos y perfil farmacoterapéutico correspondiente a los diferentes tipos de FM elaboradas en el SFH u oficina de farmacia que no figuren en el FN. Estos PNT asegurarán la calidad galénica y farmacoterapéutica de cada FM elaborada en el servicio farmacéutico <sup>4</sup>.

Constan de dos apartados en los que se recogen los siguientes datos <sup>4</sup>:

- Apartado galénico: recogerá información sobre la composición cualitativa y cuantitativa, la metodología o *modus operandi*, los controles analíticos que se deben realizar, el material de acondicionamiento necesarios, las condiciones de conservación y la caducidad.
- Apartado farmacoterapéutico: contendrá un estudio detallado con información sobre el mecanismo de acción, indicaciones autorizadas en España, uso correcto y posología, efectos secundarios, contraindicaciones y precauciones, bibliografía.

Hay que tener en cuenta una serie de aspectos en el proceso de elaboración según el tipo de FOL que vayamos a formular:

En cuanto a la preparación de **soluciones**, la velocidad de disolución del PA suele aumentar con la temperatura, esta práctica puede utilizarse siempre y cuando el PA no sea termolábil <sup>5</sup>.

En la preparación de **jarabes** hay que tener en cuenta que, si se utiliza como único vehículo, para aquellos PA pocos solubles, su solubilidad estará muy disminuida y es muy probable que la formulación final obtenida sea una suspensión. El jarabe simple contiene 84% (p/v) de sacarosa. En muchos casos se realizan diluciones con otros vehículos o con agua purificada para facilitar la solubilidad y también para disminuir la cantidad de sacarosa en pacientes con tratamientos crónicos o que llevan varias formulaciones con jarabe simple <sup>5</sup>.

En la preparación de **suspensiones** a partir de sólidos se recomienda triturar y tamizar el medicamento para minimizar al máximo el tamaño de partícula con un mortero o triturador adecuado. Se debe

formar inicialmente una masa homogénea con una pequeña cantidad de diluyente. Después se debe ir incorporando en pequeñas cantidades al recipiente para arrastrar todo el contenido de medicamento en el envase de medida de volumen final. Posteriormente enrasar y homogenizar adecuadamente (en muchos casos puede ser recomendable el uso de batidoras o agitadores). Finalmente se debe transferir al contenedor final. En el caso de dividirlo en distintos contenedores, se debe asegurar la homogeneidad de la suspensión durante el llenado de los envases agitando frecuentemente <sup>5</sup>.

Cuando se elaboren FOL que utilizan preparaciones inyectables en ampollas como fuente de principio activo, se recomienda siempre hacer filtración de partículas por un filtro de 5 micras.

Otra cuestión importante en el diseño y elaboración de una FOL es tener en cuenta la concentración en mg/mL y el volumen a administrar en cada toma. Este último viene condicionado por la edad del paciente y puede repercutir considerablemente en la aceptabilidad de la fórmula y en la adherencia al tratamiento. A si se recomienda que <sup>19</sup>:

- Para niños menores de 5 años utilizar volúmenes menores de 5 mL por toma.
- Para mayores 5 años utilizar volúmenes menores de 10 mL por toma.

## VALIDACIÓN GALÉNICA Y CONTROL DE CALIDAD

Según la GBPP, antes de realizar una preparación de un medicamento por primera vez, se debe llevar a cabo una evaluación apropiada de los riesgos asociados con el fin de determinar el nivel del sistema de calidad que debe aplicarse. Esta evaluación debe constar en el PNT de la preparación <sup>5,20,21</sup>.

El anexo 3 de la GBPP incluye una matriz de decisión para la evaluación de los riesgos de las preparaciones no estériles que permite determinar el nivel de riesgo de la preparación. Los criterios de decisión tienen en cuenta los siguientes factores <sup>5</sup>:

- Proceso de preparación.
- Vía de administración.
- Perfil de seguridad del medicamento.
- Cantidad de unidades preparadas.
- Distribución de la preparación.
- Vulnerabilidad del preparado.

A cada criterio de decisión le corresponde un factor alfabético de graduación del riesgo que va desde la A a la D, siendo este último el valor de mayor riesgo <sup>5</sup>.

El farmacéutico debe conocer el objetivo terapéutico que debe cumplir la fórmula, los productos de partida, el proceso de elaboración y las necesidades del paciente. Además, el farmacéutico debe asegurar la calidad del producto final durante todo el periodo de validez que pretende asignar, en un acondicionamiento determinado y cumpliendo las indicaciones de conservación. Para todo esto, debe llevar a cabo una validación galénica <sup>20</sup>.

La validación galénica se refiere a la realización de estudios de estabilidad de la forma farmacéutica de la preparación final y de los productos intermedios en base a los ensayos descritos en la farmacopea de cada preparación durante su diseño y preparación para asegurar la calidad del producto final durante todo el periodo de validez, en su acondicionamiento y cumpliendo las indicaciones de conservación <sup>5</sup>.

La validación galénica permite verificar, mediante documentos escritos, que el proceso realizado en los parámetros establecidos ofrece resultados eficaces y reproducibles para elaborar una preparación que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados <sup>21</sup>.

La validación del proceso conlleva la evaluación de las propiedades galénicas de la preparación en las condiciones reales definidas desde el primer día hasta la fecha de máxima utilización asignada <sup>21</sup>.

Una formulación dispensada sin el consiguiente control de calidad puede tener consecuencias a la hora de su administración al paciente. Por tanto, al elaborar una FOL por primera vez, debemos asegurarnos de que cumple los parámetros de calidad exigibles a lo largo de su periodo de validez <sup>21</sup>.

Para cada forma farmacéutica se realizarán una serie de ensayos y parámetros de calidad descritos en la RFE y en le FN <sup>4,21</sup>.

Si por urgencia, no haya dado tiempo a realizar la validación galénica, se recomienda entregar de forma temporal las FOL en pequeñas cantidades o en dosis unitarias y realizar la validación galénica de forma paralela a la dispensación, con una muestra de la misma elaboración. Esto es especialmente importante en el caso de formas farmacéuticas inestables como suspensiones o jarabes <sup>20</sup>.

Los ensayos a realizar establecidos en la RFE son los siguientes (tabla 7)<sup>2</sup>:

Tabla 7. Ensayos de las fórmulas orales líquidas según la Real Farmacopea Española

FORMA FARMACÉUTICA	CONTROLES
<b>SOLUCIONES</b>	Caracteres organolépticos Verificación del peso y/o volumen Lotes: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Grado de coloración (RFE 2.2.2)</li> <li>✓ Limpidez y grado de opalescencia (RFE 2.2.1)</li> <li>✓ Densidad relativa (RFE 2.2.5)</li> <li>✓ pH (PN/L/CP/001/00)</li> <li>✓ Control microbiológico (RFE 5.1.4)</li> </ul>
<b>SUSPENSIONES</b>	Caracteres organolépticos Verificación del peso y/o volumen Lotes: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Velocidad de sedimentación</li> <li>✓ Viscosidad (RFE 2.2.8)</li> <li>✓ Densidad relativa (RFE 2.2.5)</li> <li>✓ pH (PN/L/CP/001/00)</li> <li>✓ Control microbiológico (RFE 5.1.4)</li> </ul>
<b>JARABES</b>	Caracteres organolépticos Verificación del peso y/o volumen Lotes: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Grado de coloración (RFE 2.2.2)</li> <li>✓ Limpidez y grado de opalescencia (RFE 2.2.1)</li> <li>✓ Densidad relativa (RFE 2.2.5)</li> <li>✓ pH (PN/L/CP/001/00)</li> <li>✓ Control microbiológico (RFE 5.1.4)</li> </ul>

El FN incluye en su procedimiento PN/L/CP/001/00 la determinación de pH como control de calidad de suspensiones, soluciones y jarabes, pero exclusivamente para las formulaciones elaboradas en lotes <sup>4,16</sup>.

Como ya comentamos anteriormente, el pH de una solución acuosa es un factor crítico en aquellos medicamentos que se encuentran en formas líquidas acuosas, ya que va a condicionar la estabilidad de los medicamentos a administrar. Además, puede verse comprometida la tolerancia biológica de la forma farmacéutica y la actividad del PA <sup>16</sup>.

Conocer el pH de máxima estabilidad del PA de las FOL es primordial para garantizar la calidad de la formulación elaborada y éste debe mantenerse estable durante todo el periodo de validez y conservación establecidas <sup>16</sup>.

La determinación del pH es importante en la elaboración de FOL, ya que afecta a la solubilidad, actividad, absorción, tolerancia biológica y estabilidad del PA. Como hay muchos medicamentos como furosemida, propranolol, omeprazol y captopril que tienen un pH de máxima estabilidad conocido y muy delimitado, fuera del cual la formulación no es estable, es un valor que debe ser conocido y evaluado e incluir su determinación de forma rutinaria en la elaboración de todas las FOL, aunque sea una fórmula individualizada y no se elabore en lotes <sup>7,16</sup>.

Para aquellas FOL para las que no se conoce un pH de máxima estabilidad o el PA es insoluble, la determinación del pH sigue siendo un indicador de calidad, puesto que debe mantenerse estable y reproducible para un mismo PNT. El PNT establecido debe incluir este criterio <sup>16</sup>.

## PERIODO DE VALIDEZ Y CADUCIDAD

Uno de los aspectos más problemáticos en la elaboración de FM es el establecimiento de la fecha de caducidad. Ya que se trata de preparaciones extemporáneas que están diseñadas para adaptarse a las necesidades de un paciente concreto, su variabilidad en cuanto a concentración de PA y composición de excipientes, supone una dificultad añadida a la hora de asignar el periodo de validez del producto elaborado <sup>20</sup>.

Entre las preparaciones no estériles, la FOL son las que suelen presentar más dudas para asignar un periodo de validez. Ello es debido en gran parte a la población al cual están destinadas, siendo en su mayoría pacientes pediátricos <sup>20</sup>.

Las soluciones o suspensiones acuosas son más inestables que las sólidas y más vulnerables a la contaminación microbológica <sup>20</sup>.

Los estudios de estabilidad publicados en la literatura científica no son muy numerosos y asumir el periodo de validez del estudio conlleva la reproducción exacta de la fórmula en cuanto a concentración, vehículos y excipientes, modo de conservación y envasado. Como ya comentamos, este tipo de fórmulas se utilizan mayoritariamente para cubrir un vacío terapéutico, adecuación de dosis y cambio de forma farmacéutica por lo que reproducir de forma exacta una fórmula a veces resulta imposible <sup>20</sup> y en muchos casos el SF tiene que realizar el diseño de un PNT nuevo.

Cuando no podamos reproducir formulaciones con estudios de estabilidad bien documentados o diseñemos un nuevo PNT sin datos de estabilidad publicados, deberemos establecer periodos de validez teóricos de forma estandarizada, teniendo en cuenta el nivel de riesgo de la preparación <sup>20</sup>.

La GBPP establece los periodos de validez teóricos máximos que se pueden asignar a las FOL elaboradas en los SFH, en ausencia de datos de estabilidad (tabla 8)<sup>5,20</sup>.

*Tabla 8. Plazo de validez y fecha máxima de utilización de Fórmulas magistrales líquidas en ausencia de datos de estabilidad*

PLAZO DE VALIDEZ Y FECHA MÁXIMA DE UTILIZACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES LÍQUIDAS		
PREPARACIONES ACUOSAS	Vía oral (soluciones, suspensiones)	14 días a 2-8°C
	Vía no oral (cremas, soluciones tópicas)	Máximo 30 días

Al tratarse de formas farmacéuticas no estériles, hay que tener en cuenta que la mayor parte de los estudios de estabilidad no incluyen estudios de estabilidad microbiológica. La inclusión de conservantes puede alterar la estabilidad fisicoquímica, mientras que la elaboración de fórmulas sin conservantes puede acortar el periodo de validez por riesgo de contaminación. Además, hay que tener en cuenta que se trata de preparados multidosis<sup>20</sup>.

El grupo de farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha considerado conveniente consensuar unos periodos de validez más específicos, teniendo como objetivos la unificación de criterios y la seguridad del paciente. Para ello se han tenido en cuenta factores como la vulnerabilidad microbiológica de la preparación y la presencia o ausencia de conservantes (tabla 9)<sup>20</sup>.

Tabla 9. Plazo de validez y fecha máxima de utilización de Fórmulas Orales Líquidas.

	FOL CONSERVACIÓN Tª AMBIENTE Y Tª 2-8°C	FOL CONSERVACIÓN Tª AMBIENTE
<b>Sin estudios de estabilidad físico-química</b>	<p><b>Sin conservantes:</b> Máximo 14 días 2-8°C envase cerrado. Una vez abierto 8 días 2-8°C</p> <p><b>Con conservantes:</b> Máximo 14 días 2-8°C</p>	
<b>Con estudios de estabilidad físico-química ≥ 30 días y sin conservantes</b>	<p><b>Sin ambiente controlado:</b> Máximo 30 días 2-8°C envase cerrado. Una vez abierto 14 días 2-8°C</p> <p><b>Con ambiente controlado:</b> 30 días Tª ambiente o a Tª 2-8°C en envase cerrado. Una vez abierto 8 días Tª ambiente o 14 días a Tª 2- 8°C.</p>	<p><b>Sin ambiente controlado:</b> Máximo 14 días envase cerrado. Una vez abierto 8 días.</p> <p><b>Con ambiente controlado:</b> 30 días en envase cerrado. Una vez abierto 8 días</p>
<b>Con estudios de estabilidad físico-química &gt;30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica</b>	<p><b>Sin ambiente controlado:</b> La misma caducidad que la fisicoquímica (máximo de 90 días en envase cerrado a Tª 2-8°C). Tras apertura hasta un máximo de 30 días a Tª 2-8°C.</p> <p><b>Con ambiente controlado:</b> La misma caducidad que la físico-química (máximo de 90 días a Tª ambiente o a Tª 2-8°C en envase cerrado). Tras apertura 30 días a Tª ambiente o a Tª 2-8°C.</p>	<p><b>Sin ambiente controlado:</b> Máximo 30 días envase abierto o cerrado</p> <p><b>Con ambiente controlado:</b> máximo 90 días en envase cerrado. Máximo 30 días envase abierto.</p>
<b>Elaboración de lotes (&gt;25 pacientes)</b>	<p>Cuando validemos el método de preparación de una nueva fórmula, incorporar ensayo de carga microbiana para formas orales de la Farmacopea. Criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 10<sup>2</sup> UFC/mL de bacterias aerobias</li> <li>• &lt;10<sup>1</sup> UFC/mL de hongos</li> <li>• Ausencia de E. coli</li> </ul>	

## ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO

El acondicionamiento final deberá realizarse en base a las especificaciones del medicamento de partida, su estabilidad fisicoquímica y galénica.

El almacenamiento deberá realizarse en un ambiente de humedad controlada y a la temperatura especificada en la ficha técnica o en el etiquetado del fabricante. Si no se especifica, el fármaco debe almacenarse a temperatura ambiente controlada (< 25 °C) y no exceder el 60% de humedad relativa. En el caso de sustancias con riesgo de inestabilidad (por ejemplo, sustancias altamente higroscópicas) es recomendable realizar un control de estabilidad galénico durante todo el periodo de validez <sup>5</sup>.

Es recomendable el uso de contenedores transparentes o translúcidos que permitan el control visual del preparado para asegurar la correcta homogenización previo a la administración <sup>5</sup>.

El tipo de envase debe ser adecuado y compatible con la composición de la fórmula y debe ir acompañado del dispositivo adecuado que permita medir el volumen descrito <sup>4</sup>.

Las etiquetas de los envases se ajustarán a los modelos establecidos en el FN, estarán expresados en caracteres fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles <sup>4</sup>.

La información que se debe incluir en el etiquetado es:

- Denominación de la fórmula y su concentración expresada en mg/ml.
- Composición cualitativa y cuantitativa completa, al menos, de los PA y de los excipientes de declaración obligatoria.
- Forma farmacéutica, vía de administración y cantidad dispensada.
- Número de registro en el Libro Recetario o soporte que lo sustituya, de acuerdo con la legislación vigente.
- Fecha de elaboración, condiciones de conservación y plazo de validez o fecha de caducidad.
- Nombre del servicio de farmacia elaborador.
- Número de Lote en caso de haberse elaborado en lotes.
- Nombre de paciente si se trata de una FM individualizada.

## RECURSOS ELECTRÓNICOS

El número y tipo de fuentes de información en el campo de la farmacotecnia se ha desarrollado de forma paralela al resto de los demás campos de la atención sanitaria. Al mismo tiempo de nuevas técnicas diagnósticas, la detección precoz de muchas enfermedades, especialmente en el campo de la pediatría, ha supuesto una mayor demanda en la atención farmacoterapéutica y en la elaboración de medicamentos de forma individualizada <sup>22</sup>.

Un soporte bibliográfico actualizado y la búsqueda, selección y clasificación de un directorio electrónico de información es una tarea prioritaria para poder desempeñar las funciones básicas en una unidad de farmacotecnia. Por ello es vital desarrollar las habilidades necesarias para encontrar la información que se necesita de una manera rápida y eficaz, acorde a los criterios de calidad que exige el desempeño de la atención farmacéutica en la elaboración de medicamentos <sup>22</sup>.

La cantidad ingente de información y su disponibilidad es una de las grandes ventajas de los recursos electrónicos que, sin embargo, también presentan inconvenientes. Se necesitan fuentes de información especializadas, en un idioma conocido, con un enfoque profesional y que tengan unas mínimas garantías de calidad <sup>22</sup>.

Los formularios más utilizados como recursos electrónicos para consulta de FOL se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Formularios de Fórmulas Orales Líquidas

DESCRIPCIÓN	LINK
Base de datos de fórmulas magistrales de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)	<a href="http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php/formulas-magistrales">http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php/formulas-magistrales</a>
Base de datos The compounding pharmacist ( <i>International Journal of Pharmaceutical Compounding</i> )	<a href="https://compoundingtoday.com/">https://compoundingtoday.com/</a>
Hospital for Sick Children	<a href="http://www.sickkids.ca/pharmacy/compounding-service/index.html">http://www.sickkids.ca/pharmacy/compounding-service/index.html</a>
Hospital Nationwide Children	<a href="https://www.nationwidechildrens.org/specialties/pharmacy-services/compounding-formulas">https://www.nationwidechildrens.org/specialties/pharmacy-services/compounding-formulas</a>
IWK Health Centre	<a href="http://www.iwk.nshealth.ca/page/iwk-compounding-formulas">http://www.iwk.nshealth.ca/page/iwk-compounding-formulas</a>
Michigan standard formulations	<a href="http://www.mipedscompounds.org/standard-formulations">http://www.mipedscompounds.org/standard-formulations</a>
Stabilis - FM orales líquidas	<a href="https://www.stabilis.org/Monographie.php?Forme=Solution+buvable&amp;codeLangue=SP-sp">https://www.stabilis.org/Monographie.php?Forme=Solution+buvable&amp;codeLangue=SP-sp</a>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Calatayud MA, Balaguer C, Sebastián M, Femenía A, López A. Formulación magistral para facilitar la toma de la medicación en personas con problemas de deglución. *El Farmacéutico*. 2014; 512:78-83 [acceso 10/03/2021]. Disponible en: <https://elfarmacéutico.es/index.php/cursos/item/5333-formulacion-magistral-para-facilitar-la-toma-de-la-medicacion-en-personas-con-problemas-de-deglucion#.YEj2fVKjIU>
2. Real Farmacopea Española 5ª edición. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social; 2014
3. del Estado, B. O. *Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta fabricación y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales*. *BOE núm. 65 de 16 de marzo de 2001*. [acceso 01/03/2021]. Disponible en: <https://boe.es/buscar/pdf/2001/BOE-A-2001-5185-consolidado.pdf>
4. Formulario Nacional 3ª edición. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Madrid. 2020 [acceso 02/03/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2020/docs/formulario-nacional-tercera-edicion.pdf?x69995>
5. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria (GBPP). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Junio 2014 [acceso 25/01/2020]. Disponible en: [https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP\\_JUNIO\\_2014\\_VF.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf)
6. Herrero Poch L. Formulación Magistral en Pediatría. En: Master Line and Prodigio SL. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia. 1ª edición. Madrid: Astellas Pharma SA; 2011. 191-216.
7. García palomo M, Cañete Ramírez C. Vehículos en formulaciones orales líquidas para pacientes pediátricos. *Boletín informativo de farmacotecnia*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2014; 4 (3) 1-7 [consultado 17/01/20]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN32014final.pdf>
8. World Health Organisation (WHO). Development of paediatric medicines: points to consider in formulation. [acceso 10/03/2021]. Disponible en: [https://www.who.int/childmedicines/partners/SabineKopp\\_Partners.pdf](https://www.who.int/childmedicines/partners/SabineKopp_Partners.pdf)
9. Dávila Pousa MC, Vila Clérigues MN. Elaboración de fórmulas orales líquidas partiendo de especialidades inyectables como fuente de principio activo. *Boletín informativo de*

- farmacotecnica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2013; 3(1): 4-5 [consultado 17/01/20]. Disponible en: <https://www.sefh.es/fichadjuntos/Boletin12013.pdf>
10. del Estado, B. O. *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*. BOE núm. 177. de 25-07-2015 Ley del medicamento [acceso 20/01/20]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf>
11. Cañete Ramírez C, García Palomo M, García-Palop B, Cabañas Poy MJ. Formulación Magistral y excipientes en pediatría. *El farmacéutico hospitales*. 2018; 213:22-8. [acceso 22/03/2020]. Disponible en: <http://elfarmacéuticohospitales.es/actualidad/en-profundidad/item/6608-formulacion-magistral-y-excipientes-en-pediatria#.YEKAl1VKjiU>
12. Fortes González S, Dávila Pousa MC y Piñeiro Corrales G. Excipientes en Formulación Magistral. En: *Master Line and Prodigio SL. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia*. 1ª edición. Madrid: Astellas Pharma SA; 2011. 69-90.
13. Cutaia K, Chablani L, Zhao F. Basics of compounding: Vehicles for compounded oral liquid medications: a review. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 2018; 22 (6): 480-9 [acceso 18/12/2020]. Disponible en: [https://fisherpub.sjfc.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1189&context=pharmacy\\_facpub](https://fisherpub.sjfc.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1189&context=pharmacy_facpub)
14. García Palomo M, Cañete C y Merino-Bohórquez V. Excipientes en formulaciones orales líquidas. *Boletín informativo de farmacotecnica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)*. 2015; 4(2): 1-4 [consultado 17/01/20]. Disponible en: [https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN\\_2\\_2015\\_.pdf](https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2_2015_.pdf)
15. Ácido cítrico. Fichas de información técnica Acofarma®. Acofarma. [acceso 09/03/2021]. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f92d2224c6ec2c8d.pdf>
16. Vázquez Blanco S, González Freire L, Dávila Pousa MC, Crespo-Diz C. Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas. *Farm Hosp*. 2018;42(6): 221-227 [acceso 17/01/20]. Disponible en: [https://www.sefh.es/fh/177\\_03original0110932esp.pdf](https://www.sefh.es/fh/177_03original0110932esp.pdf)
17. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. European Medicines Agency (EMA). Agosto 2013. [acceso 08/03/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf)
18. Dávila-Pousa MC. Unidad de Farmacotecnica. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Vehículos USP/FN 36 para Formulaciones Orales Líquidas. Abril 2016 [acceso

01/03/2021]. Disponible en: <http://buscandolaformula.blogspot.com/2016/04/vehiculos-uspnf-26-para-formulaciones.html>

19. Villaronga Flaqué M, Mas Comas A. Formulación Magistral en Pediatría. En: Elsevier España SL. Farmacia Pediátrica Hospitalaria. 1ª edición. Madrid; 2011; 161-178.
20. Riestra Ayora AC, Pérez Pons J, Vanrell Ballester A. Periodo de Validez y Caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas. Boletín informativo de farmacotecnia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2015; 4(1): 1-4 [consultado 17/01/20. Disponible en: <https://www.sefh.es/fichadjuntos/BOLETIN12015.pdf>
21. Alonso Herreros JM, López Cabezas MC, Martín de Rosales AM, Peralta Álvarez J, Ruiz Boy S, Vila Clérigues N. Validación Galénica de las formulaciones no estériles. Validación galénica de las suspensiones orales. Boletín informativo de farmacotecnia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2018; 8(2): 6-10 [consultado 17/01/20. Disponible en: [https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/documentos/BOLETIN\\_22018\\_FINAL.1306.pdf](https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/documentos/BOLETIN_22018_FINAL.1306.pdf)
22. Dávila Pousa MC. Fuentes de información y recursos electrónicos en una unidad de farmacotecnia. En: Master Line and Prodigio SL. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia. 1ª edición. Madrid: Astellas Pharma SA; 2011. 149-168.