

# La estabilidad de la fórmula magistral (II)

Leire Pacho Merino<sup>1</sup>, Miren Edurne Hidalgo Pérez<sup>2</sup> y Juan del Arco Ortiz de Zarate<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Farmacéutica comunitaria de Barakaldo (Bizkaia). Miembro del grupo Higea del COFBI.

<sup>2</sup> Farmacéutica comunitaria de Bilbao (Bizkaia). Miembro del grupo Higea del COFBI.

<sup>3</sup> Director técnico del COFBI. Miembro del grupo Higea del COFBI.

## Resumen

Echeverría Belamendia L, Arechabaleta Gil E. La estabilidad de la fórmula magistral (II). Panorama Actual Med. 2023; 47(464): XXX-XXX

Los conservantes son sustancias químicas con actividad bacteriostática ampliamente utilizadas en la fabricación de medicamentos con el propósito de impedir el crecimiento de microorganismos, garantizando de este modo su estabilidad y seguridad. Los principales mecanismos de acción de los conservantes incluyen la inhibición de la síntesis de la pared celular, la variación de la permeabilidad de la pared celular,

la alteración de los procesos metabólicos celulares y la inhibición de los procesos de reproducción.

En formulación magistral, los conservantes habitualmente empleados son agentes tensioactivos catiónicos, ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, ácidos orgánicos, alcoholes y agentes fenólicos.

## CONSERVANTES

Un conservante es, por definición, una sustancia química bacteriostática que inhibe el desarrollo y la multiplicación de los microorganismos limitando la contaminación microbiológica y evitando el deterioro de la fórmula.

La proliferación de los microorganismos tiene lugar cuando existe un hábitat adecuado para su desarrollo, por lo que utilizar unas buenas prácticas en el laboratorio junto con la entrega de una correcta información al paciente asegura un mayor periodo de conservación.

La adición de un conservante al preparado previene que se produzcan reacciones químicas que pueden tener como consecuencia alteraciones en la fórmula. Estas reacciones pueden ser:

- Hidrólisis.
- Descarboxilación.

- Deshidratación.
- Desaminación.
- Oxidación.
- Reducción.
- Fosforilación.
- Desfosforilación.

La aparición de este tipo de reacciones químicas en ese medio contaminado conlleva que la fórmula magistral sufra cambios visibles como los que se detallan a continuación

1. Alteración de las características organolépticas:

- Crecimiento visible de mohos y/u otros microorganismos, en la superficie del producto o en las paredes del envase.
- Presencia de turbidez o sedimentación, sobre todo en preparados líquidos.

- Cambios en el color por variaciones de pH, reacciones de oxidación-reducción o contaminación microbiana (por ejemplo: color azul verdoso por crecimiento de *Pseudomonas*).

2. Aparición de burbujas, espuma u olores debido a la formación de gases y/o aparición de reacciones alérgicas por contacto al ser aplicadas en la piel del paciente debido a los procesos metabólicos microbianos.

3. Pérdida de estabilidad galénica, ruptura de las emulsiones o pérdida de textura, sobre todo en preparados de uso tópico.

Existe una serie de factores, algunos fácilmente modificables, que influyen en el crecimiento microbiano:

1. Las fases acuosas son más susceptibles de contaminación que las oleosas debido a que el metabolismo microbiano ocurre en presencia de agua. En las emulsiones, los microorganismos migran de la fase grasa a la acuosa y tienden a crecer en la zona

de interfase. En este caso, lo más adecuado es el uso de tensioactivos como conservantes ya que actúan en esta zona de interfase para conseguir la unión de ambas.

2. La modificación del pH puede regular el grado de ionización de los nutrientes y evitar la producción y actividad de las enzimas microbianas.

3. Una concentración elevada de algunos productos permite que puedan actuar como conservantes debido a que una presión osmótica elevada puede originar la rotura de la membrana de los microorganismos. Es el caso de concentraciones de glicerina o sorbitol al 40-50%.

4. La utilización de envases *airless* disminuye la presencia de oxígeno, lo cual contribuye a evitar la oxidación del preparado y el crecimiento de los microorganismos.

5. La temperatura de almacenamiento es un factor determinante y crucial en la aparición de contaminación microbiana. En general, de 30°C a 37°C proliferan las bacterias y de 20°C a 25°C los hongos y levaduras.

Un **buen conservante** debe cumplir los siguientes **requisitos**:

1. Permanecer estable a lo largo de toda la vida útil del producto, desde su fabricación hasta el momento de su utilización o consumo.
2. Ser fabricado y controlado según unas buenas prácticas de laboratorio.
3. Estar envasado adecuadamente para mantener su integridad microbiológica.
4. No presentar incompatibilidades con otros ingredientes de la fórmula ni con el material de acondicionamiento que pudieran originar la pérdida del efecto antimicrobiano.
5. No poseer efectos tóxicos, irritantes ni sensibilizantes.

6. Ser estable frente al calor y al almacenamiento prolongado.

7. Ser activo a bajas concentraciones y en un amplio intervalo de pH.

8. Ser muy soluble a su concentración de eficacia.

9. Ser inodoro, incoloro, no volátil, insípido y no provocar alteraciones en los caracteres organolépticos del medicamento.

Actúan por distintos **mecanismos de acción**:

1. Inhibición de la síntesis de la pared celular.

2. Variación de la permeabilidad de la pared celular.

3. Alteración de los procesos metabólicos celulares.

4. Inhibición de los procesos de reproducción.

En la **Tabla 1** se presenta una clasificación de los conservantes.

**Tabla 1.** Clasificación de los conservantes.

Principios activos	Acción	Acción
<b>Tensioactivos catiónicos: sales de amonio cuaternario</b>	Cloruro de benzalconio	Vía tópica: 0,01-0,2%. Vía oftálmica: 0,05%.
	Cetrimida	Soluciones y emulsiones: 0,1-1%. Vía oftálmica: 0,005%.
<b>Ésteres del ácido p-hidroxibenzoico (parabenos)</b>	NIPAGIN M®: Metil p-hidroxibenzoato: metil-paraben	0,025-1,5%.
	NIPAGIN A®: Etil p-hidroxibenzoato: etil-paraben	0,025-1,5%.
	NIPASOL M®: Propil p-hidroxibenzoato: propil-paraben	0,05-0,25%.
	NIPABUTIL®: Butil p-hidroxibenzoato: butil-paraben	0,05-0,25%.
<b>Ácidos orgánicos</b>	Ácido benzoico	Vía oral: 0,05-0,1%. Vía tópica: 0,1-0,5%. Concentración máxima autorizada: 0,5%.
	Ácido salicílico	Concentración máxima autorizada: 0,5%.
	Ácido sórbico	0,1-0,2%. Concentración máxima autorizada: 0,5%.
	Ácido dehidroacético	0,05%-0,15%. Concentración máxima autorizada: 0,6%.
<b>Alcoholes</b>	Etanol	
	Alcohol bencílico	1% en soluciones acuosas y oleosas. Vía oftálmica: 0,9%. Concentración máxima autorizada: 1%.
	Alcohol triclorobutílico o clorbutol	0,5%.
<b>Agentes fenólicos</b>	Fenol	0,3-0,5%.
	Clorocresol	Concentración máxima autorizada: 0,2%.
	Fenilfenol	Concentración máxima autorizada: 0,2%.

## AGENTES TENSOACTIVOS

Los tensioactivos actúan de 3 maneras distintas:

1. Destrucción de la membrana celular.
2. Floculación de proteínas y enzimas.
3. Desorganización de la célula y del núcleo.

Los tensioactivos puede clasificarse en aniónicos y catiónicos.

- Los **aniónicos** no se utilizan normalmente como conservantes sino como detergentes por su poder espumoso. En general, no sería necesario conservar las soluciones compuestas por más de un 50% de tensioactivos aniónicos. Las preparaciones con este tipo de excipientes son eficaces por ellas mismas contra los hongos.
- Los tensioactivos **catiónicos** son sales de bases cuaternarias de amonio. Son incompatibles con agentes aniónicos ya que inhiben su actividad bactericida. Son más activas en medio alcalino y poseen un reducido espectro de acción al ser menos efectivas frente a bacterias gramnegativas y *Pseudomonas*. Su mecanismo de acción consiste en actuar como veneno enzimático y destruyen la integridad de la pared celular.
- Cloruro de benzalconio: se presenta en forma de líquido incoloro a amarillento y en una concentración del 50%, olor aromático y sabor amargo. Las soluciones forman mucha espuma al agitarlas.

Solubilidad:

- Soluble en agua, alcoholes, glicoles y acetona.
- Su forma anhidra es soluble 1:6 de benceno.
- 1:100 de éter.

Incompatibilidades:

- Precipita en presencia de ácido nítrico y nitratos.
- Tensioactivos aniónicos.

Propiedades y usos: es bacteriostático a dosis bajas y bactericida a dosis altas, pero solo es activo contra grampositivos. Se emplea sobre todo en soluciones oftálmicas. Su acción antiséptica es lenta.

Dosis: se usa por vía tópica: al 0,01-0,2%.

Efectos adversos: su contacto prolongado produce irritación e hipersensibilidad.

- Cetrimida: es un polvo blanco de olor característico y sabor a jabón amargo.

Solubilidad:

- 1:2 de agua.
- Libremente soluble en alcohol y cloroformo.
- Insoluble en éter.

Incompatibilidades: tensioactivos aniónicos, bentonita, hidróxidos alcalinos, yodo, metales y colorantes ácidos.

Propiedades y usos: en solución, como antiséptico y bactericida. También se utiliza en champús del 1% al 3% para eliminar las escamas por seborrea.

Dosis:

- 0,11% en soluciones y emulsiones.
- 0,005% en vía oftálmica.

Efectos adversos: su aplicación tópica de forma continuada puede dar lugar a hipersensibilizaciones. Se debe evitar el contacto con los ojos y oído medio. Las soluciones concentradas son cáusticas.

## ÉSTERES DEL ÁCIDO P-HIDROXIBENZOICO – PARABENOS

Se presentan como polvos cristalinos higroscópicos de color blanco, inodoros e insípidos. No son irritantes y son aptos para vía oral. Se usan en farmacia, cosmética y alimentación. Según el radical sea metilo, etilo, propilo, etc. se obtienen diferentes productos:

- Nipagin M®: metil p-hidroxibenzoato o metilparabeno.
- Nipagin A®: etil p-hidroxibenzoato o etilparabeno.
- Nipasol M®: propil p-hidroxibenzoato o propilparabeno.
- Nipabutil®: butil p-hidroxibenzoato o butilparabeno.

A medida que se incrementa la longitud de la cadena alquílica del éster, aumenta la actividad bacteriostática y fungistática, pero disminuye la solubilidad en agua.

Las diferentes sales sódicas presentan diferente solubilidad como se puede observar en la **Tabla 2**.

Incompatibilidades:

- Disminuyen su actividad antimicrobiana en presencia de tensioactivos no iónicos (polisorbato 80), silicatos de magnesio y aluminio, talco.
- Incompatible con materiales de envasado como el polietileno, PVC, polipropileno y vidrio.

Propiedades y usos:

- Poseen mayor actividad a pH ácido, debido a que en medio básico se encuentran en forma de anión fenolato. No obstante, son activos en un amplio rango de pH, comprendido entre 4 y 8.
- El metilparabeno es efectivo contra bacterias, pero menos frente a hongos.

Tabla 2. Solubilidad de los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico.

	Ácido	Sal sódica
<b>p-hidroxibenzoato de metilo</b>	1:400 de agua 1:3 de alcohol 1:10 de éter lgs en alcohol metílico	1:2 de agua 1:50 de alcohol
<b>p-hidroxibenzoato de etilo</b>	mlgs en agua 1:2 de alcohol 1:3,5 de éter ls en acetona y propilenglicol	
<b>p-hidroxibenzoato de propilo</b>	1:2500 de agua 1:400 de agua a 100°C 1:1,5 de alcohol 1:1 de éter ls en alcohol metílico	1:1 de agua 1:50 de alcohol
<b>p-hidroxibenzoato de butilo</b>	mlgs en agua 1:1 de alcohol ls en acetona, éter y propilenglicol	1:1 de agua 1:10 de alcohol

ls: libremente soluble; lgs: ligeramente soluble; mlgs: muy ligeramente soluble.

Solubilidad:

- 1 g en 20 ml de agua hirviendo.
- 1 g en 350 ml de agua.
- 1 g en 3 ml de alcohol.
- 1 g en 3 ml de éter.
- 1 g en 5 ml de cloroformo.
- Muy soluble en grasas y aceites.

Incompatibilidades: con sales cálcicas y férricas y sales de metales pesados.

Propiedades y usos: conservantes tanto en alimentación como en preparados farmacéuticos orales, aunque presentan el inconveniente de su sabor desagradable.

Dosis:

- En productos farmacéuticos orales: 0,01-0,15%.
- En cosméticos: 0,1-0,5%.
- En preparados farmacéuticos tópicos o vaginales, al 0,1-0,2%.
- La concentración máxima autorizada es del 0,5%.

Efectos adversos:

- Vía oftálmica: irritación ocular. No se aconseja su uso en la elaboración de colirios.
- Vía oral: irritación de garganta si se administra durante un tiempo prolongado.
- Vía tópica: irritación de piel y mucosas.

- El propilparabeno posee la misma actividad frente a bacterias y hongos.

Estos preparados, en condiciones óptimas de conservación, tienen un plazo de validez de seis meses.

Dosis:

- Metilparabeno solo: 0,025 - 1,5%.
- Propilparabeno solo: 0,05 - 0,3%.
- Combinación de ambos: solución concentrada de hidroxibenzoatos, de acuerdo a la monografía FN/2003/EX/025. Esta opción cuenta con varias ventajas, como un mayor espectro de acción que cada uno por separado y la facilidad en la incorporación de los conservantes ya solubilizados.

### AGUA CONSERVANTE (FN/2003/EX/001)

Solución concentrada de hidroxibenzoatos .....1 g  
Agua purificada..... c.s.p. 100 ml

Esta agua, en condiciones óptimas de conservación, tiene un plazo de validez de seis meses.

### ÁCIDOS ORGÁNICOS

Son más activos a pH ácido ya que su actividad depende de su parte no ionizada. Debido a ello se acidifica la fórmula utilizando ácido cítrico o láctico.

### SOLUCIÓN CONCENTRADA DE HIDROXIBENZOATOS (FN/2003/EX/025)

#### 1. Para emulsiones O/W

Parahidroxibenzoato de metilo .....8 g  
Parahidroxibenzoato de propilo.....2 g  
Propilenglicol ..... c.s.p. 100 g

#### 2. Para emulsiones W/O

Parahidroxibenzoato de metilo .....2 g  
Parahidroxibenzoato de propilo.....8 g  
Propilenglicol ..... c.s.p. 100 g

- Ácido benzoico: se presenta como cristales blancos o polvo cristalino, inodoro o con un ligero olor característico. Se utilizan sus sales sódica y potásica por su mayor solubilidad en agua y el pH de sus soluciones siempre debe ser inferior a 5. Posee propiedades antifúngicas, bacteriostáticas y bactericidas.

- Ácido salicílico: se presenta como polvo cristalino blanco o cristales aciculares. Se incorpora en forma de sal sódica teniendo en cuenta el pH de la preparación y se debe almacenar en recipientes bien cerrados y protegidos de la luz.

Solubilidad:

- 1:3 de éter.
- 1:4 de alcohol.
- 1:15 de agua hirviendo.
- 1:45 de cloroformo.
- 1:550 de agua.

Incompatibilidades: con sales de hierro, éter nitroso y yodo.

Propiedades y usos: queratolítico, anti-séptico y antifúngico.

Dosis: la concentración máxima autorizada es del 0,5% expresado como ácido.

Efectos adversos: puede producir dermatitis. No debe emplearse en preparaciones destinadas a niños menores de 3 años, con excepción de los champús.

Ácido sórbico: tiene aspecto de polvo cristalino con un olor característico.

Solubilidad:

- Ligeramente soluble en agua y en aceites pesados.
- 1:10 de alcohol.
- 1:20 de éter.

Incompatibilidades: su actividad disminuye ligeramente en presencia de tensioactivos no iónicos y en contacto con plásticos. Es muy sensible a la oxidación, por lo que se debe adicionar un antioxidante.

Propiedades y usos: presenta propiedades antibacterianas y antifúngicas. Es inefectivo a pH 6,5. Se utilizan preferentemente sus sales, como el sorbato potásico, por su mayor solubilidad en agua.

Dosis: entre el 0,1% y el 0,2%. La concentración máxima autorizada es del 0,6%.

Efectos adversos: puede producir irritación en los ojos y mucosas, urticaria de contacto y alergias.

- Ácido dehidroacético: se presenta en forma de polvo cristalino blanco prácticamente inodoro.

Solubilidad:

- Libremente soluble en acetona y benceno.
- Soluble en soluciones acuosas de álcalis.
- Ligeramente soluble en agua.
- Poco soluble en alcohol.

Propiedades y usos: inhibe el crecimiento de muchas bacterias, hongos y levaduras. Se emplea en preparados orales y tópicos, pero su uso está prohibido en aerosoles.

Dosis: entre el 0,05% y el 0,15%. La concentración máxima autorizada es del 0,6%.

## ALCOHOLES

Los alcoholes actúan en distintos niveles:

- Ruptura de la membrana.
- Inhibición competitiva de enzimas.
- Floculación de proteínas.
- Etanol: es una mezcla de alcohol etílico y agua. Claro, incoloro, volátil, inflamable y con olor característico.

Solubilidad: miscible con agua, acetona, cloroformo, éter, glicerol y con casi todos los disolventes orgánicos.

Propiedades y usos: como disolvente y conservador. Actúa como vehículo en preparados de acción tópica y oral. Es compatible con los conservadores más habituales y, además, potencia su acción.

- Alcohol bencílico: se muestra como líquido incoloro con olor aromático débil y fuerte sabor.

Solubilidad:

- 1:25 de agua.
- Miscible con alcohol, cloroformo, éter y aceites volátiles.

Incompatibilidades: con agentes oxidantes y ácidos fuertes. Su actividad disminuye en presencia de tensioactivos no iónicos. En contacto con el aire es lentamente oxidado a benzaldehído y a ácido benzoico. Es fotosensible y termolábil, por lo que se debe almacenar a temperaturas inferiores a 40°C y en recipientes de metal o de vidrio (nunca de plástico, excepto polipropileno y plásticos fluorados).

Propiedades y usos: antimicrobiano, antiséptico, anestésico local y disolvente. Se utiliza en preparados inyectables y en colirios.

Dosis:

- 1% en soluciones acuosas y oleosas.
- 0,9% en colirios.
- La concentración máxima autorizada es del 1%.

Efectos adversos: algunas reacciones alérgicas.

- Alcohol triclorobutílico o clorbutol: tiene aspecto de cristales o polvo cristalino con olor alcanforado.

Solubilidad:

- Libremente soluble en cloroformo.
- Muy soluble en éter.
- 1:0,6 de alcohol.
- Soluble en glicerol.
- Ligeramente soluble en agua.

Incompatibilidades: las soluciones neutras o alcalinas son menos estables, por lo que se debe usar a pH inferior a 5. Su almacenamiento requiere sitios frescos y protegidos de la luz.

Propiedades y usos: presenta propiedades antibacterianas y antifúngicas. Se utiliza en inyectables y colirios.

Dosis: 0,5%.

Efectos adversos: puede producir reacciones de hipersensibilidad.

## AGENTES FENÓLICOS

- Fenol: se presenta en forma de cristales o masas cristalinas incoloras que se vuelven rosas durante su almacenamiento.

Solubilidad:

- Librementemente soluble en alcohol, clorofor-  
mo, éter, glicerol y aceites volátiles.
- 1:12 de agua.

Incompatibilidades: con sales alcalinas y agentes tensioactivos no iónicos. Su almacenamiento debe hacerse a temperaturas próximas a 15°C y protegido de la luz.

Propiedades y usos: anestésico local y desinfectante. En solución acuosa al 1% es bacteriostático y a concentraciones superiores es bactericida. Se utiliza en preparados parenterales.

Dosis: 0,3%-0,5%.

Efectos adversos: el fenol es caustico. Puede producir palidez, corrosión y dolor.

- Clorocresol: es un polvo cristalino blanco con olor característico.

Solubilidad:

- Librementemente soluble en éter y aceites grasos.
- Se disuelve en soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos.
- Ligeramente soluble en agua.
- Muy soluble en alcohol.

Incompatibilidades: es incompatible con un amplio número de sustancias como agentes tensioactivos no iónicos, fosfato de codeína, cloruro de calcio hidratado, etc.

Propiedades y usos: es un potente desinfectante, más activo en soluciones ácidas. Es utilizado como conservante en cremas y preparados que contengan agua. Su actividad decrece en presencia de aceites, grasas y tensioactivos no iónicos.

Dosis: la concentración máxima autorizada es del 0,2%. Está prohibido en productos destinados a ponerse en contacto con mucosas.

Efectos adversos: es mucho menos tóxico que el fenol, pero puede producir reacciones de hipersensibilidad.

- Fenilfenol: se presenta en forma de cristales escamosos blancos de olor característico.

Solubilidad: soluble en mezclas de hidróxidos alcalinos y en la mayoría de los disolventes orgánicos. Prácticamente insoluble en agua.

Propiedades y usos: tiene propiedades antibacterianas y antifúngicas. Su uso como conservante está muy extendido en la industria, principalmente para evitar la proliferación de hongos y la putrefacción.

Dosis: su concentración máxima autorizada es del 0,2% expresada en fenol.

Efectos adversos: los síntomas que produce son parecidos a los del fenol.

## Bibliografía

**Acofarma.** Fichas técnicas y de seguridad de excipientes utilizados en formulación magistral. Disponible en: <http://www.acofarma.com/es/>.

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Excipientes de Medicamentos. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/etiquetado-y-prospectos/excipientes-de-medicamentos/>

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Actualización de la información sobre excipientes en la información de medicamentos. Circular nº 1/2018. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2018/docs/circular\\_1-2018-actualizacion-excipientes-medicamentos.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2018/docs/circular_1-2018-actualizacion-excipientes-medicamentos.pdf).

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Cosméticos microbiológicamente seguros. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/cosmeticos-cuidado-personal/2021/guia-conservacion.pdf>.

**Boletín Oficial del Estado.** Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. BOE N. 65 (16 marzo, 2001). Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2001/02/23/175>.

**Boletín Oficial del Estado.** Real Decreto 726/1982, de 17 de marzo, por el que se regula la caducidad y devoluciones de las especialidades farmacéuticas a los laboratorios farmacéuticos. BOE N. 92

(17 abril, 1982). Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/1982/03/17/726>.

**Colegio Oficial de Farmacéuticos de Granada.** Formulación magistral: normas de calidad y legislación.

**Fagron.** Fichas técnicas y de seguridad de excipientes utilizados en formulación magistral. Disponible en: <https://www.fagron.es/>.

**Guinama.** Fichas técnicas y de seguridad de excipientes utilizados en formulación magistral. Disponible en: <https://www.guinama.com/>.

**Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia.** Formulación magistral de medicamentos. 5ª ed. Bilbao: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia; 2004.

**Agradecimientos** Al grupo de trabajo Higea de formulación magistral del COFBI por las aportaciones, sugerencias y por el esfuerzo a lo largo de estos años.