

FORMULACIÓN MAGISTRAL EN VETERINARIA (I)

Juan del Arco Ortiz de Zárate¹, Miren Edurne Hidalgo Pérez²

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la formulación magistral está experimentando una mayor demanda, no sólo en medicamentos para uso humano sino también en los destinados a animales. El principal motivo del incremento de la demanda de medicamentos veterinarios en general, es el aumento de la población de animales de compañía y la creciente preocupación de la salud de las mascotas. Ahora bien, en el caso de la formulación magistral influyen además otros motivos, como:

- **La existencia de lagunas terapéuticas.** En este sentido, las necesidades son similares a las que se pueden cubrir con el uso de fórmulas magistrales en humanos:
 - **Ampliación de los recursos terapéuticos disponibles y suministro de medicamentos huérfanos.** Estas circunstancias son aún más frecuentes en veterinaria, ya que muchos fármacos disponibles para uso humano no están presentes en medicamentos de uso animal.
 - **Uso de dosis diferentes a las disponibles en el mercado.** También en este caso la demanda es mayor, ya que dentro de una misma especie animal hay razas de muy diferente tamaño y características, lo que obliga a realizar más adaptaciones de dosis.
 - **Preparación de formas farmacéuticas no disponibles.** Resulta evidente la dificultad existente para que algunos animales ingieran formas sólidas, lo que incrementa la necesidad de adaptar los preparados, incluyendo la utilización de saborizantes para favorecer la administración del medicamento.
 - **Asociación de principios activos que no se comercializan combinados.** Si bien no es lo más habitual, también se manifiesta este problema en la terapéutica veterinaria.
 - **Elaboración de medicamentos con problemas de abastecimiento o que han dejado de comercializarse.** Al contrario de lo que sucede en humanos, en cuyo caso se recurre a menudo a la importación de medicamentos extranjeros, en veterinaria, es más habitual recurrir a la fórmula magistral para resolver este problema.
- **La adaptación del medicamento a las necesidades del animal a tratar.** Aunque actualmente el uso de fórmulas por este motivo es menos habitual que en terapéutica humana, también en este caso pueden adaptarse los preparados a las características de cada animal.
- **La preparación de medicamentos de escasa estabilidad.** Por ejemplo, las soluciones de permanganato potásico solo pueden prepararse como fórmula magistral, ya que su caducidad es de sólo siete días

¹ Doctor en Farmacia. Director técnico del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia (COFBi).

² Farmacéutica comunitaria de Sestao. Grupo Higea (COFBi).

Teniendo en cuenta lo anterior, resulta evidente el interés que puede tener la formulación magistral veterinaria, pero es importante saber que existen algunos aspectos diferenciales que es necesario conocer. Por este motivo, en este primer artículo se repasan estos aspectos, abordando en primer lugar las cuestiones legales, para incidir en segundo lugar, las características fisiológicas que influyen en el diseño galénico de este tipo de preparados.

ASPECTOS LEGALES

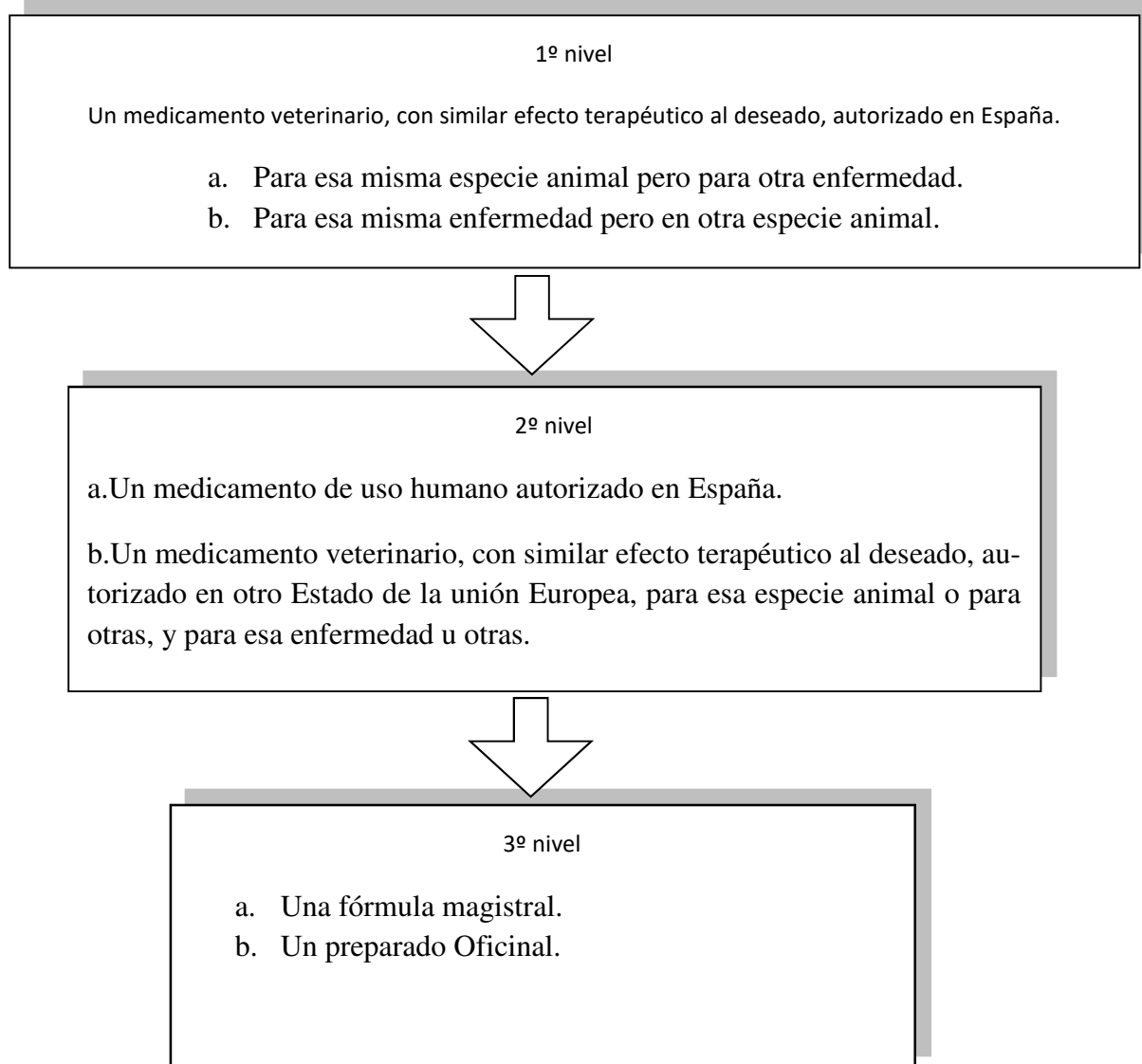
REQUISITOS PREVIOS PARA PRESCRIBIR UNA FÓRMULA

El recurso a la formulación magistral forma parte de lo que la normativa veterinaria define como “prescripción excepcional por vacío terapéutico” o “prescripción en cascada” (ver figura 1).

Es decir, para que el veterinario pueda prescribir una fórmula, el medicamento que se quiere preparar no debe estar disponible en el mercado, ya que la normativa legal establece que la formulación magistral debe ser el último recurso terapéutico en el caso de los animales.

Por ello, para prescribir un preparado concreto es necesario que no esté disponible como medicamento de fabricación industrial, ni veterinario ni de uso humano. Además, en la receta se debe hacer constar la leyenda “prescripción excepcional”.

Figura 1- Niveles de la prescripción en cascada.



NORMATIVA DE PRESCRIPCIÓN.

El veterinario debe efectuar la prescripción en el modelo de receta normalizado, que consta de tres cuerpos, uno para entregar en la farmacia, otro para el dueño del animal y el tercero para que quede en poder del veterinario.

En la receta veterinaria deben figurar los siguientes datos:

- Nombre y dos apellidos del prescriptor, firma, dirección completa, número de colegiado y provincia de colegiación.
- Composición cuantitativa y cantidad a elaborar de la fórmula magistral o el preparado oficial.
- Proceso morboso que se pretende tratar y especie animal a la que se destina.
- Fecha de prescripción.
- Leyenda "PRESCRIPCIÓN EXCEPCIONAL".

Si la fórmula va destinada a animales productores de alimentos de consumo humano, deberán consignarse también en la receta:

- El código de identificación de la explotación ganadera.
- La especie animal a la que se destina la fórmula, si en dicha explotación hubiera varias especies.
- El tiempo de espera necesario entre la finalización del tratamiento y el sacrificio del animal.
- La dosis, vía de administración y duración del tratamiento³.
- El número de receta.

En una misma receta pueden prescribirse todos los medicamentos, de fabricación industrial o individualizada, que vayan a usarse como tratamiento para la misma dolencia. El medicamento prescrito puede estar destinado a varios animales, siempre y cuando sean de la misma especie y pertenezcan a un mismo propietario o explotación ganadera. Para procesos agudos la cantidad a prescribir no puede superar la necesaria para 30 días de tratamiento y si se trata de patologías crónicas la duración puede ser de 3 meses, haciendo constar en la receta esa circunstancia.

Si lo que se prescribe es un estupefaciente, debe rellenarse una receta oficial de estupefacientes. En este caso, no pueden prescribirse todos los medicamentos que vayan a usarse para una dolencia en la misma receta, ya que solo puede incluirse un medicamento y para un solo animal. La cantidad máxima que puede consignarse es la necesaria para 30 días de tratamiento, aunque se trate de una afección crónica.

NORMATIVA DE DISPENSACIÓN

³ Aunque estos datos solo son obligatorios para animales de abasto, parece lógico que para garantizar un buen uso de los medicamentos, también deberían consignarse en las prescripciones destinadas a animales de compañía.

Las prescripciones de fórmulas magistrales solo pueden dispensarse en farmacias y no en establecimientos comerciales detallistas ni en agrupaciones ganaderas.

Según la normativa vigente, el plazo de validez de la receta es el mismo que el establecido para la cantidad máxima a dispensar (30 días para procesos agudos y 3 meses para crónicos) y el plazo durante el que se deben conservar en la farmacia, una vez dispensadas, es de 5 años.

Como el resto de las fórmulas magistrales, las destinadas a animales también deben anotarse en el libro recetario.

En la etiqueta de la fórmula magistral o preparado oficial debe constar:

- La identificación de la oficina de farmacia y del veterinario prescriptor.
- El número con el que figura en el libro recetario de la farmacia o el número de lote.
- La mención “Fórmula magistral de uso veterinario” o “Preparado oficial de uso veterinario”, según proceda.
- La fecha de elaboración.
- La identificación de los animales o explotación de destino.
- La composición cualitativa y cuantitativa en principios activos por dosis o según la forma de administración, para un determinado volumen o peso, utilizando, cuando exista, la denominación común internacional y, en su defecto, la denominación común.
- El tiempo de espera, aun cuando fuera nulo, para los medicamentos veterinarios que deban administrarse a los animales de producción de alimentos con destino al consumo humano.
- La fecha de caducidad.
- Las precauciones particulares de conservación, si hubiera lugar, con el símbolo correspondiente si se requiere conservar en frío.
- Las precauciones especiales que hayan de tomarse al eliminar los medicamentos sin usar y los productos de desecho, cuando proceda.

En caso de que la fórmula contenga psicótrópos o estupefacientes se ha de comprobar la identidad de la persona que retira el medicamento y anotar en la receta el número de DNI o documento asimilado para los extranjeros.

ELECCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA

Las características anatómicas y fisiológicas de cada especie e incluso raza animal son muy singulares. Ello implica que la elección de la forma farmacéutica y la vía de administración se conviertan en dos aspectos muy importantes e influyentes en la elaboración de la fórmula magistral para garantizar una adecuada biodisponibilidad.

VÍA ORAL

ABSORCIÓN GÁSTRICA

En **animales no rumiantes** la absorción del medicamento puede estar influenciada por variaciones de pH o del ritmo de vaciado gástrico.

- El caballo siempre tiene contenido en el estómago y su pH ronda entre 1,1 y 6,8. Principios activos como eritromicina se destruyen en medio ácido, por lo tanto habrá que tenerlo en cuenta cuando se necesite administrarlos.
- El perro puede dilatar su estómago hasta 3 veces su volumen cuando toma alimentos.

En **rumiantes**, el fluido ruminal hace que el medicamento se pueda diluir, lo que implica que está menor tiempo en contacto con la mucosa y el gradiente de concentración que permite la difusión pasiva sea menor. Sin embargo, a pesar de que se absorben por difusión pasiva, la administración de sulfamidas puede resultar eficaz.

La existencia del rumen implica que los medicamentos puedan permanecer en él hasta 72 horas, lo que añadido al proceso de regurgitación, supone un posible retraso en la absorción. Debido a ello, en los rumiantes se incrementa el riesgo de ocasionar desequilibrios en la flora microbiana con el empleo de antibióticos por vía oral, con el consiguiente riesgo de diarreas y deshidratación.

Además la microflora ruminal puede inactivar ciertos medicamentos, como los digitálicos o el cloranfenicol, por reacciones de hidrólisis o reducción.

Por lo tanto, salvo que se quiera combatir el meteorismo o modificar la flora ruminal, la vía oral no es la más adecuada en rumiantes, excepto si se trata de animales jóvenes, cuyo sistema retículo-rumen esté aun inmaduro, ya que en este caso los medicamentos se absorben mejor que en los adultos.

ABSORCIÓN INTESTINAL

Aunque la mucosa del intestino delgado se encuentre muy vascularizada, la cantidad de fármaco que se absorbe no es muy elevada debido a diferentes factores:

- El efecto de primer paso hepático y las enzimas intestinales que reducen la biodisponibilidad de medicamentos como propranolol o lidocaína.
- La existencia de una inflamación aguda o lesión en la mucosa que puede aumentar la absorción; por el contrario una inflamación crónica suele disminuirla.
- La presencia de alimentos que puede ocasionar que se formen complejos insolubles como sucede en el caso de las tetraciclinas y calcio.

Por otra parte se debe tener en cuenta que cuando el peristaltismo aumenta, disminuye la absorción y que esta última es mayor en animales jóvenes.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL

- **Soluciones, suspensiones y emulsiones.** Permiten incorporar principios activos a dosis muy diferentes y posibilitan añadir saborizantes que ayuden a garantizar una administración adecuada del medicamento. En este caso es importante tener en cuenta cómo se administra el medicamento: en ovejas, vacas y cabras, se suele emplear un dosificador conectado a un tubo flexible; en caballos es preferible utilizar una sonda nasogástrica y en perros y gatos es habitual recurrir a una jeringa.

- **Pastas y geles.** Al poseer cierto grado de adhesividad a la mucosa bucal pueden resultar más adecuados que otras formas farmacéuticas en animales que babea mucho como caballos y gatos. El empleo de saborizantes puede favorecer la administración del preparado.
- **Polvos y gránulos.** En general son mejor aceptados por los animales que otras formas farmacéuticas. Debido a que se adhieren a la mucosa, se dispersan en la saliva y se degluten con facilidad. Se administran conectando un dosificador a un tubo flexible introducido por el lateral de la boca.
- **Pelets.** Permiten elaborar formas entéricas y de liberación controlada. Resultan útiles en rumiantes y en animales monogástricos como perros o gatos.
- **Cápsulas de gelatina dura.** Se pueden emplear para dosificar polvos, gránulos o *pelets*.
- **Comprimidos.** Aunque su uso está muy extendido en medicamentos de fabricación industrial, no son tan habituales en la preparación de medicamentos individualizados.

Cuando la forma farmacéutica seleccionada implica que el medicamento se tenga que disolver previamente, se puede favorecer el proceso de disolución recurriendo a principios activos en forma de sales como fenitoína sódica, clorhidrato de propranolol, etc.

VÍA TÓPICA

Tal como ocurre en la especie humana, el mecanismo de absorción cutánea tiene lugar por difusión pasiva, por lo que la propiedad físico-química más importante del fármaco es su liposolubilidad. Este tipo de transporte sumado a una baja vascularización a este nivel, hace que la absorción se produzca de forma lenta.

Para favorecer la permeabilidad de la piel al agua y de esta forma ayudar a la absorción de principios activos como fluocinolona o ácido salicílico, se puede recurrir al empleo del DMSO (en el segundo artículo de esta serie se describirá algún ejemplo de fórmula magistral).

Otros factores a los que se puede acudir para favorecer el proceso de absorción son la aplicación de calor, o la escarificación de la piel, además del empleo de soluciones oleosas.

Aunque a menudo es la vía más adecuada para el tratamiento de afecciones dermatológicas, no resulta la elección más acertada en algunos animales como los gatos, por su continua costumbre de lamerse.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA

En veterinaria pueden emplearse las mismas formas que se utilizan en las personas, aunque resulta evidente que la presencia de pelo en la mayoría de las especies condiciona en gran medida la selección de los preparados

En función de la naturaleza de los excipientes se puede conseguir mayor o menor oclusividad y poder lubricante. Se pueden clasificar en:

- **Pomadas.**
 - **Pomadas hidrófobas:** generalmente son mezclas de polvos con grasas. Presentan baja afinidad por el agua por lo que la mayor parte de ellas poseen un gran poder oclusivo, lo que favorece la penetración de principios activos hidrosolubles. Su carácter oclusivo aumenta cuando están constituidas mayoritariamente por vaselina y disminuye si se les añaden aceites vegetales.

- **Pomadas que emulsionan con agua:** poseen algunas propiedades similares a las hidrófobas, como su capacidad lubricante y la rápida cesión de principios activos. Sin embargo, son menos oclusivas y se pueden retirar de la piel con mayor facilidad.
- **Pomadas hidrófilas:** los excipientes que las constituyen son miscibles con agua. Están formadas generalmente por mezclas de macrogoles (polietilenglicoles, PEG) líquidos y sólidos; también denominados geles hidrofílicos anhidros.
- **Emulsiones W/O y O/W.** Las primeras, son más adecuadas que las pomadas cuando además de oclusividad, la lesión a tratar precisa retener también agua. Las segundas, conservan la capacidad de hidratar el estrato córneo, aunque en general aportan mucha menor oclusividad.
- **Geles hidrófilos:** están indicados en afecciones inflamatorias y/o que cursan con exceso de grasa, debido a que aportan un efecto refrescante por su alto contenido en agua. Su fácil eliminación con agua los hace especialmente apropiados para zonas pilosas.
- **Pastas:** Las pastas grasas comparten algunas propiedades con las pomadas y las pastas al agua se parecen más a los geles. Estas últimas además de emplearse por vía tópica, también pueden administrarse por vía oral.

VÍA ÓTICA

Su uso en animales es bastante habitual, ya que:

- La presencia de pelo favorece que exista un grado de humedad propicia para desarrollar infecciones.
- El rascado y las peleas suelen provocar heridas y hematomas.
- El ambiente en el que habitan los animales incrementa el riesgo de contagio por ácaros y otros parásitos.

Aunque es preferible emplear soluciones, suspensiones, emulsiones y pomadas, también en algunos casos se prescriben polvos óticos.

Si el tímpano está perforado, existen heridas en el conducto auditivo o se trata de fórmulas para uso previo a cirugía, se deben preparar en condiciones de esterilidad, estar exentas de conservantes y presentarse, a ser posible, en envases unidos.

VÍA BUCAL

Se suelen emplear excipientes bioadhesivos para favorecer la permanencia de los fármacos en la cavidad oral. Su uso es bastante habitual en el tratamiento y prevención de gingivitis o periodontitis, sobre todo en perros.

VÍA OFTÁLMICA

El aumento en la frecuencia de diagnósticos de procesos inflamatorios como queratoconjuntivitis seca infecciosa, ulceraciones corneales o glaucoma, está provocando un incremento de la demanda de colirios y pomadas oftálmicas.

Como sucede en las personas cuando se deposita una gota en el ojo se induce el lagrimeo, por lo que a menudo es necesario realizar instilaciones más frecuentes para alcanzar el nivel terapéutico requerido.

Las pomadas oftálmicas presentan una mayor adherencia, por lo que el medicamento permanece más tiempo en el ojo y se puede reducir el número de administraciones.

EXCIPIENTES

Los excipientes que se emplean en las fórmulas magistrales destinadas a animales habitualmente son los mismos que los utilizados en las que se preparan para las personas y en el siguiente artículo de esta serie se mencionarán fórmulas concretas en las que se detallarán algunos de ellos.

Aunque el listado de excipientes de declaración obligatoria forma parte de la normativa aplicable a los medicamentos de uso humano, parece razonable que si se utilizan en una fórmula veterinaria se mencionen expresamente en la etiqueta.

En la tabla 1 se consignan algunos de los excipientes más habituales.

EXCIPIENTE	ACCIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES
Ácido benzoico, benzoato sódico	Conservantes	Ictericia, irritaciones.
Alcohol cetosteárico y cetílico	Emulgentes	Reacciones de hipersensibilidad.
Cloruro de benzalconio	Conservante	Vía tópica: irritación e hipersensibilidad. Vía oftálmica: toxicidad a medio y largo plazo sobre el epitelio corneal y la película lagrimal incluso necrosis. Vía ótica: toxicidad. Vía oral: no se recomienda su uso.
Etanol 96º	Cosolvente	Depresión medular y respiratoria, letargia, amnesia, hipotermia, hipoglucemia y colapso cardiovascular.
DMSO	Solvente	Quemazón, prurito, eritema, vesiculación y urticaria, y, con su empleo continuado, descamación. Pueden aparecer efectos sistémicos como trastornos gastrointestinales, dolor de cabeza, somnolencia y reacciones de hipersensibilidad.
Fructosa	Edulcorante	Flatulencia, dolor abdominal y diarrea. <i>Contraindicado</i> en caso de intolerancia.
Glicerol	Cosolvente	Dolor de cabeza, náuseas, vómitos, sed e hipoglucemia.
Glucosa	Edulcorante	Caries. <i>Contraindicado</i> en malabsorción de glucosa o galactosa.
Gluten		Alteraciones digestivas, urticaria, dificultad respiratoria, convulsiones. <i>Contraindicado</i> en celiaquía.
Lactosa	Diluyente	Flatulencia, distensión abdominal y diarrea, insuficiencia hepática y/o renal o intolerancia a fructosa. <i>Contraindicado</i> en galactosemia, síndrome de malabsorción de glucosagalactosa y deficiencia de lactasa.
Lanonina	Emulsificante	Reacciones de hipersensibilidad.
Para hidroxibenzoatos y ésteres	Conservante	Reacciones de hipersensibilidad.

Propilenglicol	Cosolvente	Depresión SNC, ototoxicidad, fallo renal y cardiaco, hiperosmolaridad.
Sacarosa	Edulcorante	Caries. <i>Contraindicado</i> en síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa, intolerancia a la fructosa, deficiencia de sacarosa-isomaltasa.
Sorbitol	Edulcorante	Flatulencia, distensión abdominal y diarrea. <i>Contraindicado</i> en insuficiencia hepática y/o renal e intolerancia a fructosa.
Sulfitos bi- y meta-	Antioxidantes	Reacciones alérgicas, molestias gastrointestinales.
Xilitol	Edulcorante, agente de recubrimiento, diluyente, emoliente y humectante	Diarrea y flatulencias.

Tabla 1. Algunos excipientes empleados en formulación veterinaria.

En veterinaria puede resultar especialmente útil el uso de saborizantes adaptados a cada especie animal, como los siguientes:

- **Caballos:** alfalfa, manzana caramelo cereza y clavo.
- **Conejos:** plátano, apio y lechuga.
- **Gatos:** ternera, queso, pollo, hígado, cacahuete, salmón, sardina y atún.
- **Hurones:** pescado y fruta.
- **Iguanas:** kivi, mandarina y naranja.
- **Monos:** plátano, chocolate y frambuesa.
- **Pájaros:** uva, naranja, piña y tutti-fruti.
- **Perros:** ternera, queso, pollo, hígado, cacahuete, frambuesa y fresa.
- **Reptiles:** plátano y limón.

BIBLIOGRAFÍA

- **Del Arco J.** La formulación magistral del siglo XXI. *Panorama Actual Med.* 2016; 40(390): 106-11.
- **Del Arco J.** La formulación magistral del siglo XXI (2): formas farmacéuticas y excipientes. *Panorama Actual Med.* 2016; 40(392): 356-60.
- **Sanz S, Diez B.** Receta médica veterinaria: datos que es necesario conocer. *Argibideak.* 2015; 25(2): 7-9.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Guía práctica. Dispensación y suministro de medicamentos de uso animal. Disponible en <http://www.portalfarma.com/Profesionales/Documents/Documentos-Colegiados/Guia-Dispensacion-Medicamentos-Uso-Animal.pdf>
- **Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).** Sección de preguntas y respuestas sobre la prescripción excepcional por vacío terapéutico ("Prescripción en cascada") de Medicamentos Veterinarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosVeterinarios/saludVeterinaria/prescripcion_cascada_faq.htm
- **Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).** Formulario Nacional. 2ª ed. Madrid: 2015.
- **Llopis MJ, Baixauli V.** La formulación magistral en veterinaria. Valencia: distribuciones El Cid; 2010.
- **Flores D, Abarca E.** La formulación de medicamentos individualizados en veterinaria. Aspectos legales relevantes. *Clin Vet Peq Anim.* 2017; 37(1): 7-14. Disponible en: <http://www.clinvetpeganim.com/img/pdf/1731503222.pdf>
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot plus 2.0. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Ministerio de la Presidencia.** Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios.
- **Ministerio de la Presidencia.** Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario.
- **Pérez R.** Farmacología veterinaria. 1ª ed. Chile: Edición mayo 2010.

- **De Pedro J.** Formas farmacéuticas y veterinarias (I). *Farmacia Profesional*. 2005; 9(2): 74-7.
- **De Pedro J.** Formas farmacéuticas en veterinarias (y II). *Farmacia Profesional*. 2005; 19(4): 80-4.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Documento de preguntas y respuestas sobre el real decreto 1246/2008, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente (BOE nº 193 de 11 de agosto de 2008). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosVeterinarios/docs/RD1246-2008/FAQ_RD1246-2008.pdf
- **Ministerio de la Presidencia**. Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2008/BOE-A-2008-13682-consolidado.pdf>
- **Acofarma**. Fichas técnicas y de seguridad de excipientes utilizados en formulación magistral. Disponible en: <http://www.acofarma.com/es/>
- **Fagron**. Fichas técnicas y de seguridad de excipientes utilizados en formulación magistral. Disponible en: <https://es.fagron.com/es>
- **Guinama**. Fichas técnicas y de seguridad de excipientes utilizados en formulación magistral. Disponible en: <https://guinama.com>

AGRADECIMIENTOS

A M^ª Ángeles de Diego, Sonia Sanz, Leyre Pacho, Ainhoa Bilbao y Amaia Monasterio miembros del Grupo Higea del COFBI y a Helena Barroso, veterinaria de Sopelana por sus sugerencias y colaboración en la revisión de este artículo.