Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

Validación galénica de Timolol 0,5 % base gel elaborado en el área de Farmacotecnia no estéril de un Hospital de III Nivel de Atención

TESIS

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Hospitalaria

AUTOR

Ana Paola HUAYANCA HUAMÁN

ASESOR

Dra. Mirtha ROQUE ALCARRAZ

Jenny PASCAL PÉREZ

Lima - Perú

2025



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Huayanca A. Validación galénica de Timolol 0,5 % base gel elaborado en el área de Farmacotecnia no estéril de un Hospital de III Nivel de Atención [Tesis de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2025.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Ana Paola Huayanca Huamán
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	72031483
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-3506-8745
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Mirtha Roque Alcarraz
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08644654
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-9154-5767
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	Jenny Pascal Pérez
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08098449
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0002-1674-2108
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Yovani Martín Condorhuamán Figueroa
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09597625
Miembro del jurado 1	

Nombres y apellidos	Ana María Virginia Chávez Fernández de Amaranto
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07514130
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Robert Dante Almonacid Roman
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	40493000
Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica.
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Autofinanciado.
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Jesús María Av. Edgardo Rebagliati 490, Jesús María 15072 Coordenadas: 12° 4' 41.541" S, 77° 2' 23.951" W
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Octubre del 2023
URL de disciplinas OCDE	Ciencias de la Salud, Políticas de salud, Servicios de salud. https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.00 Medicina Básica, farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN FARMACIA HOSPITALARIA

Siendo las **12:00 hrs. del 17 de julio de 2025** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de tesis, presidido por el: Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa e integrado por los siguientes miembros: Dra. Mirtha Roque Alcarraz (asesora), Dra. Ana María Virginia Chávez Fernández de Amaranto y el Mg. Robert Dante Almonacid Roman; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **Validación galénica de Timolol 0,5 % base gel elaborado en el área de Farmacotecnia no estéril de un Hospital de III Nivel de Atención,** presentado por la Q.F. **Ana Paola Huayanca Huamán.**

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Hospitalaria.** Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por la graduanda.

A continuación el Jurado de la tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

18 – Muy Bueno – B

Luego, la Presidenta del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue a la Q.F. **Ana Paola Huayanca Huamán,** el título de la Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Hospitalaria.**

Siendo las 12:55 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las 13:10 hrs. del 17 de julio de 2025.

Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa (P.P T.P.)
Presidente

Dra. Mirtha Roque Alcarraz (P.P T.C.)
Miembro - Asesora

Dra. Ana María Virginia Chávez Fernández de Amaranto (P. Asoc D.E.)
Miembro

Mg. Robert Dante Almonacid Roman (P. Aux. T.C.)
Miembro

Observaciones:

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Dra. Mirtha Roque Alcarraz, en mi condición de asesora acreditada con el Dictamen N°00148-FFB-UPG-2023 de la tesis, cuyo título es: **"Validación galénica de Timolol 0,5 % base gel elaborado en el área de Farmacotecnia no estéril de un Hospital de III Nivel de Atención**", presentado por la Q.F**. Ana Paola Huayanca Huamán**, para optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Hospitalaria, CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el **11**% de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Hospitalaria.

Lima, 31 de enero del 2024

Firma del Asesora

Dra. Mirtha Roque Alcarraz

DNI: 08644654

"Dedico esta tesis a mi familia (principalmente mis padres Sara y Leonardo) por su apoyo incondicional, a mi asesora, co-asesora por tener paciencia para ayudarme a terminarla, por sus consejos para redactarla y por su esfuerzo para ayudarme y a mis amigos incondicionales de 4 patas".

ÍNDICE

RESUMEN viii
ABSTRACT ix
I. INTRODUCCIÓN 1
II. MARCO TEÓRICO 3
2.1. Antecedentes: 3
2.2. Aspectos teóricos: 5
III. METODOLOGÍA 9
3.1. Tipo de Investigación 9
3.2. Diseño metodológico 10
3.3. Unidad de análisis 10
3.4. Población de estudio 10
3.5. Muestra o tamaño de muestra 10
3.6. Técnicas o instrumentos de recolección de la información o de datos 10
3.7. Materiales: 10
3.7.1. Materiales de vidrio 10
3.7.2. Medios de cultivo 11
3.7.3. Equipos 11
3.7.4. Otros materiales 11
3.8. Procedimiento de validación galénica 11
IV. RESULTADOS 18
4.1. Características organolépticas y físicas: 18
4.2. Extensibilidad 21
4.3. Determinación de pH 22
4.4. Peso de fórmula terminada descontando el envase 24
4.5. Análisis microbiológico 27
V. DISCUSIÓN 29
VI. CONCLUSIONES 35
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 36
VIII. ANEXOS 43

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de aceptación de calidad microbiológica de formas farmacéuticas no estériles 16
Tabla 2. Análisis organoléptico de color y olor de timolol 0,5 % base gel durante el período de validez 18
Tabla 3. Análisis organolépticos de evanescencia, extensibilidad aparente, consistencia aparente, transparencia del timolol 0,5 % base gel durante el período de validez 19
Tabla 4. Análisis organoléptico de evanescencia, extensibilidad aparente y transparencia de timolol 0,5 % base gel 19
Tabla 5. Análisis de uniformidad de partículas, existencia de agregados de agente gelificante y existencia de exudación del timolol 0,5 % base gel durante el período de validez..... 20
Tabla 6. Resultados del análisis de extensibilidad del timolol 0,5 % base gel durante el período de validez 21
Tabla 7. Determinación de pH de timolol 0,5 % base gel durante el período de validez..... 23
Tabla 8. Peso de la fórmula terminada de timolol 0,5 % base gel descontando el envase..... 24
Tabla 9. Peso de formula terminada descontando el envase de timolol 0,5 % base gel..... 26
Tabla 10. Resultados de recuento total de microorganismos 27
Tabla 11. Resultados de recuento total de microorganismos 28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Homogeneidad de timolol 0,5 % base gel (Día 30) 21
Figura 2. Extensibilidad de timolol 0,5 % base gel durante el período de validez 22
Figura 3. Variación de pH de muestras de timolol 0,5 % base gel durante el período de validez 23
Figura 4. Promedio de pH de muestras de timolol 0,5 % base gel durante el período de validez 24
Figura 5. Tendencia del peso de la formula terminada de timolol 0,5 % base gel descontando el envase 25

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Prueba de extensibilidad de la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel 43
Anexo 2. Resultados del ensayo de extensibilidad de la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel..... 43
Anexo 3. Medición de pH de la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel 44
Anexo 4. Prueba de peso de fórmula terminada descontando el envase..... 44
Anexo 5. Análisis microbiológico de timolol 0,5 % base gel..... 45
Anexo 6. Ficha de recolección de datos de la validación galénica de timolol 0.5 % base gel.... 46
Anexo 7. Valores del coeficiente de variación hallado en los ensayos de validación galénica del preparado farmacéutico de timolol 0,5 % base gel 47
Anexo 8. Acondicionamiento de los medios de cultivo para la ejecución de las pruebas microbiológicas..... 48
Anexo 9. Lectura de placas del análisis microbiológico de la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel..... 48

Abreviaturas

D.S.R: Desviación estándar relativa

ufc/g : unidad formadora de colonias por gramo

C.V: Coeficiente de variación

RESUMEN

Objetivo: Garantizar la estabilidad galénica durante el período de validez de 30 días de la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel, elaborado en un Hospital de III Nivel de Atención. **Metodología:** El diseño del estudio es descriptivo, prospectivo, longitudinal, observacional con enfoque cuantitativo, con una muestra de 40 unidades. Se realizó la validación galénica los días 1, 7, 14, 22 y 30, incluyendo los ensayos de características organolépticas (color, olor, evanescencia, extensibilidad aparente, transparencia, homogeneidad, consistencia, agregados de gelificación, exudación), análisis de pH, peso de fórmula terminada y análisis microbiológico. **Resultados:** No se evidenció ninguna alteración de fórmula magistral durante el período de validez de 30 días. Siendo las características organolépticas de color y olor transparente y suigéneris, respectivamente. Las características físicas fueron: evanescente, extensible, consistencia aparente alta, transparencia, homogéneo, ausencia de agregados de agente gelificante parcialmente gelificados, ausencia de exudación. Se halló valores de pH entre 6,60 y 7,20, un peso promedio de la fórmula terminada de 30,1090 g con un % D.S.R de 1,09, dichos resultados tuvieron una variabilidad de datos baja de acuerdo al C.V. Por otro lado, se halló un recuento máximo al día 30, correspondiente a 10^2 ufc/g de recuento total de microorganismos aerobios, 10^1 ufc/g de recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras, y ausencia de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeuruginosa*. **Conclusión:** Se logró garantizar la estabilidad galénica de la fórmula magistral timolol 0.5 % base gel durante su período de validez.

Palabras clave: Gel, Timolol, período de validez, estabilidad, validación galénica

ABSTRACT

Objective: To ensure the galenic stability of the 0.5 % timolol gel-based master formula, prepared in a Level III Care Hospital, during the 30-day validity **Methodology:** The study design is descriptive, prospective, longitudinal, observational with a quantitative approach, with a sample of 40 units. Galenic validation was performed on days 1, 7, 14, 22 and 30, including tests of organoleptic characteristics (color, odor, evanescence, apparent extensibility, transparency, homogeneity, consistency, gelation aggregates, exudation), pH analysis, weight of finished formula and microbiological analysis. **Results:** No alteration of the master formula was evident during the 30-day validity period. The organoleptic characteristics of color and odor being transparent and sui generis, respectively. The physical characteristics were: evanescent, extensible, high apparent consistency, transparency, homogeneous, absence of partially gelled gelling agent aggregates, absence of exudation. pH values between 6,60 and 7,20 were found, an average weight of the finished formula of 30,1090 g with a % D.S.R of 1,09, these results had a low data variability according to the C.V. On the other hand, a maximum count was found on day 30, corresponding to 10^2 cfu/g of total aerobic microorganism count, 10^1 cfu/g of total combined count of filamentous fungi and yeasts, and absence of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeuruginosa.*

Conclusion: The galenic stability of the magistral formula timolol 0,5% gel base was guaranteed during its validity period.

Keywords: Gel, Timolol, validity period, stability, galenic validation

I. INTRODUCCIÓN

En el área de farmacotecnia no estéril de un Hospital de III Nivel de Atención se elaboran preparados farmacéuticos, uno de los cuales es el timolol 0,5 % base gel, cuyo uso asignado es para el tratamiento de hemangioma infantil. Sin embargo, el período de validez de dicho preparado farmacéutico se encontraba sin definir, por lo que se requirió realizar ensayos galénicos a lo largo del período de validez teórico de 30 días con la finalidad de evitar alteraciones a nivel organoléptica, físico y microbiológico del preparado farmacéutico.

Así mismo, el químico farmacéutico tiene la responsabilidad de garantizar la calidad del preparado final, a lo largo del período de validez. En efecto, al diseñar una nueva formulación como la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel, sometido a análisis en este estudio, o ya sea una composición definida o a la reproducción de un procedimiento, donde el profesional de la salud es el responsable de asignar el plazo de validez a la fórmula magistral, debiendo realizar durante ese período la validación galénica correspondiente (ensayos organolépticos, físicos, microbiológicos, etc).

De acuerdo, a la edición 44 de la United States Pharmacopeia (USP 44)[1], se considera que la fecha límite de uso (FLU), es el período luego del cual el preparado farmacéutico no podrá usarse y se establece desde la fecha de fabricación. Así también, la FLU recomendado para fórmulas magistrales no estériles para formulaciones semisólidas con contenido de agua de aplicación tópica, envasados en recipientes impermeables y protegidos de la luz, con un almacenamiento a temperatura ambiente adecuada no deberá ser mayor de 30 días, cuando se carece de información de estabilidad de la preparación. Además, según la matriz de preparaciones no estériles, se considera que una preparación acuosa vía no oral de riesgo medio como la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel, tiene como requisito obligatorio realizar la validación galénica en un período máximo de 30 días.[2]

En ese contexto, el período de validez o fecha límite de uso de la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel es de 30 días, la cual será sujeta del estudio de validación galénica,

a fin de garantizar que se cumpla con las especificaciones de calidad de la fórmula magistral semisólida (gel).

Por tal motivo, esta investigación se realizó con el objetivo de garantizar la estabilidad galénica durante el período de validez de 30 días de la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel.

II. MARCO TEÓRICO

2.1.Antecedentes:

Diaz, et al.[3], ejecutaron un estudio con el objetivo de evaluar la estabilidad mediante el análisis de control de calidad de gel a base de llantén y del fruto de arándano. La metodología de la investigación se estableció con un enfoque transversal, descriptivo, cuantitativo, con la realización de la recolección de muestra vegetal, elaboración de gel y análisis de control de calidad. Los análisis realizados incluyeron: la determinación de olor, color, untuosidad, viscosidad, pH, peso, gravimetría y análisis microbiológico. Como resultado, se obtuvo la no variación de las características organolépticas y del peso de la fórmula magistral, además de la estabilidad en el pH, cumplimiento del control físico - químico y microbiológico. Se concluye que cumple con las especificaciones de la USP durante el período de validez de 15 días.

Yale, et al.[4], realizaron una investigación no experimental, con el objetivo de evaluar la calidad fisicoquímica de alcohol gel recolectados en San juan de Lurigancho y San Martín de porres. La metodología de la investigación tuvo un enfoque cuantitativo y descriptivo, donde se muestreo 30 frascos de gel a los que se realizó el análisis fisicoquímico de aspecto, color, olor, pH, viscosidad, densidad, grado alcohólico. Entre los resultados se encontró valores fuera del rango de pH, los cuales fueron de 7,9 y 4,9, grados alcohólicos de 44%, 52% y 40%, encontrándose debajo del rango mínimo de 60%, además 3 valores de grados alcohólicos por encima del valor referencial de 70%, también se obtuvieron valores mayores de 1,0 g/ml en el análisis de densidad. Se concluye que el 6,06 % de las muestras cumplieron las especificaciones.

Merino, et al.[5], en España, ejecutaron un estudio descriptivo, cuyo objetivo fue determinar la estabilidad fisicoquímica del gel de timolol al 0,5% durante 60 días (días 0, 10, 20 ,40 y 60) a temperatura ambiente de 25ºC. La metodología de la investigación tiene un enfoque transversal y cuantitativo, donde se realizó la elaboración de gel de timolol, cuyos ingredientes fueron: principio activo de timolol, agua conservante, propilenglicol y carbopol. Además, el procedimiento de preparación consistió en disolver 0,34 g del principio activo de timolol maleato (0,25 g de timolol) en 33,41 g de agua conservante

(parahidroxibenzoato de metilo/propilo 4:1), luego se adicionó 15g de propilenglicol bajo agitación constante. Sobre dicha mezcla, se agregó 1,25 g de Carbopol 940 (pH=3) dejándola en reposo durante 24 h, se añadió trietanolamina hasta llegar a pH=7 así se neutralizo la mezcla logrando la consistencia de gel. Precisando, que el estudio de estabilidad química se realizó según lo establecido en la USP, obteniendo como resultados que durante el período de validez del gel se recuperó aproximadamente 100 % de la concentración de timolol, además de cumplir con la estabilidad física a lo largo de los 60 días. Así, se logró concluir que la concentración de timolol fue mayor al 90 % a lo largo del plazo de 60 días, y los controles visuales no presentaron ningún cambio.

Cajas [6], realizó una investigación cuyo objetivo fue evaluar la estabilidad del gel de ácido salicílico, utilizando como gelificante quitosano. La metodología consistió en la validación de la materia prima, formulación del gel y control de calidad químico, organoléptico, físico y microbiológico. Como resultados se encontró que los ensayos organolépticos, físicos, químicos y microbiológicos (recuento de microorganismos aerobios mesófilos, conteo de mohos y levaduras, aislamiento e identificación de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococus aureus*) cumplieron las especificaciones según USP y su mayor degradación se evidenció luego de los períodos de vida útil.

Coello[7], ejecutó un estudio de investigación, cuyo objetivo fue determinar las características de calidad mediante los análisis de determinación de olor, color, presencia de grumos, untuosidad al tacto del gel, extensibilidad, pH, viscosidad, termorresistencia y análisis microbiológico de recuento de coliformes totales, aerobios totales y recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras de *Aloe Vera* y *Calendula officinalis*. La metodología del control de calidad se realizó según USP. Se obtuvo como resultados que el aspecto fue uniforme, untuoso al tacto sin grumos, color amarillo claro, olor dulce, pH de 4,51, no evidenciándose mayor variación en los resultados de los parámetros físicos, químicos ni microbiológicos. Concluyendo el cumplimiento de las especificaciones establecidas.

Becerra, et al.[8], realizaron una investigación cuyo objetivo principal fue lograr una preparación de gel de metronidazol 0,75 % que cumpla con los parámetros de la Farmacopea respecto al control de calidad del mismo. La metodología consistió en

realizar diversos ensayos fisicoquímicos, tales como: pH, peso, hermeticidad, identificación, cuantificación y análisis microbiológico (recuento total de microorganismos aerobios, recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras y gérmenes patógenos). Como resultado se obtuvo un aspecto de gel transparente a tonalidad ligeramente amarillo, pH 5,21, cuantificación de 103,87 %, recuento total de microorganismos aerobios y recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras < 10 ufc/g y ausencia de patógenos. Así mismo, se concluyó con el cumplimiento de las especificaciones según la USP.

2.2.Aspectos teóricos:

2.2.1. Validación galénica

La validación galénica es un procedimiento de garantía basado en la calidad de la elaboración de fórmulas magistrales, el cual está conformado por la evaluación de una serie de parámetros fisicoquímicos dependiendo de la vía de administración, dentro de estos ensayos se pueden incluir: pH, tiempo de sedimentación, homogeneidad, crecimiento de cristales, peso de fórmula terminada, redispersabilidad, características organolépticas, etc. pero no incorpora el análisis más importante en la estabilidad de cualquier producto farmacéutico elaborado en la industria que es la concentración del principio activo.[9]

Bajo ese contexto, la validación galénica consiste en el análisis de sus propiedades organolépticas, físicas y microbiológicas desde el primer día de preparación hasta la fecha de máxima utilización determinada. [2]

De ese modo, tras la validación galénica, el químico farmacéutico responsable deberá establecer los controles de calidad que deben realizarse en cada lote preparado, los cuales se definen a partir del tipo de preparación, forma farmacéutica y nivel de riesgo. Bajo ese contexto, en el caso de preparaciones no estériles se debe incluir el control final de caracteres organolépticos.

Así mismo, si las preparaciones estériles conformadas por más de 25 unidades por lote y en las preparaciones no estériles en cantidad superior a 25 pacientes por mes se debe llevar a cabo un control de calidad fisicoquímico y microbiológico antes de la aprobación y liberación del producto terminado.[2]

Asimismo, se debe de considerar la estabilidad microbiológica como un ensayo primordial a realizar a todos los preparados medicamentosos de acuerdo a la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos.[10]

A fin de garantizar la calidad de las preparaciones, las farmacias y servicios de farmacias hospitalarios dispongan instalaciones y equipos adecuados para la realización de ensayos de control de calidad.[11]

2.2.1.1. Plazo de validez

Se define como el intervalo de tiempo mediante el cual, cumpliendo las condiciones de almacenamiento y conservación establecidas por el químico farmacéutico, un preparado farmacéutico puede ser utilizado. En los preparados farmacéuticos, el plazo de validez se establece de acuerdo con la caducidad que figure en las monografías específicas de Farmacopeas u otros formularios de reconocida autoridad. Y de ser el caso, de no encontrarse en un formulario, el plazo de validez debe establecerse en función de la duración del tratamiento prescrito.[11]

El plazo de validez del preparado farmacéutico también se define como el periodo durante el cual la preparación puede ser administrada o utilizada en un paciente. Precisando que en el etiquetado de las preparaciones farmacéuticas puede consignarse la fecha máxima de utilización calculada a partir del plazo de validez. Asimismo, para preparados farmacéuticos de riesgo medio, como el preparado farmacéutico de timolol 0,5 % en base gel, la validación galénica es obligatoria estableciendo un plazo de validez dependiente de la vía de administración. Bajo ese contexto, el plazo de validez de preparados administrados por vía oral es de 14 días a temperatura entre 2 a 8° C y para preparados de vía no oral se establece un plazo de validez de 30 días.[2]

El plazo de validez es considerado también como la fecha límite de uso, definiéndolo como el período en el cual la preparación puede ser administrada o utilizada, debiendo consignar la fecha máxima de uso, calculada a partir del plazo de validez.[12]

Así mismo, la fecha límite de uso (FLU) también se considera como la fecha o periodo después del cual una preparación magistral debe desecharse, la cual se asigna a partir de la fecha en la que la formulación magistral fue preparada.[13]

2.2.1.2. Preparado farmacéutico

Los preparados farmacéuticos están conformados por una composición compleja, donde los principios activos medicamentosos están asociados a otras sustancias en búsqueda de encontrar fines terapéuticos definidos. Dicho proceso de elaboración abarca la mezcla de ingredientes para la formación de un producto específico.[14]

Los preparados farmacéuticos se encuentran disponibles en varias formas y vías de administración, teniendo múltiples ventajas para los pacientes, principalmente su bajo costo de manufactura, la facilidad en su almacenamiento, dispensación y administración. Se emplean diversos excipientes para su preparación tales como diluyentes, aglutinantes y lubricantes, generalmente son necesarios en la formulación para facilitar el proceso de manufactura.[15]

Se clasifican como preparados oficinales o fórmulas magistrales (fórmula descrita en un formulario), cuya elaboración está a cargo del Químico Farmacéutico o bajo su supervisión, en una oficina farmacéutica especializada según las normas técnicas y científicas establecidas.[16]

Donde la fórmula magistral es elaborada a cargo del Químico Farmacéutico o bajo su dirección, destinado a un paciente específico, en obediencia a una prescripción, basándose en las normas técnicas y científicas establecidas, dispensado en una farmacia, botica o farmacia de los establecimientos de salud.[16]

Mientras que el preparado oficinal es elaborado a cargo del Químico Farmacéutico o bajo su dirección, de conformidad a normativas oficiales aprobados por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos sanitarios (ANM) y dispensados en la farmacia, botica o farmacia de los establecimientos de salud, los cuales no podrán ser comercializado a mayor escala.[16]

2.2.2. Timolol

El timolol es un fármaco ß-bloqueador no selectivo, usado en el tratamiento de hemangioma infantil superficial, debido a que es un fármaco eficaz y seguro con una baja incidencia de reacciones adversas. El uso de timolol a la concentración de 0,5 % ha garantizado ser eficaz y seguro para el tratamiento de hemangiomas infantiles superficiales.[17]

Cabe precisar, que el timolol se caracteriza por ser soluble en agua, el cual es una de las características necesarias para el tratamiento de las lesiones de los hemangiomas infantiles. Donde la fórmula ideal propuesta para el tratamiento de hemangioma infantil consiste en la elaboración de Timolol 0,5 % en gel csp 50 g.[18]

Además, en un estudio clínico aleatorizado (ECA), se determinó que el gel de timolol al 0,5 % es un medicamento seguro y eficaz en los hemangiomas infantiles (HI) superficiales en lactantes con una mediana de edad de 9 semanas.[19]

Finalmente, en un estudio de cohorte retrospectivo, el criterio de eficacia fue en base al cambio de apariencia del hemangioma infantil. La solución formadora de gel de maleato de timolol al 0,5 % se utilizó en el 85 % de los pacientes, siendo el resto tratados con el 0,1 %. Los predictores de mejor respuesta fueron el tipo de hemangioma superficial, la concentración de timolol al 0,5% y la duración del uso superior a 3 meses.[20]

2.2.2.1.Hemangioma infantil (HI)

Se define al hemangioma infantil como tumores de tejidos blandos característicos de neoformaciones vasculares por la proliferación anormal de células endoteliales, siendo más frecuente durante la niñez, con una incidencia del 4 al 5% de la población pediátrica, con predominio en el sexo femenino. El tratamiento puede ser tópico o sistémico.[21]

Los hemangiomas infantiles requieren un tratamiento temprano para prevenir secuelas; por ejemplo, los tumores perioculares se asocian a complicaciones tales como: ambliopía, astigmatismo asimétrico, proptosis, estrabismo y queratitis por exposición.[22]

Los HI superficiales, particularmente los hemangiomas infantiles faciales tienen un repertorio farmacológico limitado. Por ejemplo, el timolol, un β-bloqueador no selectivo similar al propanolol, es una formulación de gel tópico para el tratamiento La mayoría de los HI desaparecen espontáneamente, sin necesidad de tratamiento farmacológico. Sin embargo, un grupo de pacientes que padecen de hemangioma infantil pueden desarrollar ulceración, alteración de la funcionalidad de estructuras vitales y cicatrices, entre otros que conllevan a la morbilidad, de tal modo que para estas lesiones, un ß-bloqueador no selectivo, se ha convertido en la primera línea de tratamiento, reemplazando a los corticoides sistémicos.[23]

2.2.2.2. Gel:

Los geles se definen como preparaciones semisólidas compuestos por agentes gelificantes apropiados, como carbómero que llegan a formar líquidos gelificados. Se puede diferenciar:

- Geles lipófilos (oleogeles): Son preparados de uso tópico, constituidas por parafina líquida combinado con aceites grasos.
- Geles hidrófilos (hidrogeles): Son preparados a base de agua, glicerol y propilenglicol gelificado con agentes gelificantes apropiados tales como: derivados de la celulosa y carbómeros.[24]

Precisando que, Alía [25], el gel hidrófilo a base de carbómero es el más empleado en la formulación magistral dermatológica por diferentes razones:

- Se trata de una base gelificada de fácil elaboración manual, que requiere fundamentalmente dos aspectos para lograr la estabilidad. Los cuales son la adecuada dispersión del agente gelificante y su posterior gelificación con uso de la base neutralizante (Trietanolamina)
- Es de fácil variar sus propiedades físicas, como por ejemplo la extensibilidad, y sus propiedades galénicas dermatológicas como la evanescencia.
- Presenta buena compatibilidad con numerosos principios activos, como timolol.

III. METODOLOGÍA

3.1.Tipo de Investigación

Investigación de tipo aplicada, con enfoque cuantitativo

3.2. Diseño metodológico

Diseño descriptivo, prospectivo, longitudinal y observacional.

3.3.Unidad de análisis

Preparado farmacéutico de Timolol 0,5 % base gel, elaborado en el Área de Farmacotecnia no estéril de un Hospital de III Nivel de Atención.

3.4.Población de estudio

Cuarenta preparados farmacéuticos de Timolol 0,5 % base gel, elaborados en el Área de Farmacotecnia no estéril de un Hospital de III Nivel de Atención, durante el período de Octubre del 2023 .

3.5.Muestra o tamaño de muestra

Cuarenta preparados farmacéuticos de timolol 0.5 % base gel fabricados en el Área de Farmacotecnia no estéril de un Hospital de III Nivel de atención, que corresponden a la totalidad de lote de producción, almacenados a temperatura ambiente (15 a 25° C), con humedad relativa no mayor a 65 %, para verificar la calidad física y microbiológica.

El muestreo es por conveniencia

3.6. Técnicas o instrumentos de recolección de la información o de datos

Se utilizó la ficha de recolección de información de validación galénica (ver anexo 6)

3.7.Materiales:

3.7.1. Materiales de vidrio

- Recipientes de vidrio 100 y 250 mL
- Matraces Erlenmeyer 250 mL
- Probeta 100 mL y 250 mL
- Tubos de ensayos

- Varillas de vidrio

3.7.2. Medios de cultivo

- Agar Manitol Salado – Marca Merck
- Agar Cetrimide – Marca Merck
- Agar Saboraud Dextrosa– Marca Merck
- Agar Digerido de Caseína y Soja – Marca Merck
- Caldo Digerido de Caseína y Soja – Marca Oxoid
- Buffer peptona solución amortiguadora – Marca Thermo Scientific Oxoid

3.7.3. Equipos

- Balanza analítica - marca Sartorius
- Estufa – marca Incucell
- Potenciómetro – marca Jenway, modelo 3510
- Micropipeta de 100 – 1000 uL – marca Transferpette Brand

3.7.4. Otros materiales

- Agua destilada 1 Litro.
- Algodón x 500 gramos.
- Frascos de vidrio de boca ancha de 250 mL y 500 mL
- Guantes estériles talla 6 1/2
- Gradilla de acero inoxidable.
- Piseta de 200 mL
- Placas Petri descartables – Marca Isolab
- Bolsas de polietileno
- Mechero bunsen

3.8.Procedimiento de validación galénica

Los ensayos detallados a continuación permitieron realizar una adecuada validación galénica durante los días 1,7,14,22 y 30. Según Alía[28], los ensayos a realizar al timolol 0,5 % base gel consisten en:

a) Caracteres físicos y organolépticos

Se realizaron los ensayos organolépticos (olor y color) y ensayos físicos de evanescencia, extensibilidad aparente, consistencia aparente, transparencia. Tal como se detalla a continuación:

- **Color:**

Se procedió a realizar el análisis organoléptico visual del gel para la identificación del color respectivo. Por lo general, los geles tienen la característica de ser incoloros, aunque difieren en dicho color si los principios activos incorporados poseen cierta coloración.

- **Olor**

Se procedió a realizar el análisis organoléptico del gel para la identificación del olor respectivo Por lo general, los geles pueden tener cierto olor en algún caso dependiendo del tipo de agente gelificante empleado.

- **Evanescencia**

El procedimiento consistió en aplicar el gel sobre la piel, extenderlo con un suave masaje, luego de unos segundos se identificó un resultado refrescante debido a la evaporación del agua contenida en el mismo. Al cabo de unos minutos se formó sobre la piel una capa plástica apenas perceptible. Por lo general los geles suelen ser evanescentes.

- **Extensibilidad aparente**

El procedimiento consistió en tomar una pequeña cantidad del gel y aplicarlo sobre el antebrazo de modo longitudinal y en una única dirección. La extensibilidad de los geles queda regulada por la presencia de polioles, generalmente propilenglicol o glicerina. Cuanto mayor es la concentración del mismo, mayor es la extensibilidad del gel.

- **Consistencia aparente**

  El procedimiento consistió en realizar la agitación del gel en un recipiente y su posterior volcado hacia otro recipiente.

  Existe una clasificación de la consistencia de los geles en base a la resistencia a la agitación:

- Consistencia fluida:

  Poseen apenas resistencia al ser agitados, se consideran prácticamente líquidos.
- Consistencia semifluida:

  Poseen ligera resistencia al ser agitados, suelen tener una consistencia similar al jarabe.
- Consistencia media:

  Poseen una moderada resistencia al ser agitados tras su vertido hacia otro recipiente.
- Consistencia alta:

  Poseen una alta resistencia al ser agitados, sin de movimiento tras su vertido hacia otro recipiente.

- **Transparencia**

El procedimiento consistió en visualizar el gel en una superficie que permita observar la transparencia del gel. Generalmente los geles suelen ser de alta transparencia, aunque puede haber varios factores que hagan disminuir la misma originándose geles translucidos e incluso opacos.

- **Determinación de la uniformidad de partículas: Homogeneidad**

Se situó una extensión de la muestra sobre una lámina portaobjeto, sobre un fondo negro y se procedió a visualizar (puede usarse como ayuda una lupa), a fin de identificar la presencia o no de grumos.

- **Existencia de agregados de agente gelificante parcialmente gelificados**

El procedimiento se realizó a simple vista o empleando una lupa, donde se debe visualizar la presencia o no de grumos, como consecuencia de una inadecuada gelificación y/o agitación durante la fabricación.

- **Existencia de exudación**

Se detectó a simple vista o empleando una lupa, realizando un frotis del gel sobre una lámina portaobjeto, ubicada sobre un fondo negro.

- **Extensibilidad**

Se determino la extensibilidad del timolol 0.5 % base gel, situando en un portaobjetos una pequeña muestra (100 mg), teniendo como consideración que el portaobjeto debe encontrarse sobre un papel milimetrado. Además, encima del portaobjeto se colocó un peso conocido, se esperó un minuto y se halló el radio. Se continuo las medidas en el mismo intervalo de tiempo pero utilizando las pesas de 5, 10,50 y 100 g. (ver Anexo 1 y 2). Una vez obtenido los radios, se calculó las áreas correspondientes. El hallazgo de resultados de la extensibilidad se ejecutó a temperatura ambiente.

La extensibilidad es la propiedad que consiste en incremento de superficie sometidos a pesos crecientes, en pausas fijas de tiempo.

b) Determinación de pH

Se determinó la medición directa de cinco muestras de timolol 0,5 % base gel, empleando tiras reactivas de pH y confirmando dicha medición con el potenciómetro (ver anexo 3).

c) Peso de fórmula terminada descontando el envase

El procedimiento consistió en pesar 10 muestras de timolol 0,5 % base gel (descontando el envase) durante los días 1, 7, 14, 22, 30. (ver anexo 4). Cabe precisar, las desviaciones de hasta el 2 % son admisibles.

d) Análisis microbiológico

Los ensayos microbiológicos realizados a la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel se realizaron en base a la Edición 44 de la United State Pharmaopeia (USP 44) [29],

según los capítulos <61> “Examen microbiológico de productos no estériles: pruebas de recuento microbianos” y <62> “Examen microbiológico de productos no estériles: pruebas de microorganismos específicas” (ver anexo 5), los cuales fueron los siguientes:

- **Recuento total de microorganismos aerobios y recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras:**

  Pruebas de recuento microbiano:
  Se utilizó el método de recuento en placa (método de vertido en placa) por duplicado para cada medio y el recuento medio del resultado.

  Preparación de la muestra:
  Se diluyó el producto a examinar en una dilución 1 en 10 (10 g de la muestra en 90 ml de buffer peptona, se realizó sucesivas diluciones, hasta lograr una concentración de 10^{-5} de la muestra para los ensayos de recuento total de microorganismos aerobios y el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras.

  Método de vertido en placa:
  Se procedió a colocar 1 ml de la muestra acondicionada sobre las placas petri, luego se vertió 15 ml de Agar Digerido de Caseína y Soja y Agar Saboraud Dextrosa para el recuento total de microorganismos aerobios y recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras, respectivamente.

  Incubación de la muestra:
  Las placas Petri que contienen Agar Digerido de Caseína y Soja se incubaron a 30-35 °C por un período de 3 días para luego hacer la lectura correspondiente.
  Las placas Petri que contenían Agar Saboraud Dextrosa se incubaron a temperatura ambiente en un ambiente con acondicionamiento de 15 a 25° C, por un período de 5 días para luego hacer la lectura correspondiente.

Criterios de aceptación:

Recuento total de microorganismos aerobios mesófilos (ufc/g): $\leq 10^2$

Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (ufc/g): $\leq 10^1$

Así mismo, de acuerdo con el capítulo <1111> "Examen microbiológico de productos no estériles de la edición 44 de la United State Pharmaopeia (USP 44): Criterios de aceptación para preparaciones farmacéuticas y sustancias de uso farmacéutico" [30], los criterios de aceptación para la calidad microbiológica de formas farmacéuticas no estériles de uso tópico como es el timolol 0.5 % base gel, son realizadas únicamente a los microorganismos específicos *Staphylococcus aureus* y/o de *Pseudomonas aeruginosa,* según lo establecido en la USP 44 para una vía de administración de uso cutáneo, con la finalidad de detectar su ausencia o presencia de los mencionados microorganismos

Tabla 1. Criterios de aceptación de calidad microbiológica de formas farmacéuticas no estériles

Vía de administración	Recuento total de microorganismos aerobios (ufc/g o ufc/mL)	Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras (ufc/g o ufc/mL)	Microorganismos específicos
Uso cutáneo	$\leq 10^2$	$\leq 10^1$	Ausencia de *Staphylococcus aureus* (1g o 1 mL) Ausencia de *Pseudomonas aeruginosa* (1g o 1 mL)

Adaptado de USP 44. [30]

La metodología de tales ensayos microbiológicos será según lo detallado a continuación:

- **Análisis microbiológico de *Staphylococcus aureus***

Preparación de la muestra e incubación previa:

Se colocó 10 g de gel en 90 ml de Caldo Digerido de Caseína y Soja, e incubó por un período de 24 h a temperatura de 30-35°C.

Selección y cultivo:

Se cultivó en una placa de Agar Manitol Salado e incubó a 30° a 35°C durante un período de 18 a 72 horas.

Interpretación:

La presencia de colonias amarillas o blancas rodeadas de una zona amarilla indica la posible presencia de *S. aureus.* Por lo tanto, la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel cumple con la prueba si no se desarrollan colonias de los tipos descritos.

- **Análisis microbiológico de *Pseudomonas aeruginosa***

Preparación de la muestra e incubación previa:

Se colocó 10 g del gel en 90 ml de Caldo Digerido de Caseína y Soja, e incubó por un período de 24 h a temperatura de 30-35°C.

Selección y cultivo:

Se cultivó en Agar Cetrimide e incubó a 30° a 35°C durante un período de 18 a 72 horas.

Interpretación:

El crecimiento de colonias en el agar representa la posible presencia de *P. aeruginosa*. Por lo tanto, la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel cumple con la prueba si no se desarrollan colonias.

3.9. Precisión

La precisión es el grado de concordancia entre los resultados de los análisis, la cual se mide como la dispersión de los resultados, que se expresa como una desviación patrón relativa o coeficiente de variación. Al realizar los análisis de

control de calidad, es recomendable realizar más de una medición a fin de validar y observar el grado de relación presente, denominada precisión.

La precisión de los resultados y repetibilidad son muy utilizados en la evaluación de la confiabilidad de los resultados. Para la medición de estos parámetros se utilizan varianza, la desviación estándar y el coeficiente de variación. Mientras mayor es la desviación estándar mayor es la dispersión de datos. Una desviación estándar alta indica una gran dispersión de los valores de los datos, mientras que una desviación estándar baja indica una dispersión angosta de los valores agrupados en torno a la media del conjunto de datos.[31]

IV. RESULTADOS

Los resultados fueron registrados en el formato de recolección de datos (ver anexo 6), en la cual se tomó en consideración los ensayos organolépticos, físicos, extensibilidad, determinación de pH, peso de fórmula terminada descontando el envase y análisis microbiológico.

4.1. Características organolépticas y físicas:

Dentro de las características organolépticas, se observó y registró las características organolépticas de color y olor del timolol 0,5 % base gel, determinando su estabilidad de a lo largo de su período de validez de 30 días.

Tabla 2. Análisis organoléptico de color y olor de timolol 0,5 % base gel durante el período de validez

Ensayos	Analista (A)	Día 1	Día 7	Día 14	Día 22	Día 30

Color	**A1**	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
	A2	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
Olor	**A1**	Suigéneris	Suigéneris	Suigéneris	Suigéneris	Suigéneris
	A2	Suigéneris	Suigéneris	Suigéneris	Suigéneris	Suigéneris

Otras características organolépticas a evaluar fueron: evanescencia, extensibilidad aparente, consistencia aparente, transparencia, homogeneidad (uniformidad de partículas), existencia de agregados de agente gelificante parcialmente gelificados y existencia a la exudación.

A continuación, se detallan los resultados hallados por 2 analistas en cada ensayo (ver tabla 3,4 y 5):

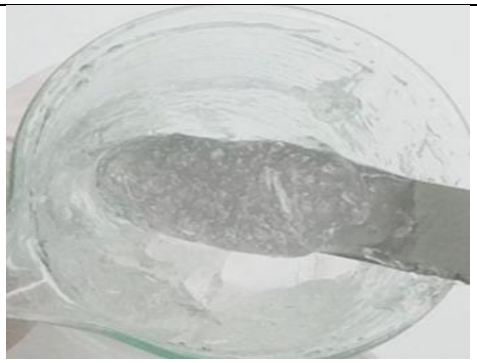
Tabla 3. Análisis organolépticos de evanescencia, extensibilidad aparente, consistencia aparente, transparencia del timolol 0,5 % base gel durante el período de validez

Ensayos	Analista (A)	Día 1	Día 7	Día 14	Día 22	Día 30
Evanescencia	A1	Evanescente	Evanescente	Evanescente	Evanescente	Evanescente
	A2	Evanescente	Evanescente	Evanescente	Evanescente	Evanescente
Extensibilidad aparente	A1	Extensible	Extensible	Extensible	Extensible	Extensible
	A2	Extensible	Extensible	Extensible	Extensible	Extensible
Consistencia aparente	A1	Consistencia media	Consistencia media	Consistencia media	Consistencia media	Consistencia media
	A2	Consistencia media	Consistencia media	Consistencia media	Consistencia media	Consistencia media
Transparencia	A1	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
	A2	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente

Tabla 4. Análisis organoléptico de evanescencia, extensibilidad aparente y transparencia de timolol 0,5 % base gel

Evanescencia de timolol 0,5 % base gel (Día 30)



Extensibilidad aparente de timolol 0,5 % base gel (Día 30)	Transparencia de timolol 0,5 % base gel (Día 30)
	

Elaboración propia

Tabla 5. Análisis de uniformidad de partículas, existencia de agregados de agente gelificante y existencia de exudación del timolol 0,5 % base gel durante el período de validez

Ensayos	Analista (A)	Día 1	Día 7	Día 14	Día 22	Día 30
Uniformidad de partículas	A1	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
	A2	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Existencia de agregados de agente gelificante	A1	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
	A2	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Existencia a la exudación	A1	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
	A2	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

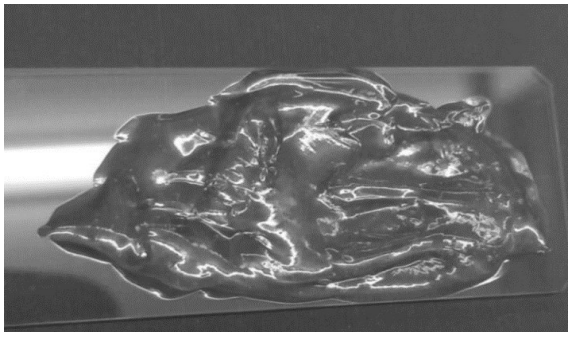


Figura 1. Homogeneidad de timolol 0,5 % base gel (Día 30)

4.2.Extensibilidad

Se determinó la estabilidad de la extensibilidad de la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel a lo largo de su período de validez de 30 días, en el cual se detalla el área extensible calculada con relación al diámetro medido por 2 analistas. Además, se detalla gráficamente la relación directamente proporcional del área extensible y el peso (gramos) usado en los días 1,7,14,22 y 30, donde se considera que los pesos equivalen de la siguiente forma: peso 1 (5 gramos), peso 2 (10 gramos), peso 3 (15 gramos), peso 4(55 gramos), peso 5 (105 gramos). De tal forma, se determinó la característica de extensibilidad de la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel de a lo largo de su período de validez, tal cual lo detallado a continuación:

Tabla 6. Resultados del análisis de extensibilidad del timolol 0,5 % base gel durante el período de validez

Día			**1**		
Peso (gramos)	5	10	15	55	105
D1 (mm)	12	13	14	18	22
D2 (mm)	12	13	14	19	23
D promedio (mm)	12	13	14	18,5	22,5
Área	113,1	132,7	153,9	268,8	397,6
Día			**7**		
Peso (gramos)	5	10	15	55	105
D1 (mm)	13	14	16	18	23
D2 (mm)	13	13	15	20	23
D promedio (mm)	13	13,5	15,5	19	23
Área	132,7	143,1	188,7	283,5	415,5
Día			**14**		
Peso (gramos)	5	10	15	55	105
D1 (mm)	13	14	16	18	23
D2 (mm)	14	15	15	19	23
D promedio (mm)	13,5	14,5	15,5	18,5	23
Área	143,1	165,1	188,7	268,8	415,5
Día			**22**		

Peso (gramos)	5	10	15	55	105
D1 (mm)	13	14	15	18	23
D2 (mm)	14	16	16	19	24
D promedio (mm)	13,5	15	15,5	18,5	23,5
Área	143,1	176,7	188,7	268,8	433,7
Día			**30**		
Peso (gramos)	5	10	15	55	105
D1 (mm)	14	14	16	19	24
D2 (mm)	14	15	16	19	23
D promedio (mm)	14	14,5	16	19	23,5
Área	153,9	165,1	201,1	283,5	433,7

Se debe precisar que las mediciones de los diámetros realizadas en el presente ensayo de extensibilidad se realizaron en concordancia a la diferencial de pesos, de tal forma que se estimó la precisión de datos se obtuvo un valor máximo de coeficiente de variación de 11,5 %, el cual indica que la variabilidad de datos es baja.

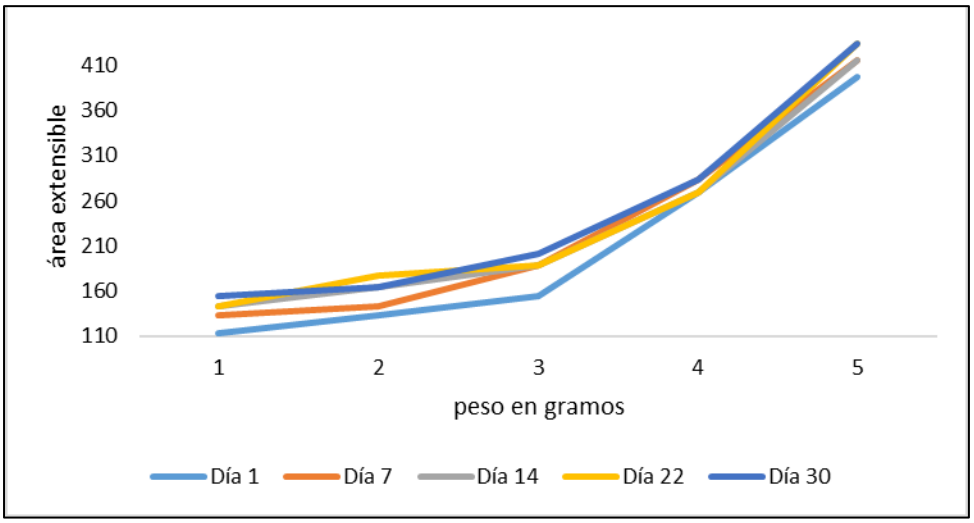


Figura 2. Extensibilidad de timolol 0,5 % base gel durante el período de validez

4.3.Determinación de pH

Se determinó un pH entre 7,20 y 6,5 durante el rango de período de validez desde el día 1 al día 30, respectivamente. Siendo el pH más bajo obtenido (pH= 6,5) a lo largo de la determinación de pH (ver tabla 7). Así mismo, se observa gráficamente el descenso del pH (ver figura 3 y 4), en donde el descenso de pH al día 30 representa un 8,33 % del valor inicial hallado en el día 1. Por otro lado, se estimó la precisión de

los datos obtenidos de la medición de pH, con un coeficiente de variación máximo de 3,4 %, el cual representa una variabilidad de datos baja.

Tabla 7. Determinación de pH de timolol 0,5 % base gel durante el período de validez

MUESTRAS	DÍA 1	DÍA 7	DÍA 14	DÍA 22	DÍA 30
N°1	7.4	7.1	7	6.8	6.8
N°2	7.2	7.1	7.1	6.9	6.7
N°3	7.1	7	6.7	6.7	6.5
N°4	7.4	6.7	6.6	6.6	6.5
N°5	6.9	6.6	6.6	6.5	6.5
PROMEDIO	7.2	6.9	6.8	6.7	6.6

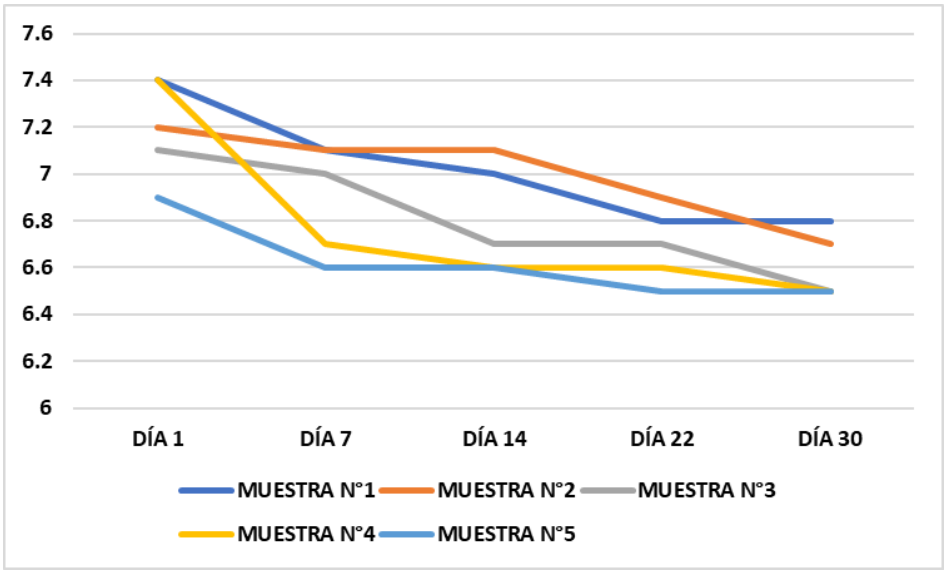


Figura 3. Variación de pH de muestras de timolol 0,5 % base gel durante el período de validez

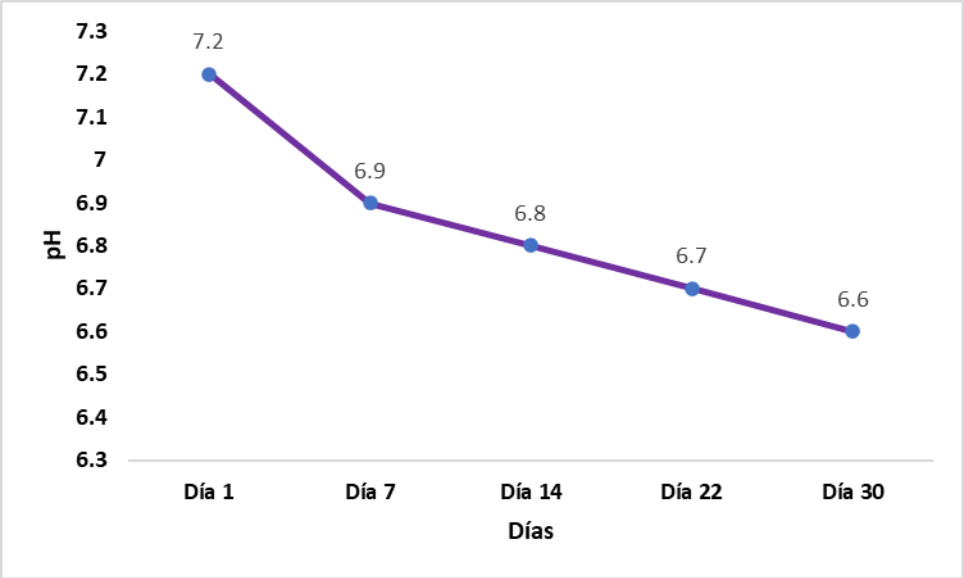


Figura 4. Promedio de pH de muestras de timolol 0,5 % base gel durante el período de validez

4.4.Peso de fórmula terminada descontando el envase

Se determinó el peso de fórmula terminada descontando el envase de 10 unidades de fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel, correspondientes a los días 1,7,14,22 y 30 (ver tabla 9). Es así como se determinó un peso promedio de 30,1090 g con un % D.S.R (Desviación estándar relativa) de 1,09 %, donde se estimó la precisión de datos, hallando un coeficiente de variación máximo de 0,9 %, el cual representa una variabilidad de datos baja. Así mismo, se observa una tendencia de disminución de peso de la fórmula terminada de timolol 0,5% base gel descontando el envase del día 1 al 30 (ver figura 5).

Tabla 8. Peso de la fórmula terminada de timolol 0,5 % base gel descontando el envase

Descripción	Geles a temperatura ambiente
Peso Promedio (g)	30,1090
D.S.	0,3277
%D.S. R	1,09 %
Especificación: No mayor a un % D.S.R de 2	

Leyenda

D.S: Desviación estándar, %D.S.R: Desviación estándar relativa, g: gramos.

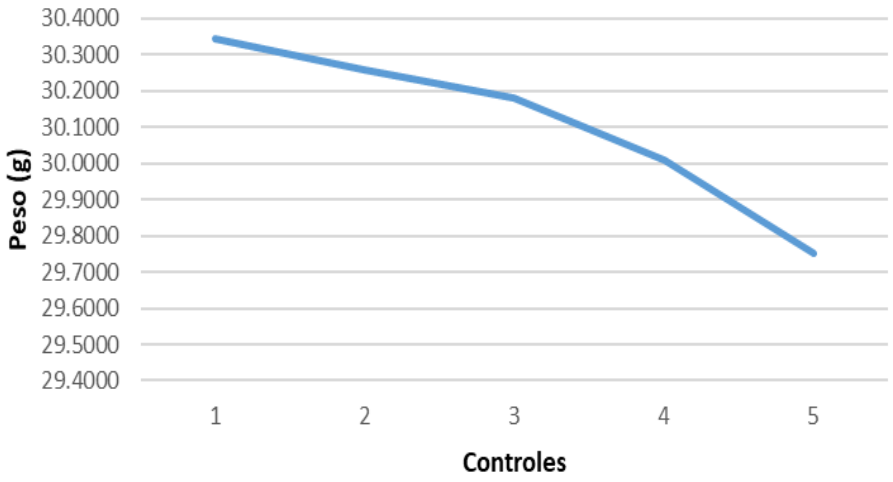


Figura 5. Tendencia del peso de la formula terminada de timolol 0,5 % base gel descontando el envase

Tabla 9. Peso de formula terminada descontando el envase de timolol 0,5 % base gel

GEL	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	PROMEDIO
CONTROL 1 (DÍA 1)	30.2863	30.3731	30.0570	30.2128	30.6992	30.3091	30.3706	30.0449	30.4704	30.6261	30.3450
CONTROL 2 (DÍA 7)	30.2487	30.0814	29.8008	30.1128	30.6769	30.2719	30.3322	30.0186	30.4433	30.5986	30.2585
CONTROL 3 (DÍA 14)	30.2269	30.0169	29.6958	30.0941	30.4769	30.1519	30.1321	30.0111	30.4125	30.5875	30.1806
CONTROL 4 (DÍA 22)	30.2269	29.8563	29.4958	29.8541	30.2769	30.0219	29.9551	29.8563	30.2625	30.2845	30.0090
CONTROL 5 (DÍA 30)	30.0156	29.6328	29.1958	29.7695	30.0523	29.3256	29.7859	29.7565	29.9985	29.9875	29.7520

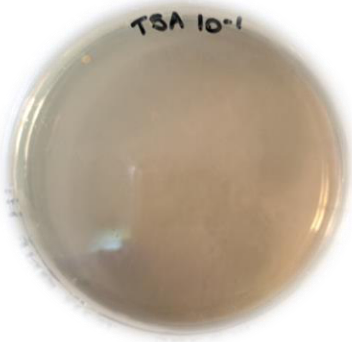
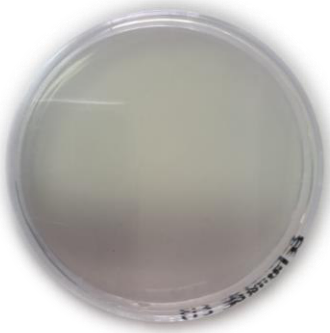
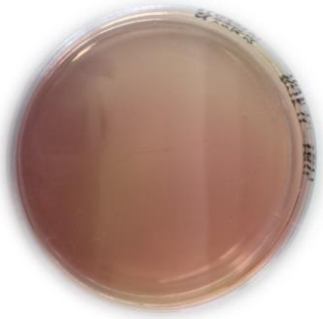
4.5. Análisis microbiológico

En el recuento total de microorganismos aerobios totales, recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras y microorganismos específicos ***Staphylococcus aureus*** y ***Pseudomonas aeruginosa*** se identificaron todas las colonias formadas en el Agar Digerido de Caseína y Soja, Agar Saboraud Dextrosa, Agar Manitol Salado y Agar Cetrimide, respectivamente. Cabe precisar que se realizó el recuento de microorganismos en los días 1,7,14,22 y 30, empleando en el análisis de las muestras de control y de timolol 0,5 % base gel por duplicado, teniendo como resultado nulo crecimiento de colonias (0 ufc/gr) en las muestras control. Además, tras la lectura de placas usadas (ver anexo 9), durante el análisis microbiológico de las muestras de timolol 0,5 % base gel luego del cumplimiento del período de incubación de las mismas, se determinó un mayor recuento de microorganismos en el día 30, obteniendo un máximo de 10^2 ufc/g de recuento total de microorgamismos aerobios totales y 10^1 ufc/g de recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras, con ausencia de microrganismos específicos de ***Staphylococcus aureus*** y ***Pseudomonas aeruginosa*** (ver tabla 10 y 11).

Tabla 10. Resultados de recuento total de microorganismos

Recuento total	Día 1 (ufc/g)	Día 7 (ufc/g)	Día 14 (ufc/g)	Día 22 (ufc/g)	Día 30 (ufc/g)
Microorganismos aerobios totales	< 10	< 10	< 10	10^1	10^2
Combinado de hongos filamentosos y levaduras	< 10	< 10	< 10	< 10	10^1
Staphylococcus aureus	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pseudomonas aeruginosa	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Tabla 11. Resultados de recuento total de microorganismos

Agar Saboraud Dextrosa	**Agar Digerido de Caseína y Soja**
	
Interpretación: Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras de 10^1ufc/g en el día 30	Interpretación: Recuento de micoorganismos aerobios de 10^2 ufc/g en el día 30
Agar Digerido de Caseína y Soja	**Agar Cetrimide**
	
Interpretación: Recuento de microorganismos aerobios de 10^1 ufc/g en el día 22	Interpretación: Ausencia de *Pseudomonas aeruginosa*
Agar Manitol Salado	
	
Interpretación:Ausencia de *Staphylococcus aureus*	

Elaboración propia

V. DISCUSIÓN

Actualmente, los ensayos de estabilidad en el ámbito hospitalario aplicado a las fórmulas magistrales son pocos e incluso nulos en nuestro país. En consecuencia, la presente investigación tiene la finalidad demostrar la estabilidad galénica del preparado farmacéutico de timolol 0,5 % base gel a lo largo de su período de validez de 30 días, para garantizar la seguridad de uso en los pacientes.

Cabe precisar, que el mercado farmacéutico nacional no comercializa timolol 0,5 % base gel como producto farmacéutico, motivo por el cual, el área de farmacotecnia no estéril de un Hospital de III Nivel de Atención elabora timolol 0,5 % base gel asignando un período de validez teórico de 30 días, que de acuerdo a la USP 44 en el capítulo <795> Preparación magistral – Preparaciones no estériles, para aquellas formulaciones semisólidas que contienen agua, de aplicación tópica, la fecha límite de uso (FLU) no deberá ser mayor de 30 días, teniendo en consideración que los factores que alteran el FLU son: la naturaleza del principio activo y mecanismo de degradación, la forma farmacéutica, la proliferación microbiana en la preparación, el envase, la duración del tratamiento y almacenamiento.[32]

En la presente tesis "Validación galénica de Timolol 0,5 % base gel elaborado en el área de Farmacotecnia no estéril de un Hospital de III Nivel de atención", se muestrearon 40 fórmulas magistrales de timolol 0,5 % base gel elaborado en el área de farmacotecnia no estéril de un Hospital de III Nivel de Atención, según su propio manual de preparación de fórmulas magistrales.

Es así, que el timolol 0,5 % base gel se elabora a partir de la base gel y el timolol proveniente de la solución oftálmica. Según Abarca, et al., en el 2020, en su revisión en dermatología pediátrica, indica que la propiedad del principio activo timolol es ser muy soluble en agua, siendo esta propiedad la que permite el uso de vehículos hidrófilos como los geles, permitiendo que, por las características de las lesiones de la enfermedad de hemangioma infantil, sean idóneos para su aplicación tópica. Además, indica que el timolol como un betabloqueante de uso tópico, ha demostrado su efectividad y su seguridad para hemangiomas no complicados, siendo la concentración establecida de 0,5 %, empleado desde la edad de 2 meses hasta 12 años.[33]

Además, según la Tabla 2, se determinó la estabilidad del timolol 0,5 % base gel durante el período de validez de 30 días, observando la no variación del color y olor del mismo.

En ese contexto, Merino, en el 2022, mencionó la importancia de realizar las pruebas organolépticas en los geles. Siendo su estudio relacionado al gel antibacterial, mencionando que dichas pruebas determinan la aceptación del producto una vez utilizado en la piel, siendo los parámetros para evaluar su color, olor, apariencia y aspecto; los cuales demostraron una estabilidad a lo largo de 16 días con las propiedades de color y olor: incoloro-transparente y modificado, respectivamente.[34]

Dentro de las características físicas del gel se evidenció transparencia, ausencia de agregados de agente gelificante parcialmente gelificados y homogeneidad del timolol 0,5 % base gel. Por ello, Alía [35], en su publicación indica que dentro de los ensayos y controles que deben de realizarse a las distintas formas farmacéuticas de uso tópico, como los geles, deben evaluarse por observación directa las características como: ausencia de agregados de agente gelificante parcialmente gelificados y homogeneidad y transparencia, tal como lo encontrado en la presente investigación. Así mismo, indica que, para geles con material pulverulento, sustancias líquidas insolubles o parcialmente solubilizadas, se deberá verificar su uniformidad por visualización directa de una fina capa de gel.

En el mismo contexto, cabe precisar que la característica de homogeneidad de los geles es importante, siendo preparaciones líquidas gelificadas con ayuda de un agente apropiado. Siendo gel es una solución coloidal, donde el agente gelificante se distribuye de forma homogénea en el solvente, produciendo un aumento de viscosidad o gelificación y aportando la consistencia establecida.[36]

Además, se identificaron que no existieron cambio alguno de la fórmula magistral al transcurso de los 30 días, con respecto a las características de evanescencia, extensibilidad, consistencia media y ausencia de exudación. En la tabla 4, se muestra la propiedad evanescente del gel y que al transcurso de los 30 días se conservó la característica de consistencia media. Así mismo, la Tabla 4, nos indica la ausencia de exudación. Cabe precisar, que Alia [28], en el 2010, en su enciclopedia de formulación magistral, relacionado a la estabilidad y control de calidad de fórmulas magistrales, estableció estas características como parte de los ensayos de control de calidad, debiendo verificar por observación directa dichas características.

En la Tabla 6, se muestra los resultados del ensayo de extensibilidad del gel, en función a un incremento del área extensible y diámetro de los geles expuestos a temperatura ambiente, conforme se usa un valor ascendente de las pesas. Asimismo, se tiene que,

usando el peso de 105 g, al día 30 existe una mayor extensibilidad del gel comparándolo con el día 1, obteniendo los diámetros promedios de 23,5 y 22,5, respectivamente. Del mismo modo, Guevara, et al, en el 2019, realizaron un estudio de extensibilidad de una fórmula magistral tópica (pomada), en el cual también obtuvieron como resultados las medidas de los diámetros. Así mismo, el mencionado estudio nos menciona que un almacenamiento a una temperatura mayor a la del ambiente, como una fuente de calor de 37°C, hace que durante dicho tiempo, se tiende a ablandar el envase y por ende el contenido de las pomadas, motivo por el cual puede generar que se facilite a la extensibilidad una vez ejecutado el ensayo, así mismo, observando una variación durante los controles respectivos.[37] Al respecto en un procedimiento de control de producto PN/L/CP/003/00, publicado por la SEFH, se hace mención que el realizar el análisis de extensibilidad es una manera de verificar que la elaboración de una determinada preparación ha sido correctamente reproducida, precisando que no existe valores referenciales de comparación, si no que estos se determinan insitu en el ensayo. Además, dicho ensayo se debe de reproducir siempre en las mismas condiciones de temperatura, humedad relativa, cantidad de preparado, pesos de soporte, tiempo de espera de lectura de resultados, que son establecidos internamente.[38]

Además, se han realizado investigaciones de las características fisicoquímicas del timolol 0,5 % base gel. Según Merino, et al.[39], en el año 2014, en un estudio descriptivo de la estabilidad fisicoquímica del gel de timolol al 0,5% durante 60 días (días 0, 10, 20 ,40 y 60) a temperatura ambiente de 25ºC. Se utilizaron para la elaboración de gel de timolol lo siguiente: el principio activo de timolol, agua conservante, propilenglicol y carbopol. Siendo similar a nuestra investigación difiriendo en el origen del principio activo timolol y el uso del agua conservante. El procedimiento de preparación consistió en disolver 0,34 g del principio activo de timolol maleato (0,25 g de timolol) en 33,41 g de agua conservante (parahidroxibenzoato de metilo/propilo 4:1), luego se adicionó 15g de propilenglicol bajo agitación constante. Sobre dicha mezcla, se agregó 1,25 g de Carbopol 940 (pH=3) dejándola en reposo durante 24 h, se añadió trietanolamina hasta llegar a pH=7 así se neutralizo la mezcla logrando la consistencia de gel. Se logró concluir que la concentración de timolol fue mayor al 90 % a lo largo del plazo de 60 días, y los controles visuales no presentaron ningún cambio. Este plazo de validez probablemente fue amplio (60 días) ya que se usó agua conservante en su preparación. Sin embargo, dentro de este

estudio no se realizó el análisis microbiológico, que sería un requisito indispensable a fin de poder garantizar el plazo de validez en mención.

Respecto al pH de la formulación magistral de timolol 0,5 % base gel elaborado, se hallaron los valores de pH entre 7,20 y 6,60 durante el rango de período de validez desde el día 1 al día 30, respectivamente. Del mismo modo, según lo descrito (ver figura 3 y 4), se puede apreciar una disminución de los valores promedios de pH durante el período de validez. Cabe precisar, según Diaz [40], la importancia del estudio de variabilidad del pH radica que, al ser una forma farmacéutica dérmica, cuyo pH de la piel oscila de 5,5 a 6, por lo que, si el gel tuviera un pH básico podría dañar o alterar la capa de la piel y si fuera muy ácido el pH causaría trastornos a la piel.

Así mismo, de acuerdo con la ficha técnica de gel de timolol 1 mg/g de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios, el rango de pH fue de 6,5 – 7,5. De tal modo, que los pH analizados en las muestras de timolol 0,5 % base gel, se encuentran dentro del rango establecido. Es así como, Yale [4], en el 2020, menciona que la importancia de lograr una un valor hallado de pH dentro del rango referencial puede deberse a que la mayoría de preparados emplean el carbopol como gelificante y la trietanolamina como regulador de pH.

Según Diaz [3], el ensayo de peso de fórmula terminada descontando el envase fue similar al nuestro, ya que se empleó una balanza analítica y cada frasco debe contener un peso establecido g, descontando el envase, el cual fue el peso de la fórmula terminada. Aunque, hace mención que el porcentaje (%) variación debe ser hasta el 5 %, teniendo en consideración que en este estudio se empleó un peso mayor a 250 g. Además, cabe precisar que en el mencionado estudio se obtuvo un %D.S.R. máximo de 0,13 %.

Según un estudio de control de calidad de pomadas, Guevara [37] también realizo el análisis de peso de fórmula terminada descontando el envase, a 4 muestras a lo largo de 8 controles durante el tiempo de su vida útil, en el cual luego del análisis llegaron a obtener un % D.S.R de 4,39. Por otro lado, en nuestra investigación (ver figura 5), se observa un descenso del promedio del peso de fórmula terminada a lo largo del período de validez, iniciando en 30,3450 g y culminando en 29,7520 g., así como un % D.S. R de 1,09, el cual se encuentra de la especificación menor a 2 %. Así mismo, se estimó la precisión de datos obtenidos en los ensayos mediante la desviación estándar, coeficiente de variación,

hallando valores que indican que el parámetro de precisión es idóneo e indica menor dispersión de datos.[28]

Según Diaz [3], la característica principal de un gel es que tiene una mayor proporción de agua y que en algunos casos el gel puede alcanzar a un 99 % de contenido en agua, debido a su estructura química el cual presenta cadenas entrelazadas entre sí, favoreciendo su capacidad de retención de agua. Así mismo, menciona que contener un porcentaje de agua, el gel dérmico que es acuoso es susceptible al desarrollo de microorganismos durante y después del proceso de elaboración. Teniendo en consideración lo anterior, se realizó el análisis microbiológico del timolol 0,5 % base gel según metodología USP 44, determinando un recuento total de microorganismos aerobios (RTMA) máximo durante el período de validez de 10^2 ufc/g, lo que indica que se encuentra dentro del límite permitido por la USP 44 ($\leq 10^2$ ufc/g). Así también, el Recuento Total Combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL) máximo encontrado en el período de validez fue de 10^1 ufc/g, y también se encuentra libre de microorganismos patógenos *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa,* donde ninguna de las placas evidenció crecimiento de colonia, como se observa en la tabla 11, encontrándose los valores dentro de las especificaciones establecidas según USP 44.

Según Diaz [3], en un estudio también se determinó el análisis microbiológico de un gel de uso tópico, en el cual se realizó la estabilidad por 15 días, encontrándose los valores dentro del rango permitido según USP. Además, se señala que la presencia de microorganismos inactiva la actividad terapéutica de la formulación.

Hoy en día, los ensayos microbiológicos de las fórmulas magistrales elaboradas en el ámbito hospitalario no han sido ampliamente estudiado, siendo importante cumplir con este requisito a fin de determinar un período de validez óptimo. Existe el riesgo de contaminación por microorganismos, como hongos filamentosos, levaduras y bacterias. Según Yale [4], en el 2020, se debe considerar diversos factores como infraestructura, equipamiento, los operadores, el aire, insumos y el material de envase; los cuales son potenciales fuentes de contaminación.

Así también, se detalla que nuestros resultados hallados en el análisis microbiológico coinciden con la investigación de control del gel de metronidazol 0.75 % gel. De tal modo que, Becerra [40], en el 2011, también encontró lo siguiente: No más de 100 ufc/g de recuento de microorganismos aerobios (RTMA), no más de 10 ufc/g en recuento total

combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL) y microrganismos patógenos/g ausente.

La asociación de formulistas de Andalucía, publicó la ficha de elaboración de Timolol 0,5% base gel en el tratamiento de hemangioma infantil con la siguiente composición: Timolol maleato 0,15 g Propilenglicol 2 ml Gel carbómero csp 30 g , asignándole un plazo de validez es 1 mes.[41] Del mismo modo, en el Hospital de III Nivel de Atención, se optó por dar un período de validez de 30 días al timolol 0,5 % base gel, ya que se cumple con la estabilidad organoléptica, microbiológica y física. Así como el cumplimiento de otros ensayos tales como: homogeneidad, existencia de agregados, existencia de exudación, extensibilidad, determinación de pH y peso de fórmula terminada descontando el envase.

Finalmente, al realizar la validación de los datos de los ensayos de extensibilidad, pH y peso de fórmula terminada descontando el envase, en referencia al parámetro de precisión se obtuvo valores inferiores al 30 % de coeficiente de variación el cual representa una variabilidad de datos baja.[31]

VI. CONCLUSIONES

El preparado farmacéutico de timolol 0,5 % base gel no presentó alteración de sus características organolépticas, físicas y microbiológicas a lo largo del período de validez de 30 días

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United States Pharmacopeial Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América: USP 40: Formulario nacional: NF 34. Capítulo general <7> Etiquetado. [Internet] 2019 [citado el 02 de enero de 2024] Disponible en: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/rb/gc-7-labeling-rb-esp-20200131.pdf
2. Grupo de trabajo de la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. [Internet]. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad; 2024. [citado el 02 de enero de 2024] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/publicaciones/GuiaBPMedicamentosServFarmHosp/Docs/04GuiaMedicamentos2024Accesible.pdf
3. Diaz Reyes G. Control de Calidad del gel dérmico elaborado a partir de los extractos de las hojas de Plantago major (Llantén) y del fruto de Vaccinium corybosum (Arándano) [tesis para optar el título profesional en internet]. Trujillo: Universidad Católica los ángeles Chimbote; 2020. [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en: https://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13032/18043/CONTROL_CALIDAD_DIAS_REYES_GINA_BRIGETTY.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. Yale A., et al. Calidad fisicoquímica del alcohol en gel en los diferentes puntos de venta de los distritos de San Juan de Lurigancho y San Martín de Porres [tesis para optar el título profesional en internet]. Lima: Universidad María Auxiliadora; 2020. [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en: https://repositorio.uma.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12970/422/CALIDAD%20FISICOQU%c3%8dMICA%20DE%20ALCOHOL%20EN%20GEL%20EN%20LOS%20DIFERENTES%20PUNTOS%20DE%20VENTA%20DE%20LOS%20DISTRITOS%20DE%20SAN%20JUAN%20DE%20LURIGANCHO%20Y%20SAN%20MART%c3%8dN%20DE%20PORRES.pdf?sequence=1&isAllowed=y

5. Merino-Bohórquez V, Casas M, Caracuel F, Cameán M, Fernández-Anguita MJ, Ramírez-Soto G, et al. Physicochemical stability of a new topical timolol 0.5% gel formulation for the treatment of infant hemangioma. Pharm Dev Technol [Internet]. 2015;20(5):562–569. http://dx.doi.org/10.3109/10837450.2014.898657.
6. Cajas Uquillas P. Elaboración y estudio de estabilidad de un gel de ácido salicílico utilizando como gelificante quitosano [tesis para optar el título profesional en internet]. Quito: Universidad Central del Ecuador; 2013. [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en: https://core.ac.uk/download/pdf/71903155.pdf
7. Coello Brito R. Elaboración y control de calidad de gel cicatrizante a base de sabila (Aloe Vera) y Calendula (Calendula officinalis). [tesis para optar el título profesional en internet]. Quito: Escuela Superior Politécnica de chimborazo; 2012. [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en: https://core.ac.uk/download/pdf/234581847.pdf
8. Becerra Huaraka R., et al. Formulación y desarrollo de metronidazol 0,75 % gel [tesis para optar el título profesional en internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2011. [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/backend/api/core/bitstreams/7bdf1fd1-fd45-4829-861f-bb2f3c7833f0/content
9. González-Barcia M, Otero-Espinar F, Mondelo-García C, Fernández-Ferreiro A, González-Barcia M, Otero-Espinar F, et al. Elaboración de medicamentos personalizada en los Servicios de Farmacia Hospitalaria: ¿Quo vadis? Revista de la OFIL [Internet]. 2022;32(1):87–8. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2022000100016
10. Anitua E. Validación galénica del colirio de plasma rico en factores de crecimiento Farmacia Hospitalaria [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 29];43:45–9. Disponible en: https://www.sefh.es/fh/181_02original0111106esp.pdf
11. Grupo de Trabajo Formulario Iberoamericano. Guía de Buenas Prácticas de elaboración y control de calidad de preparaciones magistrales y oficinales [Internet]. El salvador: Red eami, 2016 [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en:

https://www.redeami.net/docs/docs/cooperacion/guias_formulario_iberoamericano/01_Guia_de_buenas_practicas_elaboracion_control_calidad_preparaciones_magistrales_oficinales.pdf

12. Boletín informativo de farmacotecnia Volumen 3. Nº 1. [Internet]. España: SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria); 2013 [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.sefh.es/fichadjuntos/Boletin12013.pdf

13. United States Pharmacopeial Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América: USP 40: Formulario nacional: NF 34. Capítulo general <7> Etiquetado. [Internet] 2019 [citado el 02 de enero de 2024] Disponible en: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/rb/gc-7-labeling-rb-esp-20200420.pdf

14. Olaya E. ES, García C. RG, Torres P. NS, Ferro V. DC, Torres V. S. CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO PRODUCTIVO, LOGÍSTICO Y REGULATORIO DE LOS MEDICAMENTOS. Rev Vitae [Internet]. 2016;13(2):69–82. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-40042006000200009

15. Juan F, Pinillos, M. ELABORACIÓN DE UNA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA A TRAVÉS DE UN DISEÑO EXPERIMENTAL DE MEZCLAS. Revista Vitae [Internet]. 2016; 16(3), 338–353. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-40042009000300008

16. Ministerio de Salud. NTS N° 122-MINSA/DIGEMID-V.01. Norma Técnica de Salud para la Elaboración de Preparados Farmacéuticos. [Internet]. Lima: MINSA; 2014 [citado el 14 de enero de 2024]. 2016: 1-48 Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1096515/rm-538-2016-mod_273_426-minsa.pdf

17. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: A pilot study. Arch Dermatol [Internet]. 2010; 146(5):564–5. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/421304

18. Abarca Lachén E, Hernando Martínez P, Gilaberte Calzada Y. Revisión de las fórmulas magistrales (medicamentos individualizados) de mayor interés en

dermatología pediátrica. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2021;112(4):302–13. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731020304774

19. Chan H., McKay C., et al. RCT of Timolol Maleate Gel for Superficial Infantile Hemangiomas in 5-to 24-Week-Olds. Rev.Pediatrics . [Internet]. 2013;131(6):1739-1747. Disponible en: https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/131/6/e1739/31171/RCT-of-Timolol-Maleate-Gel-for-Superficial?redirectedFrom=fulltext

20. Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, Siegfried E, Lara-Corrales I, Lam J, et al. Timolol Maleate 0.5% or 0.1% Gel-Forming Solution for Infantile Hemangiomas: A Retrospective, Multicenter, Cohort Study. Pediatr Dermatol Rev. [Internet]. 2012;29(1):28-31. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22150436/

21. Cheirif-Wolosky O, et al. Hemangioma infantil: actualización del tratamiento tópico y sistémico. Bol Méd Hosp Infant México [Internet]. 2019;76(4): 167-175. Disponible en: https://www.bmhim.com/frame_esp.php?id=86

22. Fernández-Ballesteros MD, Vera-Casaño Á, Escudero-Gómez J, Hiraldo-Gamero A. Infantile hemangioma of the eyelid treated with timolol gel. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2012; 103(5):444–446. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1578219012001667

23. Kramer D, Cossio ML, Downey C. Hemangiomas de la infancia tratados con timolol maleato al 1% en crema. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2016;87(1):69–70. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410615001989/pdfft?isDTMRedir=true&download=true

24. Procedimiento de elaboración de formas farmacéuticas. Código: PN/L/FF/003/00 [Internet]. España: SEFH; 2014 [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.sefh.es/pn/procedimientos_elaboraci%C3%B3n/pn_geles.pdf

25. Alía E. Descripción y elaboración del gel de carbopol 940. 1 ed . España: Grupo de trabajo de Alia E.; 2020.

26. Gabriel-Ortega J. Cómo se genera una investigación científica que luego sea motivo de publicación. Journal of the Selva Andina Research Society [Internet]. 2017;8(2):155–6. Disponible en:

http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-92942017000200008

27. Sánchez Molina AA, Murillo Garza A. Enfoques metodológicos en la investigación histórica: cuantitativa, cualitativa y comparativa. Debates por la Historia. 2021 ;9(2):147–81. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2594-29562021000200147

28. Alía E. Enciclopedia de formulación magistral Volumen I. Estabilidad y control de calidad de fórmulas magistrales. 1 ed. España: Grupo de trabajo de Alia E.; 2010.

29. USP – NF Farmacopea de los Estados Unidos de América. <61> "Examen microbiológico de productos no estériles: pruebas de recuento microbianos" y <62> "Examen microbiológico de productos no estériles: pruebas de microorganismos específicas"Ed. 44.USA, United States Pharmacopeial Convention, 2021. Pág. 6374 – 6380.

30. USP – NF Farmacopea de los Estados Unidos de América. <1111> "Examen microbiológico de productos no estériles: Criterios de aceptación para preparaciones farmacéuticas y sustancias de uso farmacéutico" Ed.44.USA, United States Pharmacopeial Convention, 2021. Pág. 7821.

31. Hurtado A, Caldera A, Milano B, Ibarra C, Díaz A, Camacho J, et al. Notas técnicas: análisis de datos bajo condiciones de repetibilidad. Arch Venez Farmacol Ter [Internet]. 2017 [citado el 28 de enero de 2025];36(2):40–3. Disponible en: https://homolog-ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642017000200002

32. USP-NF Farmacopea de los Estados Unidos de América. . <795> Preparación magistral – Preparaciones no estériles.Ed.44 .USA, United States Pharmacopeial Convention, 2021. Pág. 6989.

33. Abarca E., et al. Revisión de las fórmulas magistrales (medicamentos individualizados) de mayor interés en dermatología pediátrica Rev. Actas dermosifiliogr. [Internet]. 2021; 112 (4): 302-313. Disponible en: https://zaguan.unizar.es/record/97483/files/texto_completo.pdf

34. Merino A. Evaluación de la calidad de un gel antibacterial elaborado a partir de Alcohol Artesanal con hidrolato de manzanilla (Matricaria chamomilla) y aceite esencial de naranja (Citrus spp.) [Trabajo de Titulación en internet]. Ecuador: Universidad Técnica de Ambato; 2022. [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en: https://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/34973

35. Alia E. Control de calidad. Revista Farmacia Profesional. [Internet]. 2009; 17 (2): 70-75. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-control-calidad-13044494

36. Dávila C. Manual de farmacotecnia. [Internet]. España: Grupo de trabajo farmacotecnia de la SEFH; 2023 [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/manual_farmacotecnia/manualFARMACOTECNIAFINAL_.pdf?ts=20230531131600

37. Guevara K. Calidad de las pomadas obtenidas por preparación magistral en un Hospital de Trujillo, Febrero-2019 [Trabajo para optar grado académico de bachiller en farmacia y Bioquimica en internet]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2019. [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en: https://dspace.unitru.edu.pe/items/5eba3ded-4987-4388-86b0-6c095c5ef57a

38. Procedimientos normalizados de la SEFH N° PN/L/CP/003/00 [Internet]. España: SEFH [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.sefh.es/pn/procedimientos_control/PN_extensibilidad.pdf

39. Merino-Bohórquez V, Casas M, Caracuel F, Cameán M, et al. Physicochemical stability of a new topical timolol 0.5% gel formulation for the treatment of infant hemangioma. Pharm Dev Technol Rev. 2015;20(5):562-9. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2_2015_.pdf

40. Becerra R. Formulación y desarrollo de metronidazol 0.75 % gel. [tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutica en internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2011. [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/backend/api/core/bitstreams/7bdf1fd1-fd45-4829-861f-bb2f3c7833f0/content

41. Formulario de Andalucia. Timolol 0.5 % gel csp 30g. [Internet]. España: Asociación de formulistas de Andalucía; 2014 [citado el 14 de enero de 2024].

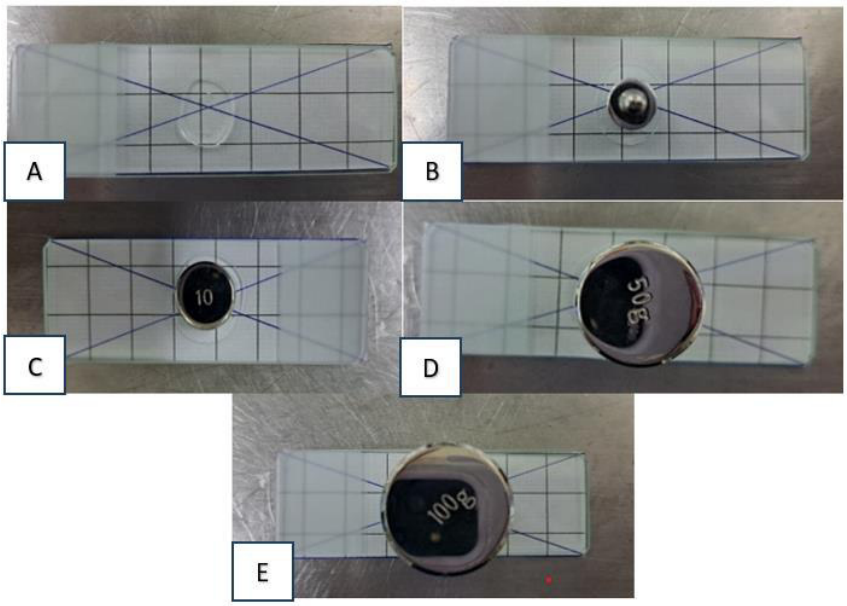
Disponible en: http://www.formulistasdeandalucia.es/ficheros/8771timolol%20gel.pdf

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Prueba de extensibilidad de la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel



Anexo 2. Resultados del ensayo de extensibilidad de la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel.



A) Extensibilidad de muestra con peso 5 g (peso de portaobjeto), B) Extensibilidad de muestra con peso 10 g (peso de portaobjeto + pesa de 5 g), C) Extensibilidad de muestra con peso 15 g (peso de portaobjeto + pesa de 10 g), D) Extensibilidad de muestra con peso 55 g (peso de portaobjeto + pesa de 50 g), E) Extensibilidad de muestra con peso 100 g (peso de portaobjeto + pesa de 100 g)

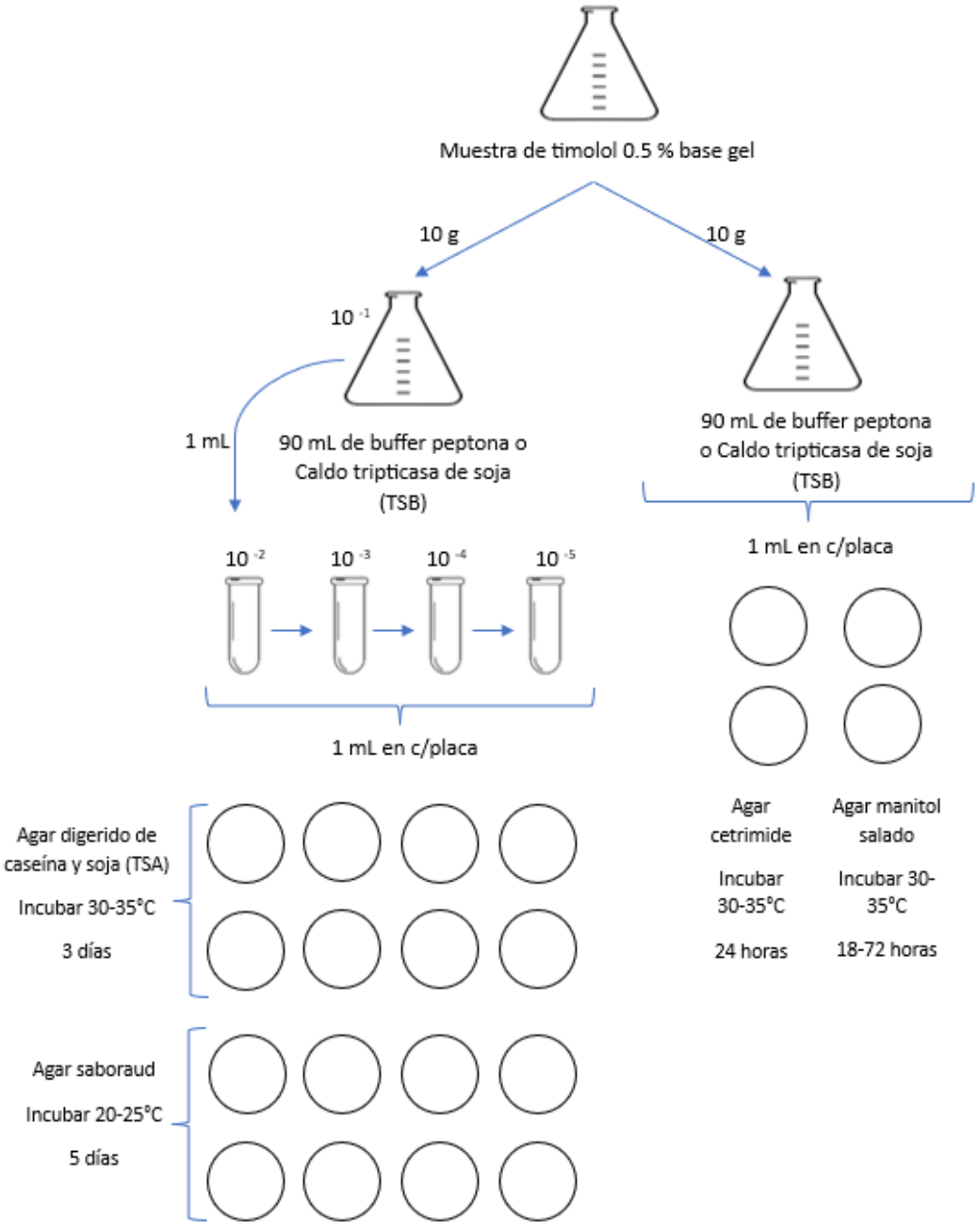
Anexo 3. Medición de pH de la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel



Anexo 4. Prueba de peso de fórmula terminada descontando el envase



Anexo 5. Análisis microbiológico de timolol 0,5 % base gel



Elaboración propia

Anexo 6. Ficha de recolección de datos de la validación galénica de timolol 0.5 % base gel

Nombre del preparado magistral		Timolol 0.5 % base gel				
Fecha de preparación		Octubre -2023				
Período de validez		1 mes				
Análisis organolépticos y físicos						
		Día 1	**Día 8**	**Día 14**	**Día 22**	**Día 30**
Color		Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
Olor		Suigéneris	Suigéneris	Suigéneris	Suigéneris	Suigéneris
Evanescencia		Evanescente	Evanescente	Evanescente	Evanescente	Evanescente
Extensibilidad aparente		Extensible	Extensible	Extensible	Extensible	Extensible
Consistencia aparente		Consistencia media	Consistencia media	Consistencia media	Consistencia media	Consistencia media
Transparencia		Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
Homogeneidad		Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Agregados en La gelificación		Ausencia de agregados de agente gelificante parcialmente gelificados	Ausencia de agregados de agente gelificante parcialmente gelificados	Ausencia de agregados de agente gelificante parcialmente gelificados	Ausencia de agregados de agente gelificante parcialmente gelificados	Ausencia de agregados de agente gelificante parcialmente gelificados
Exudación		Ausencia de exudación	Ausencia de exudación	Ausencia de exudación	Ausencia de exudación	Ausencia de exudación
Extensibilidad		Extensible	Extensible	Extensible	Extensible	Extensible
pH	**N°1**	7.4	7.1	7	6.8	6.8
	N°2	7.2	7.1	7.1	6.9	6.7
	N°3	7.1	7	6.7	6.7	6.5
	N°4	7.4	6.7	6.6	6.6	6.5
	N°5	6.9	6.6	6.6	6.5	6.5
	Promedio	7.2	6.9	6.8	6.7	6.6
Peso de fórmula terminada	**N°1**	30.2863	30.2487	30.2269	30.2269	30.0156
	N°2	30.3731	30.0814	30.0169	29.8563	29.6328
	N°3	30.0570	29.8008	29.6958	29.4958	29.1958
	N°4	30.2128	30.1128	30.0941	29.8541	29.7695
	N°5	30.6992	30.6769	30.4769	30.2769	30.0523
	N°6	30.3091	30.2719	30.1519	30.0219	29.3256
	N°7	30.3706	30.3322	30.1321	29.9551	29.7859
	N°8	30.0449	30.0186	30.0111	29.8563	29.7565

	N°9	30.4704	30.4433	30.4125	30.2625	29.9985
	N°10	30.6261	30.5986	30.5875	30.2845	29.9875
	Promedio	30.3450	30.2585	30.1806	30.0090	29.7520
Análisis microbiológico						
Recuento total de microorganis-mos aerobios	**N°1**	< 10	< 10	< 10	$< 10^1$	10^2
	N°2	< 10	< 10	< 10	$< 10^1$	10^2
Recuento total Combinado de Hongos filamentosos y levaduras	**N°1**	< 10	< 10	< 10	< 10	10^1
	N°2	< 10	< 10	< 10	< 10	10^1
S. aureus	**N°1**	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	N°2	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
P.aeruginosa	**N°1**	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	N°2	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Elaboración propia

Anexo 7. Valores del coeficiente de variación hallado en los ensayos de validación galénica del preparado farmacéutico de timolol 0,5 % base gel

ENSAYO	DIA 1	DIA 7	DIA 14	DIA 22	DIA 30
Peso de fórmula terminada	0.7	0.9	0.9	0.9	1.0
pH	2.9	3.4	3.4	2.4	2.1
Extensibilidad	11.2	11.5	9.7	2.9	3.6

Elaboración propia

Anexo 8. Acondicionamiento de los medios de cultivo para la ejecución de las pruebas microbiológicas



Anexo 9. Lectura de placas del análisis microbiológico de la fórmula magistral de timolol 0,5 % base gel

