

El futuro de la elaboración de medicamentos: comentarios al proyecto de modificación del RD175/2001

PASCUAL MASÍÁ L, MARTÍNEZ GALÁN F

Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas. Facultad de Farmacia y Nutrición. Universidad de Navarra (España)

Fecha de recepción: 09/05/2022 - Fecha de aceptación: 10/05/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220004000010>

RESUMEN

Objetivo: El 22 de marzo de 2022 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el Ministerio de Sanidad sacaron a consulta pública el proyecto de Real Decreto para modificar el RD175/2001 que regula la elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Este trabajo sugiere lo que la nueva norma debería tener en cuenta para potenciar la elaboración de medicamentos bajo un estándar de calidad más elevado.

Método: Se ha realizado un estudio de la situación, legislativa y práctica, de la actividad elaboradora en España, así como técnicas y conceptos de calidad empleados en la in-

dustria farmacéutica a nivel internacional.

Resultados: La elaboración debe considerarse una actividad más de entre todas las que llevan a cabo los Servicios de Farmacia y por esto debe estar enmarcada dentro de todo su contexto normativo. Es conveniente ampliar los esfuerzos en la garantía de calidad para poder elaborar medicamentos con clasificaciones más abiertas, permitiendo emplear los recursos de forma más eficiente y ajustada al compromiso de cada Servicio con la actividad elaboradora.

Conclusión: Por tanto, el nuevo Real Decreto debe considerar la calidad de los medicamentos que llegan al paciente como el objetivo principal de esta actividad.

Palabras clave: **Garantía de calidad, normativa, actualización, práctica farmacéutica, formulación.**

The future of drug compounding: comments on the Real Decreto 175/2001 modification project

SUMMARY

Aim: In March 2022, the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices and the Ministry of Health presented for public consultation the project of *Real Decreto* to modify the *RD175/2001*, which regulates the compounding of magistral formulas and formulations typified in the National Formulary. This work intends to signify what the new regulation should

consider boosting compounding under a higher quality standard.

Method: Current state of art of compounding in Spain has been studied, just as quality techniques and concepts developed in pharmaceutical industry at an international level.

Results: Compounding needs to be considered as one between all the activities developed by Pharmacy Services

and, hence, it must be framed inside all its regulatory context. It would be desirable to increase the efforts in quality assurance to permit a wider classification for the presentations, using resources in a more efficient way and commensurate to the commitment of each Service with compounding.

Conclusion: Accordingly, the new *Real Decreto* should acknowledge that the quality of the medicines which reach patients should be the primal objective of this activity.

Key words: **Preparation, quality assurance, regulation, actualization, pharmacy practice.**

INTRODUCCIÓN

Antes de la Segunda Guerra Mundial más del 75% de medicamentos eran elaborados por un farmacéutico en base a la prescripción de un médico. El descubrimiento de la penicilina y la revolución que generó en la Industria Farmacéutica, promovida por el trabajo conjunto de empresas como Merck, Squibb y Lilly con Howard Florey, provocaron el auge de la fabricación industrial de medicamentos, reduciéndose considerablemente

la elaboración¹. La Industria Farmacéutica, buscando la universalización del acceso a los medicamentos y tomando decisiones con una necesaria carga económica, da lugar a formas farmacéuticas estandarizadas² asumiendo el enfoque "one-size-fits-all"³ de la producción en masa. Sin embargo, en el siglo XXI, los profesionales sanitarios, aplicando nuevas terapias más específicas, potentes y personalizadas, han puesto en valor, de nuevo, la elaboración de medicamentos⁴.

Así, la renovada elaboración permite individualizar la medicación con formas farmacéuticas, concentraciones, propiedades organolépticas o materias primas diferentes a las que proporciona la industria, permitiendo sustituir medicamentos en desabastecimiento, aumentar la especificidad de los tratamientos, mantener medicamentos descatalogados, hacer combinaciones especiales o elaborar medicamentos huérfanos⁵.

El incremento de esta actividad, junto con ciertos incidentes de seguridad causados por medicamentos elaborados^{6,7}, han hecho que la seguridad de estos medicamentos sea una preocupación internacional. Tanto es así que en 2011 el Consejo de Europa publicó la resolución CM/ResAP(2011)⁸, en la que recomendaba a sus estados miembro adaptar sus reglamentos sobre elaboración a criterios que garantizaran la calidad de estos medicamentos, equiparándola a la producción industrial. La principal guía a la que esta resolución hace referencia es la PE 010-4 del *Pharmaceutical inspection co-operation Scheme (PIC/S)* de "buenas prácticas para la preparación de productos medicinales en centros sanitarios"⁹, cuya primera versión se publicó en 2008. Esta guía establece paralelismos estructurales y de concepto con las Normas de Correcta Fabricación (NCF) pero considerando la capacidad técnica de los elaboradores.

En 2014, como respuesta a la resolución CM/ResAP(2011)1 y bajo la coordinación de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia, se publica en España la "Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria"¹⁰. Esta guía toma como referencia la guía del *PIC/S*, incluyendo conceptos como la gestión de riesgos para la calidad¹¹ o la calidad por diseño¹², pero no mantiene la estructura de las NCF ni le otorga a la garantía de calidad la misma entidad.

A pesar de todas estas guías, la actividad elaboradora en España está regulada por el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales (RD175/2001)¹³. Esta norma limita la actividad elaboradora a dar respuesta a prescripciones facultativas o a las fórmulas recogidas en el Formulario Nacional¹⁴, reduciendo la posibilidad de los elaboradores de cumplir con las funciones ya mencionadas. Dicha limitación es aún más notoria en centros sanitarios, dadas las condiciones especiales que pueden tener llegar a tener los pacientes hospitalizados¹⁵.

El 22 de marzo de 2022 el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitieron una consulta pública previa al proyecto de modificación del RD175/2001¹⁶. En este documento se reconoce que la formulación magistral generalizada reduce mucho la eficiencia en la elaboración y que las normas dadas en el RD175/2001 son insuficientes para garantizar la calidad de los medicamentos según los estándares actuales. Por tanto, expresa la necesidad de un marco normativo más completo y actualizado para elaboradores y para las autoridades competentes que contemple los cambios legislativos en cuanto a la producción y distribución de medicamentos.

DISCUSIÓN

En este contexto, lo que los Servicios de Farmacia elaboradores de medicamentos necesitan de la modificación del RD175/2001 es lo siguiente:

1. Que se contemple la elaboración como una parte más de la actividad llevada a cabo por los Servicios de Farmacia:

El RD175/2001 es independiente del resto de leyes y normas que aplican a un Servicio de Farmacia hospitalaria. Tanto es así que, por ejemplo, en la Comunidad Foral de Navarra un elaborador debe ser acreditado como tal según la Orden Foral 142/2003 (OF142/2003)¹⁷, pero además deberá solicitar autorización para cualquier modificación de sus instalaciones, incluso de las de elaboración, en cumplimiento con el Decreto Foral 214/1997 que regula la creación, modificación, traslado y funcionamiento de centros, servicios y establecimientos sanitarios (DG214/1997)¹⁸.

Contando este ejemplo hay 13 comunidades autónomas con una norma propia que se refiere a la acreditación como elaborador según el RD175/2001¹⁹ sin contemplar otra actividad y, además, se han encontrado matices discordantes entre dichas normas.

Por tanto, cabe esperar que una actualización del RD175/2001 facilite su entendimiento como parte de un cúmulo de leyes y normas que afectan a la actividad de los Servicios de Farmacia hospitalaria y que su aplicación a nivel autonómico sea mucho más homogénea, asegurando la igualdad en el nivel de calidad exigible a todos los elaboradores.

2. Un concepto de Garantía de Calidad más amplio y relevante:

En el RD175/2001 se menciona brevemente la necesidad de un sistema de calidad que asegure el cumplimiento de esta norma, que especifique las responsabilidades del personal y dé instrucciones sobre la aprobación, almacenaje, distribución y posterior manipulación de cada preparado. En su capítulo III, en cambio, reduce dicho sistema de garantía de calidad a la gestión de la documentación involucrada en la elaboración y el control de calidad de las preparaciones.

Es deseable que el nuevo Real Decreto acerque su concepto de sistema de gestión de calidad al definido en documentos como la Guía ICH Q10²⁰, que habla de la gestión de calidad desde el conocimiento de los procesos y productos, de políticas y planes de calidad y de otros principios adaptados a la producción de medicamentos desde la Guía ISO9001:2015²¹.

3. Mayor amplitud en cuanto a los productos elaborados:

El RD175/2001 sólo contempla los preparados oficinales incluidos en el Formulario Nacional y fórmulas magistrales. Esto, en primer lugar, limita el abanico de productos que pueden ser elaborados en cantidad necesaria para cubrir los requisitos de los hospitales. Y, en segundo lugar, los formularios tienen sus limitaciones, ya que su frecuencia de actualización impide que puedan contemplar las innovaciones terapéuticas que la práctica clínica requiere.

El modelo de formulación magistral presenta diversos inconvenientes, partiendo de la poca eficiencia de la elaboración reactiva y siguiendo con la dificultad y el coste de mantener actualizado un inventario de materias primas que permita la formulación individualizada e inmediata.

Es razonable esperar que la modificación del RD175/2001 conceda un mayor grado de confianza a las Comisiones de Farmacia y Terapéutica que autorizan qué medicamentos se elaborarán y emplearán en su centro sanitario y contemple la elaboración de más categorías de fórmulas:

- Preparaciones para stock: elaboradas con antelación y almacenadas hasta que la actividad clínica de un servicio precise de su utilización.

- Fórmulas magistrales: que se elaboran como respuesta a una prescripción médica concreta y se dispensan, o se administran al paciente tan pronto como sea posible tras su elaboración personalizada.

- Fórmulas magistrales tipificadas: que se elaboran en pequeños lotes debido a su alta frecuencia de uso y son dispensadas a un paciente concreto tras una prescripción médica.

Estas preparaciones no tendrían por qué ser parte de un formulario de reconocido prestigio, pero sí precisarían de una base científica que justifique su seguridad y eficacia.

Para la elaboración de estas preparaciones, es necesario un elevado conocimiento de las fórmulas y de sus procesos incluyendo sus entradas (materias primas, material de acondicionado, instrucciones, entre otros) y sus salidas (producto terminado, registros de elaboración, etc)²².

La estandarización de estos procesos en base a criterios científicos y técnicos debería ser suficiente para la inclusión de estas preparaciones en la Guía Farmacoterapéutica correspondiente. Igualmente, debería plantearse un procedimiento ágil para la propuesta e inclusión de dichos medicamentos de interés en el Formulario Nacional, universalizando el acceso a nuevas formulaciones.

El aumento de la exigencia en el criterio científico y en su actualización contribuye a mejorar la formación que los farmacéuticos responsables pueden dar al personal a su cargo contribuyendo a una mejor praxis profesional²³.

4. Que considere que no todos los elaboradores dedicarán o dispondrán de los mismos recursos para esta actividad: Mientras algunos Servicios se limitan a elaborar unas pocas fórmulas magistrales y algún preparado oficial siguiendo un formulario de reconocido prestigio, otros tienen una instalación semi-industrial dedicada a proveer, rutinariamente, de fórmulas propias a los clínicos que no encuentran alternativa entre los medicamentos autorizados. Estos Servicios con actividad semi-industrial no están obligados al cumplimiento de las NCF, si no con lo exigido en las buenas prácticas de elaboración descritas en el RD175/2001. En España, sin embargo, al no encontrar cabida para su actividad en la norma que aplica, algunos farmacéuticos se han visto en la necesidad de acreditarse dentro del marco de las NCF, lo que implica una dedicación de recursos mucho mayor a todos los niveles.

La modificación del Real Decreto debería hacerse para todos los elaboradores, sean "grandes" o "pequeños", pues ambos dan un servicio imprescindible a la comunidad.

Una nueva versión de la norma debería contemplar una actividad que puede no ser homogénea en todos los Servicios pero que, sin embargo, ha de garantizar el mismo nivel de calidad.

5. Que asuma que los requerimientos de calidad deben ser los pertinentes y, puesto que los recursos dedicados a la elaboración son limitados, es necesaria una gestión inteligente de éstos: La calidad de un medicamento es indiscutible independientemente de la escala en que se produzcan.

Si bien es cierto que, mientras la Industria Farmacéutica emplea todos sus recursos en la fabricación de medicamentos, un Servicio de Farmacia dedica a la elaboración tan solo una parte de sus recursos, pero esto no puede afectar a la seguridad y eficacia de los medicamentos que recibe el paciente.

Esto remarca la importancia de un sistema de gestión de calidad farmacéutico sumamente eficiente que organice la inversión de recursos para cumplir con los estándares de calidad correspondientes.

CONCLUSIÓN

En resumen, cabe esperar que el proyecto de modificación del RD175/2001 busque la inclusión de los conceptos y herramientas de calidad propios de la fabricación de medicamentos registrados pero adaptándolos a la capacidad y recursos de los elaboradores²⁴. Esto debería ampliar el sistema de garantía de calidad más allá de la mera documentación como sucede, por ejemplo, en la guía del *PIC/S*.

Además, debería destacar la responsabilidad de los profesionales, reforzando la exigencia de conocimiento y criterio científico-técnicos y su actualización conforme al estado del arte. De este modo, se reforzaría la calidad en la elaboración de los medicamentos incrementándose el conocimiento científico y contribuyendo a una formación más especializada de los farmacéuticos.

Es necesario, a su vez, que la nueva norma esté estrechamente ligada al marco regulatorio de la actividad de las farmacias hospitalarias y comunitarias. Además, ha de ser una norma que no precise de más guías e instrucciones que las indicadas en la Real Farmacopea Española y el Formulario Nacional. Por lo referente a este último, debería estimularse y facilitarse más la propuesta de inclusión de fórmulas propias, poniendo aquellas que fueran de interés al alcance del resto de profesionales.

Por tanto, la actualización del Real Decreto debería considerar todo lo que el RD175/2001 no desarrolló en el ámbito de la calidad del medicamento elaborado, promoviendo una gestión inteligente de los recursos y del conocimiento científico, dando un mayor grado de confianza a los elaboradores independientemente de sus dimensiones y otorgándoles una mayor autonomía tras su acreditación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Programa de Lugares Emblemáticos Internacionales de la Historia de la Química de la ACS. Descubrimiento y desarrollo de penicilina. [Internet]. Available from: <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/historia-quimica/descubrimiento-desarrollo-penicilina.html>.
2. McElhiney LF. Medication Compounding in the Provision of Drug Therapy [Internet]. Stegemann S, editor. Developing Drug Products in an Aging Society. Cham: Springer International Publishing; 2016. 675-682 p. (AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series; vol. 26). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-43099-7>.
3. Allen LV. Moving pharmacy compounding into the 21st century and beyond. Vol. 10, International Journal of Pharmaceutical Compounding. 2006. p. 400.
4. O'Grady R, Ulmann P. Compounding: what was it... when, why, and what is it today? Aust J Pharm [Internet]. 2018;(September):1-12. Available from: <https://www.medisca.com.au/Pages/Education/Files/AJP Sept 2018 - Practice Update - Compounding - what is it.pdf>.
5. Carvalho M, Taylor K, Tuleu C. Why do we need hospital pharmacy preparation? Eur J Hosp Pharm [Internet]. 2012 Oct;19(5):467-8. Available from: <https://ejhp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ejhp-2012-000191>.
6. Mahaguna V, McDermott JM, Zhang F, Ochoa F. Investigation of Product Quality Between Extemporaneously Compounded Progesterone Vaginal Suppositories and an Approved Progesterone Vaginal Gel. Drug Dev Ind Pharm [Internet]. 2004 Jan 11;30(10):1069-78. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/DDC-200040251>.
7. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Exophiala Infection from Contaminated Injectable Steroids Prepared by a Compounding Pharmacy --- United States, July--November 2002 [Internet]. Vol. 51, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2002. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5149a1.htm>.

8. Council of Europe. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [Internet]. Council of Europe; 2011. p. 1-10. Available from: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?p=&id=1734101&Site=CM&direct=true>.
9. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [PIC/S]. Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments [Internet]. PIC/S Secretariat, editor. 2014. Available from: <http://www.picscheme.org/pe010-4>.
10. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de Buenas Prácticas en la Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria [Internet]. 2014. Available from: http://dateca.unad.edu.co/contenidos/301507/Modulo_Farmacia-Hospitalaria-_2012.pdf%5Cnhttp://www.sefh.es/bibliotecavirtual/garantiacalidad/3 analisis.pdf%5Cnhttp://boe.es/boe/dias/1982/10/30/pdfs/A29994-29997.pdf.
11. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH]. ICH guideline Q9 on quality risk management [Internet]. London, United Kingdom; 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf.
12. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH]. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development [Internet]. London, United Kingdom: European Medicines Agency; 2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002872.pdf.
13. Ministerio de Sanidad y Consumo Gobierno de España. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. [Internet]. Boe-a-2001-5185. España; 2001. p. 1-16. Available from: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2001/BOE-A-2001-5185-consolidado.pdf>.
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]. Formulario Nacional [Internet]. Tercera Ed. 2020. Available from: <https://www.aemps.gob.es/formulario-nacional/>.
15. Allen L. What do you know about pharmacy compounding? White paper. Int J Pharm Compd [Internet]. 2005;7-8. Available from: https://compounding-today.com/WhitePapers/doc/What_Do_You_Know_About_Compounding.pdf.
16. Ministerio de Sanidad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]. Proyecto de Real Decreto por el que se modifica el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales [Internet]. Madrid, España; 2022 [cited 2022 Mar 23]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/normativa/consultas/home.htm>.
17. Gobierno de Navarra. Orden Foral 142/2003, de 12 de diciembre, de la Consejera de Salud, por la que se regula el procedimiento de acreditación de las Oficinas de Farmacia y Servicios de Farmacia para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales, así como la. 2003.
18. Gobierno de Navarra. Decreto Foral 214/1997, de 1 de septiembre, por el que se regulan las Autorizaciones para la Creación, modificación, Traslado y funcionamiento de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios. 1997.
19. Alonso Domínguez M, Alonso Herreros J, Abellón Ruiz J. Desarrollo autonómico de las normas de correcta fabricación y su influencia en la Farmacia Hospitalaria. Rev la Ofil Ibero Lat Am J Heal Syst Pharm [Internet]. 2019;29(3):210-5. Available from: <https://www.revistadelaoafil.org/desarrollo-autonomico-de-las-normas-de-correcta-fabricacion-y-su-influencia-en-la-farmacia-hospitalaria/>.
20. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH]. ICH guideline Q10 on Pharmaceutical Quality System [Internet]. London, United Kingdom; 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002871.pdf.
21. International Organization for Standardization [ISO]. Sistemas de Gestión de Calidad - Requisitos. 5a. Genova, Suiza: Secretaría Central de ISO; 2015.
22. Lanati A. I concetti base della qualità. In: Qualità in biotech e pharma [Internet]. Milano: Springer-Verlag Italia; 2010. p. 5-18. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-88-470-1518-0>.
23. International Pharmaceutical Federation [FIP]. FIP Model Oath [Internet]. Bangkok; 2014. Available from: <https://www.fip.org/file/1517#:~:text=Como farmacéutico%2C juro servir a,todos a los que sirvo>.
24. Pascual-Masiá L. La gestión de la calidad: el favor que la industria le puede devolver a los farmacéuticos elaboradores. FarmaEspaña Industrial [Internet]. 2021;109(Mayo/Junio):62-3. Available from: <https://www.farmaindustrial.com/revistas/mayo-junio-2021>.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.