



## FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# ACTUALIZACIÓN Y REVISIÓN DE NORMATIVAS EN FORMULACIÓN MAGISTRAL DE USO HUMANO Y VETERINARIO EN EUROPA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2022

**Autor: Elena Olmo Galán**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: María del Val Bermejo Sanz

## ÍNDICE

Resumen.....	3
Abstract.....	4
Introducción.....	5
Objetivos.....	6
Metodología.....	6
Tipo de investigación.....	6
Fuentes de información.....	7
Procedimiento.....	8
Definiciones sobre la fórmula magistral.....	8
Fórmula Magistral.....	8
Preparado oficial.....	9
Fórmula magistral tipificada.....	9
Marco legal sobre las fórmulas magistrales.....	10
Europa.....	10
EE.UU.....	12
España.....	13
Fórmulas magistrales para uso veterinario.....	15
El propósito de las fórmulas magistrales.....	17
El uso compasivo de la fórmula magistral.....	18
Elaboración y calidad de las fórmulas magistrales.....	21
Uso de las fórmulas magistrales.....	23
Preparación magistral de productos nasogástricos.....	23
Compuestos para pediatría.....	24

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

Compuestos en veterinaria .....	25
Ejemplo tipo de fórmula magistral .....	27
Conclusiones.....	30
Bibliografía .....	31



## Resumen

En el campo de la medicina personalizada se encuentran aquellos tratamientos dirigidos a las necesidades individuales de pacientes, muchas veces basados en características genéticas, de biomarcadores, fenotípicas o psicosociales que distinguen a un paciente dado de otros pacientes con presentaciones clínicas similares. En este contexto, nacen las fórmulas magistrales. No obstante, presentar y evaluar la autorización de comercialización, mantener Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) y controlar la producción a granel de estas fórmulas, se requiere de grandes recursos de la industria farmacéutica y de las autoridades reguladoras, las cuales pueden variar mucho de un país a otro. El presente trabajo tiene como propósito realizar un análisis comparativo entre las legislación europea y estadounidense sobre las fórmulas magistrales, tanto para uso humano como animal. Este análisis implica además profundizar en el marco regulatorio vigente y consagrado de la legislación española. Para ello, se ha realizado una revisión exhaustiva de la literatura incluyendo fuentes de rigor científico y de revistas indexadas. Como resultado, se ha construido un corpus completo sobre los aspectos legales, conceptuales, regulatorios y diferenciadores de las fórmulas magistrales, tanto para uso humano como animal. Este corpus incluye la legislación actual europea, estadounidense y española. También se ha abordado el aporte que las fórmulas magistrales han tenido en el ámbito de los cuidados paliativos en pacientes con enfermedades terminales. Finalmente, se resalta la importancia de que las prácticas farmacéuticas de preparación magistral deben apearse estrictamente a la legislación europea (y española) actual; de esta forma podemos evitar causar un daño real al paciente y su acceso a un medicamento individual.

**Palabras clave:** fórmula magistral, medicina personalizada, humanos, uso veterinario, legislación, regulación.

## Abstract

In the field of personalized medicine there are those treatments aimed at the individual needs of patients, often based on genetic, biomarker, phenotypic, or psychosocial characteristics that distinguish a given patient from other patients with similar presentations in similar clinics. In this context, master formulas are born. However, submitting and evaluating marketing authorization, maintaining Good Manufacturing Practices (GMP), and checking the bulk production of these formulations requires extensive resources from the pharmaceutical industry and regulatory authorities, which can vary widely from one country to another. The purpose of this paper is to carry out a comparative analysis between European and American legislation on master formulas, both for human and animal use. This analysis also implies delving into the current and consecrated regulatory framework of Spanish legislation. An exhaustive review of the literature has been carried out, including sources of scientific rigor and indexed journals. As a result, a complete corpus has been built on the legal, conceptual, regulatory, and differentiating aspects of master formulas, both for human and animal use. This corpus includes current European, American, and Spanish legislation. The contribution that master formulas have had in the field of palliative care for patients with terminal illnesses has also been addressed. Finally, the significance of strictly adhering to current European (and Spanish) legislation is emphasized; this way, we can avoid causing real harm to patients and their access to individual medicine.

**Keywords:** master formula, off-label drug, personalized medicine, humans, veterinary use, legislation, regulations.

## Introducción

El creciente reconocimiento de la medicina personalizada por parte de los médicos, los sistemas sanitarios y la industria farmacéutica, así como de los pacientes y los responsables políticos, refleja el surgimiento de un campo en rápida aceleración que ya está dejando una gran huella en la práctica médica <sup>(1,2)</sup>.

Definimos la medicina personalizada como aquellos tratamientos dirigidos a las necesidades de pacientes individuales basados en características genéticas, de biomarcadores, fenotípicas o psicosociales que distinguen a un paciente dado de otros pacientes con presentaciones clínicas similares<sup>(3)</sup>. Inherente a esta definición está el objetivo de mejorar los resultados clínicos para pacientes individuales y minimizar los efectos secundarios innecesarios para aquellos que tienen menos probabilidades de responder a un tratamiento en particular <sup>(1)</sup>.

Podría decirse que los principios de la medicina personalizada han sido la piedra angular de la práctica médica desde los primeros esfuerzos para clasificar las enfermedades y prescribir un tratamiento específico basado en el diagnóstico. Sin embargo, lo nuevo es el ritmo de progreso en las opciones de diagnóstico y tratamiento; y aquí es donde entra el concepto de fórmulas magistrales <sup>(4)</sup>.

La introducción de un sistema regulatorio para la autorización de fabricación y comercialización de medicamentos se establece después de la segunda mitad del siglo XIX. Anteriormente, el 80% de las prescripciones eran de preparación magistral<sup>(7)</sup>. Desde entonces, todas las regulaciones integrales y detalladas cubren todos los aspectos del desarrollo y fabricación de medicamentos y, han tenido un gran impacto positivo en la seguridad y calidad de los productos farmacéuticos a gran escala. Por otro lado, estas numerosas regulaciones también han sido un obstáculo importante en el fortalecimiento y consolidación del desarrollo de los medicamentos basados en fórmulas magistrales <sup>(5)</sup>.

Hoy en día, se necesitan años de investigación y desarrollo para recopilar los datos necesarios para presentar una solicitud de autorización de comercialización

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

de cualquier medicamento nuevo. Estos retrasos son difíciles de conciliar con el desarrollo de un fármaco adaptado a las necesidades individuales de un paciente. Están completamente en disonancia con, por ejemplo, el desarrollo de medicamentos dirigidos para tratar una neoplasia maligna de rápido crecimiento en un paciente con cáncer <sup>(1,6)</sup>.

Presentar y evaluar la autorización de comercialización, mantener Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) y controlar la producción a granel requiere grandes recursos de la industria farmacéutica y de las autoridades reguladoras; por lo que se hace relevante estudiar todas estas implicaciones en el desarrollo de medicamentos con fórmula magistral <sup>(8)</sup>.

### Objetivos

El presente trabajo tiene como propósito realizar un análisis comparativo entre las legislación europea y estadounidense sobre las fórmulas magistrales, tanto para uso humano como animal. Este análisis implica además profundizar en el marco regulatorio vigente y consagrado de la legislación española; a fin de pormenorizar en las cuestiones que estos estatutos controlan como: ingredientes activos permitidos, prevalencia de uso en Europa y España, buenas prácticas de fabricación, control de calidad y en menor medida, conocer más sobre el papel del farmacéutico en este tipo de formulaciones.

### Metodología

A continuación, presentamos los aspectos metodológicos de la investigación. El propósito es explicar el tipo de investigación llevada a cabo, las fuentes de información analizadas y el procedimiento de síntesis de la información recabada.

### Tipo de investigación

El presente trabajo es de tipo cualitativo, documental y comparativo. Es documental dado que hemos revisado los más recientes cambios legales sobre la formulación magistral y sus usos como tratamiento paliativo en humanos. Así

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

mismo, se ha investigado sobre las más recientes regulaciones y características de este tipo de fórmulas para el uso veterinario, siendo también un foco relevante de esta investigación.

El trabajo es comparativo dado que analizaremos la evidencia documental recabada comparando dos territorios concretos. Por un lado, tendremos el historial europeo, donde nos hemos centrado en España. Por otro, tendremos el análisis de las regulaciones en el mercado norteamericano, más específicamente en los EEUU.

Finalmente, es un trabajo cualitativo, dado que analizaremos los artículos y normas mediante la interpretación y síntesis de los textos, y que serán explicadas a la luz de la evidencia existente en el corpus del trabajo.

### Fuentes de información

En este apartado mostramos las fuentes de información consultadas para la elaboración de la investigación. Esto incluye revistas indexadas y de alto impacto de investigación, motores de búsqueda especializados y plataformas en línea con que exponen los marcos legales relativos al tema en cuestión.

Como motor de búsqueda principal, hemos utilizado «*Google Scholar*» haciendo uso de su herramienta de búsqueda avanzada y utilizando operadores booleanos para lograr un filtrado eficaz de la información requerida. También se ha utilizado «*Semantic Scholar*».

Como revistas indexadas se han considerado las siguientes: «*ScieLo, Dialnet, ScienceDirect, PubMed y ResearchGate*». Del mismo modo, se han recurrido a las páginas oficiales de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, siglas en inglés), la asociación americana de médicos veterinarios (AVMA, siglas en inglés), la agencia europea de medicamentos (EMA, siglas en inglés), la agencia danesa de medicina, la asociación europea de farmacéuticos hospitalarios (EAHP, siglas en inglés), agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), El consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos.



### Procedimiento

El procedimiento de búsqueda y selección de la literatura consistió en la utilización de términos clave junto con operadores booleanos “AND y OR” para obtener resultados. Las palabras clave utilizadas han sido: «*Fórmula magistral, legislación, Europa, España, cuidados paliativos, EEUU*». Para las búsquedas en inglés se utilizaron las siguiente palabras clave: «*Extemporaneous Regulation Resolution Pharmacy compounding Pharmaceutical preparations, magistral preparation, personalised medicine*».

A dichos resultados se aplicaron criterios de filtrado por fecha de publicación (los últimos 20 años), por tipo de publicación (preferiblemente ensayos clínicos y reportes legales). Una vez aplicado el filtro, se descartan aquellos artículos y publicaciones duplicadas y aquellas cuyo título y resumen no estuviera relacionado con los términos clave utilizados.

Un criterio de exclusión utilizado para el procedimiento de selección estaba aplicado a las revisiones sistemáticas, bibliográfica y narrativas existentes sobre el tema.

### Definiciones sobre la fórmula magistral

#### Fórmula Magistral

La primera directiva europea de medicamentos se introdujo en 1965, pero no se tuvo en cuenta la actividad de preparación de las farmacias. Este concepto se introdujo con la Directiva 89/341/CE que modificó las Directivas 65/65/CE. Aquí se definió la fórmula magistral como todo fármaco preparado en una farmacia de acuerdo con una prescripción para un paciente individual <sup>(7)</sup>.

Esta definición sigue vigente y se encuentra recogida en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. Esta directiva exime a los preparados en farmacia de los procedimientos industriales, como las autorizaciones de fabricación y comercialización. Los preparados farmacéuticos se

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

definen como aquellos medicamentos que consisten en sustancias activas que pueden combinarse con excipientes, formulados en una forma de dosificación adaptada al uso previsto, presentado en un envase apropiado y correctamente etiquetado. Los preparados farmacéuticos son compuestos para satisfacer las necesidades específicas de un paciente de acuerdo con la legislación vigente<sup>(8)</sup>.

La legislación española también otorga su propia definición, que no difiere mucho de la regulación europea en general. Según la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, con su última actualización en 2015; una fórmula magistral se define como aquel medicamento para un determinado paciente, preparado por un farmacéutico o bajo su dirección, en concreto según prescripción médica detallada de los principios activos incluidos según las normas de adecuada preparación y control de calidad establecidas al efecto, entregada en una farmacia o servicio farmacéutico y con la información adecuada para el usuario. La legislación española también contempla el concepto de Preparado Oficinal (PO) y de Fórmula Magistral tipificada (FMT) las cuales definiremos a continuación.

### **Preparado oficinal**

Según la misma ley antes citada (Ley 29/2006), una fórmula oficial es el medicamento elaborado de acuerdo con las reglas de adecuada preparación y control de calidad establecidas al efecto, y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, entregado en una farmacia o en un servicio farmacéutico, listados y descritos por el formulario nacional, destinados a ser entregados directamente a los pacientes atendidos por la farmacia o el servicio farmacéutico<sup>(9)</sup>.

### **Fórmula magistral tipificada**

La fórmula magistral tipificada o FMT, solo se encuentra regulada en el la normativa española y se refiere a un medicamento de fórmula magistral que se usa muy frecuentemente y que, además, ha mostrado ser muy efectivo. En esta categoría entrarían algunos preparados como: gotas óticas a base de ácido acético, colodión con ácido salicílico, el jarabe de ipecacuana, entre otros más.

## Marco legal sobre las fórmulas magistrales

### Europa

En el marco europeo, la preparación de medicamentos en las farmacias no está armonizada en todo el continente y sólo hay unas pocas definiciones comunes. La actividad de composición cae más bien dentro de las competencias nacionales de cada país europeo <sup>(8)</sup>.

Pese a esto, los medicamentos preparados en las farmacias siguen siendo un recurso importante para los pacientes, especialmente si un medicamento fabricado a escala industrial y autorizado para su comercialización no está disponible en el mercado o escasea. Sin embargo, la regulación de los preparados farmacéuticos, en particular sobre las normas de garantía de calidad y seguridad, no está armonizada en toda Europa y cae dentro de las competencias nacionales de los estados individuales <sup>(7,8)</sup>.

Existen preocupaciones sobre el control de calidad y la seguridad de los medicamentos elaborados en las farmacias. Sin embargo, existen buenas razones para continuar con esta práctica, que es capaz de adaptar los preparados a las necesidades específicas de un paciente o grupo de pacientes.

Buscando proporcionar pautas para la legislación y actuando con el asesoramiento de un grupo de expertos que se ocupan de las prácticas farmacéuticas, el Comité de Ministros del Consejo de Europa adoptó una resolución en 2011 <sup>(7)</sup>.

La Resolución del Consejo de Europa brinda a las autoridades y farmacéuticos los medios para fortalecer las medidas de seguridad de los medicamentos preparados en las farmacias y para armonizar los estándares de seguridad y garantía de calidad.

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

Dicha resolución cubre aspectos de la preparación magistral de farmacia tales como estándares de calidad para preparación magistral y distribución, autorización de marketing, registros de productos, etiquetado, informes y seguridad.

Esta situación recibe desde hace varios años la atención del Comité de Expertos en Estándares de Calidad y Seguridad para las Prácticas Farmacéuticas y la Atención Farmacéutica (CD-P-PH/PC), coordinado por la Dirección Europea para la Calidad del Consejo de Europa de Medicamentos y Sanidad.

En 2008-2009 una encuesta realizada entre los estados miembros del Convenio sobre la Elaboración de una Farmacopea Europea, concluyó que existían diferencias significativas en la regulación de los medicamentos de farmacia, así como una brecha en el aseguramiento de la calidad entre las preparaciones en las farmacias y medicamentos elaborados por la industria farmacéutica <sup>(8)</sup>.

En una convención de 2009, el CD-P-PH/PC discutió los resultados de la encuesta con expertos de las autoridades de salud y con profesionales que trabajan en este campo. Esto les permitió identificar los elementos clave de los estándares para las preparaciones farmacéuticas en Europa.

En 2010, el Comité de Expertos realizó propuestas para armonizar los estándares de calidad y seguridad para la preparación farmacéutica de medicamentos en Europa, lo que llevó en 2011 a la adopción por parte del Comité de Ministros del Consejo de Europa, de la Resolución CM/Res AP (2011) (en adelante, la Resolución). Esto proporcionó a las autoridades y farmacéuticos los medios para reforzar las medidas de calidad y seguridad de los medicamentos preparados en las farmacias, y se recomendó a los Estados miembros que adaptaran su legislación de acuerdo con sus disposiciones <sup>(8)</sup>.

En 2013 y 2014, el Comité de Expertos llevó a cabo una encuesta para evaluar el impacto de la resolución dentro de los Estados miembros <sup>(8)</sup>. Los objetivos de este estudio eran controlar hasta qué punto las recomendaciones se habían

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

consagrado en la legislación nacional y comprender las diferencias actuales en la legislación y la práctica entre los Estados miembros.

### EE.UU.

En el contexto de EE.UU, en la década de 1990, sin embargo, las preocupaciones de seguridad llamaron la atención sobre la regulación de los productos farmacéuticos magistrales, y la FDA decidió reinterpretar su autoridad reguladora sobre nuevos medicamentos<sup>(10)</sup>. Para 1997, el Congreso aprobó la Ley de Modernización de la Administración de Drogas y Alimentos (FDMA), con una disposición destinada a regular y proteger la práctica de la preparación de compuestos farmacéuticos. La Ley eximió a los productos magistrales de las nuevas disposiciones sobre medicamentos de FDC (Federal Food, Drug and Cosmetic), creando una excepción de medicamentos para el largo y costoso proceso de aprobación <sup>(8,10)</sup>.

Según la FDA, la preparación magistral es elaborada por un farmacéutico, un médico o si se trata de una instalación subcontratada, una persona bajo la supervisión de un farmacéutico. Por consiguiente, no se obtiene la exclusividad farmacéutica en la preparación de fórmulas magistrales. <sup>(11)</sup>.

El 25 de septiembre de 2013, los comités del Senado y la Cámara de Representantes de los Estados Unidos que supervisan la política de salud anunciaron que habían llegado a un acuerdo sobre la legislación para garantizar la seguridad de los medicamentos con fórmula magistral y la cadena de suministro farmacéutico nacional <sup>(12)</sup>.

Como consecuencia, nace la Ley de Calidad, Seguridad y Responsabilidad Farmacéutica, que fue desencadenada por el brote de meningitis de 2012 vinculado al «*New England Compounding Center*» (NECC) en Massachusetts que mató al menos a 64 personas y enfermó a más de 750. Las inspecciones posteriores al brote en las instalaciones de la empresa revelaron condiciones antihigiénicas. La legislación (Título I del proyecto de ley) intentó distinguir entre

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

las farmacias de compuestos tradicionales y las instalaciones de subcontratación que envían productos sin verificar a través de las fronteras estatales, como NECC<sup>(12)</sup>.

La FDA habría regulado estas grandes organizaciones, pero se mantuvieron las exenciones de toda la gama de regulaciones aplicadas a las compañías farmacéuticas tradicionales, y las farmacias con formulación magistral aún estaban reguladas por las juntas estatales de farmacias.

Por lo tanto, el proyecto de ley antes mencionado representa un compromiso entre la necesidad de regular la actividad de compuestos a gran escala y el mantenimiento de la farmacia de compuestos tradicionales. El proyecto de ley también establece un sistema de seguimiento de medicamentos: la legislación tiene como objetivo mejorar la seguridad del suministro de medicamentos en los Estados Unidos al exigir un mayor control de la cadena de transacciones desde el fabricante de un medicamento hasta la parte que finalmente distribuye el medicamento al consumidor<sup>(12)</sup>. Incluye números de serie de medicamentos y un mecanismo electrónico de seguimiento de los productos finales.

### **España**

En el marco español, los medicamentos están regulados a lo largo de su ciclo de vida. Todos los medicamentos utilizados en España deben haber obtenido una autorización de comercialización emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Una vez evaluada y aprobada la calidad, seguridad y eficacia, cualquier modificación también deberá ser autorizada y comunicada a la AEMPS. Estas evaluaciones aseguran que se mantenga una relación positiva entre el beneficio y el riesgo del medicamento a lo largo de su ciclo de vida en el mercado.

El artículo 24 del Real Decreto Legislativo 1/2015 por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, es el que da cobertura legislativa a estas cuestiones<sup>(13)</sup>. Por su parte, el

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

Real Decreto 1015/2009 desarrolla aún más este artículo y otorga a la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) las principales competencias para gestionar estas situaciones de acuerdo con el artículo 149 de la Constitución Española, que establece que los órganos del Estado tienen competencia exclusiva sobre la legislación de productos farmacéuticos <sup>(14)</sup>.

En definitiva, los medicamentos y preparados farmacéuticos de fabricación industrial están regulados por la AEMPS y el Ministerio de Sanidad en España.

Como ya se mencionó en el apartado de las definiciones, la regulación española considera tres figuras en la preparación de medicamentos; una es llamada preparado oficial (PO), otra se refiere a las fórmulas magistrales (FM) y la tercera a las fórmulas magistrales tipificadas (FMT). De estas tres, solo las PO y las FMT deberán formar parte del formulario nacional (FN) de medicamentos. El FN no es más que un libro oficial que recoge todas las PO y FMT que han sido reconocidos de manera oficial bajo la regulación española. Gracias a este libro, se registran los atributos de cada medicamento, como sus categorías, dosis, indicaciones, materias primas y posibles efectos adversos, normas de elaboración y buenas prácticas de manufactura, y control de calidad. La Real Farmacopea Española es el código de especificaciones que han de tener los medicamentos y sus materias primas para garantizar en su elaboración la calidad requerida. Además, según el artículo 55.2 de la Ley del Medicamento, vienen recogidas las monografías de principios activos y excipientes destinado a uso humano y veterinario y el análisis que hay que llevar a cabo para su control de calidad <sup>(15)</sup>.

Cuando una farmacia comunitaria no disponga del equipo, las instalaciones o las habilidades necesarias para preparar una determinada fórmula, deberá contratar su elaboración con otra farmacia más especializada en la preparación. <sup>(13)</sup>

Los requisitos, procedimiento y gestión de calidad del proceso están regulados por el RD 175/2001 relativo a buenas prácticas para la elaboración y control de calidad en la preparación farmacéutica, de obligado cumplimiento desde febrero de

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

2004<sup>(16)</sup>. La principal ventaja de este procedimiento es que tiene un impacto considerable en la accesibilidad de preparados farmacéuticos de calidad para el paciente: todos los pacientes en España pueden acudir a la farmacia local más cercana para reponer prácticamente cualquier fórmula magistral y preparado oficial.

En España, existe también la libertad de prescripción del médico para justificar el desarrollo de prácticamente cualquier prescripción de una fórmula magistral o preparado. Sin embargo, un limitante recurrente estriba en que la seguridad social reembolse el preparado farmacéutico.

Una restricción legal existente es que, los farmacéuticos españoles no pueden formular medicamentos en la misma dosis, en la misma forma farmacéutica y con los mismos excipientes que un producto registrado. Además, no se nos permite combinar medicamentos que alguna vez existieron como productos registrados pero que han sido descontinuados por razones de salud o seguridad <sup>(17)</sup>.

### **Fórmulas magistrales para uso veterinario**

En medicina veterinaria, los medicamentos preparados con fórmulas magistrales también pueden usarse con enfoques terapéuticos.

En la actualidad, existe poca información sobre formulación magistral veterinaria, que era prácticamente inexistente antes de finales de la década de 1980, y existen variaciones legislativas entre países. En el caso de Estados Unidos, existe una gran ambigüedad de manera interna sobre la composición de los medicamentos magistrales. Se ha encontrado que, entre los mismos veterinarios no se han puesto de acuerdo sobre la administración adecuada de este tipo de formulaciones.

En cuanto a la demanda y la evolución de este tipo de formulación, se han realizado pocos estudios. Podemos destacar una encuesta que fue realizada en 2013 por Gargiulo et al.<sup>(18)</sup> con 200 veterinarios aleatorizados en Nueva Zelanda, lo que brinda información sobre las formulaciones recetadas comúnmente y la



## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

importancia de la colaboración entre veterinarios y farmacéuticos para lograr protocolos individualizados. En este estudio, se encontró que solo un pequeño porcentaje de veterinarios trabajaba en colaboración con farmacéuticos, lo que es positivo en la relación entre ambos profesionales para la realización de fórmulas magistrales. Tanto los autores del estudio, como otros profesionales, señalan que una estrecha colaboración entre estas dos profesiones podría conducir a una mejor atención al paciente veterinario <sup>(18,19)</sup>.

En el caso de Europa, tenemos el estudio publicado por Sklenáfi et al. (2014) <sup>(21)</sup>, quienes describieron diferentes formulaciones que se pueden elaborar en lugar de preparados industriales pero, hasta donde sabemos, ningún estudio ha evaluado la frecuencia de prescripción de este tipo de preparados que, teniendo en cuenta que los veterinarios que recurren a fórmulas magistrales son muy pocos, es probable que la frecuencia de prescripciones de este tipo de preparados sea mínima. Al menos en Europa.

No obstante, pese a la poca evidencia documental, se sabe que la formulación magistral veterinaria ha servido para fabricar preparados para aplicación tópica (por ejemplo, cutánea, ótica, nasal, ocular), oral (soluciones, geles, suspensiones viscosas) y bucal (geles, soluciones, suspensiones). Como formas farmacéuticas, cremas, pastas, geles, soluciones, suspensiones y emulsiones líquidas, formulaciones rectales y vaginales, gotas para ojos, oídos y nasales, aerosoles, soluciones orales, geles, cápsulas, suspensiones <sup>(20)</sup>.

En España, la prescripción en cascada o prescripción excepcional por vacío terapéutico en animales está recogida en la legislación en el artículo 81 del Real Decreto 109/1995 <sup>(22)</sup>. Posteriormente, su formulación legal ha evolucionado hasta diferenciar entre animales destinados a producir alimentos para el consumo humano, y los que no.

La última redacción legal existente sobre este tema se encuentra recogida en el Real Decreto 1132/2010, de 10 de septiembre, por el que se modifica el

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

109/1995<sup>(23)</sup>. En este RD, los artículos 81 y 82 definen las condiciones para los requisitos terapéuticos excepcionales en los animales que no entrarán en la cadena alimentaria y en los que se utilizarán para producir alimentos, respectivamente.

En el apartado 1c (párrafo segundo) del artículo 82 del Real Decreto 109/1995, según la nueva redacción prevista en el Real Decreto 1132/2010, se establece que los medicamentos excepcionalmente prescritos (fórmulas magistrales) deberán ser administrados por el veterinario o bajo su responsabilidad directa.

### **El propósito de las fórmulas magistrales**

Debemos considerar que la exención de las preparaciones farmacéuticas de varios procedimientos sólo se justifica por el requisito de satisfacer las necesidades especiales de los pacientes individuales que no pueden ser satisfechas por la industria farmacéutica masiva. Entre las principales necesidades terapéuticas que debe satisfacer un producto preparado, tendríamos los casos en las que existan alergias causadas a excipientes contenidos en fármacos fabricados por la industria farmacéutica y el preparador puede reformular el fármaco con otro excipiente que no comprometa las propiedades técnicas del producto <sup>(1,4,5)</sup>. Otro uso necesario de este tipo de practica la tenemos en los medicamentos para pacientes pediátricos.

También tendríamos los casos en los que hay combinación de ingredientes activos para mejorar el cumplimiento del paciente o para obtener un efecto adicional o sinérgico.

Podemos destacar los llamados medicamentos huérfanos; que son aquellos que no son producidos por la industria farmacéutica por razones financieras pero que responden a necesidades de salud pública. Al haber un número muy reducido de medicamentos huérfanos ya autorizados, no siempre se adaptan al paciente y hay que formularlos de nuevo adecuando la dosificación, la concentración o las características organolépticas al paciente<sup>(6,14)</sup>.

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

Los medicamentos fabricados industrialmente y autorizados para su comercialización a veces no están disponibles en el mercado o escasean. Es aquí cuando se recurre también a la formulación magistral.

La formulación magistral también incluye el desarrollo de terapias personalizadas como la terapia de manejo del dolor o la mejora de fármacos con problemas de estabilidad <sup>(12)</sup>.

### **El uso compasivo de la fórmula magistral**

Los pacientes en la fase terminal de su enfermedad a menudo presentan una escala de síntomas que requiere el uso de medicamentos magistrales<sup>(24)</sup>. Los síntomas como el dolor neurogénico, la dificultad respiratoria, la inquietud, la disfagia y la tos deben controlarse, pero el paciente a menudo no puede tomar medicamentos por vía oral. La vía subcutánea, intranasal o inhalatoria se utilizan para facilitar la administración del fármaco; sin embargo, pocos medicamentos tienen licencia para este tipo de administración <sup>(25)</sup>.

El difícil control de los síntomas se da como motivo para el uso de este tipo de fármacos. En la literatura podemos encontrar algunos estudios que señalan las implicaciones que se deben tomar en cuenta al momento de administrar medicamentos magistrales en casos de cuidados paliativos. Culshaw et al. (2013) <sup>(26)</sup>, por ejemplo, informaron que el uso de productos compuestos en pacientes de cuidados paliativos se complica por la cuestión del consentimiento informado.

Se debe informar a los pacientes sobre los riesgos involucrados de los productos preparados prescritos<sup>(27)</sup>. Sin embargo, dicho consentimiento informado puede no ser posible en pacientes con enfermedades terminales debido al deterioro cognitivo, el aumento de los niveles de ansiedad y el posible rechazo de un tratamiento beneficioso <sup>(28)</sup>.

En el contexto estadounidense, la prescripción de medicamentos magistrales en cuidados paliativos significa la falta de aprobación por la FDA. Los cuidados

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

paliativos no son un mercado atractivo para la investigación de medicamentos, como se ha visto en la mayoría de los ensayos clínicos de medicamentos centrados en el tratamiento de enfermedades en lugar de controlar los síntomas.

La dificultad de realizar ensayos clínicos de manera ética en una población frágil cuya condición clínica fluctúa o se deteriora rápidamente crea otra barrera para la investigación, lo que conduce a menos avances clínicos <sup>(29)</sup>. Además, las políticas de reembolso basadas únicamente en las indicaciones aprobadas por la FDA pueden impedir la prestación de cuidados paliativos de calidad y que sea accesible para un mayor número de pacientes <sup>(30)</sup>.

A pesar de estos desafíos, los médicos de cuidados paliativos deben esforzarse por brindar terapias médicas efectivas basadas en evidencia respaldadas por investigaciones de alta calidad. Una mejor comprensión de los patrones de uso de medicamentos no aprobados en los entornos de cuidados paliativos puede ayudar a identificar áreas que requieren más investigación para el desarrollo de medicamentos no aprobados <sup>(6,29)</sup>. Revisar el uso de medicamentos no aprobados contra la evidencia de apoyo también puede facilitar la expansión de las indicaciones aprobadas por la FDA de medicamentos de uso común para el control de los síntomas <sup>(6)</sup>.

En este mismo orden de ideas, podemos destacar un estudio transversal de 507 pacientes de cuidados paliativos en Italia, donde se informó que el 4,5% de todos los medicamentos utilizados eran de fórmula magistral, siendo las indicaciones comunes el control de las secreciones, la disnea, la anorexia y la fatiga <sup>(31)</sup>. Otro estudio prospectivo para pacientes con cuidados paliativos en el Reino Unido, mostró que el 15% de 689 eventos de prescripción correspondían a fórmulas magistrales, siendo el dolor, el nerviosismo, el insomnio y la ansiedad las indicaciones citadas con más frecuencia <sup>(32)</sup>.

En 2013, Culshaw et al. <sup>(26)</sup> realizaron una encuesta en línea en el Reino Unido de médicos, enfermeras y farmacéuticos seleccionados en el campo de la medicina

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

paliativa sobre la comunicación del estado de aprobación de los medicamentos. Solo una sexta parte, o el 15 %, de los encuestados dijo que su centro informaba rutinariamente a los pacientes sobre el uso de medicamentos de fórmula magistral, y el 22% de los médicos dijeron que nunca llamaron la atención (del paciente) sobre esto.

En el contexto español, tenemos el estudio realizado por Galindo et al. (2013), quienes utilizaron furosemida subcutánea (SCF) como tratamiento paliativo en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y terminal (DAHf) <sup>(33)</sup>. En su análisis de tipo observacional retrospectivo se propusieron determinar los efectos de la cantidad de dosis de SCF sobre la duración de la estancia hospitalaria y el tiempo hasta la mejoría de los síntomas en pacientes DAHF. Además, estos autores compararon sus resultados con una cohorte de pacientes tratados con furosemida intravenosa.

La mayoría de las familias de los pacientes tratados con SCF dijeron estar satisfechos o muy satisfechos con el procedimiento, y ninguno de ellos conocía la posibilidad de ser tratado en casa. Así, Galindo et al. (2013) determinaron que el SCF es un tratamiento paliativo de fórmula magistral factible para pacientes con DAHF que desean ser atendidos en su domicilio, evitando así hospitalizaciones innecesarias que empeorarían la comodidad del paciente y su familia.

No obstante, también matizaron que se necesitan más ensayos clínicos para establecer la eficacia y seguridad de SCF y permitir la aprobación de la vía de administración subcutánea para este fármaco. Los pacientes con DAHF tratados con SCF en esta cohorte eran en su mayoría mujeres de edad avanzada, pacientes polimedicados con alta discapacidad; por lo que no se descarta que otros medicamentos hayan servido como coadyuvantes en el tratamiento paliativo en sí mismo.

## Elaboración y calidad de las fórmulas magistrales

Los medicamentos magistrales pueden prepararse a partir de ingredientes que cumplen con los estándares de la farmacopea y de productos químicos sin estar bajo los requisitos oficiales para la preparación comercial de medicamentos <sup>(34)</sup>. La formulación magistral se fundamenta en la manipulación de uno o varios principios activos utilizando técnicas para elaborar medicamentos apropiados cuando no hay una forma comercial disponible<sup>(35)</sup>. La práctica consiste en mezclar, medir y fabricar formas farmacéuticas seguras y estéticamente atractivas que sean efectivas y cumplan con los estándares de calidad <sup>(34,35)</sup>.

La seguridad y eficacia de un producto farmacéutico depende de la potencia, pureza y calidad de los ingredientes que, a su vez, pueden verse afectados por la composición del fármaco. En los Estados Unidos, La Ley de compuestos farmacéuticos (parte de la Ley de modernización de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de 1997) establece límites para la preparación magistral legítima, con la intención de proteger a los pacientes de la preparación magistral innecesaria. Los problemas de control de calidad incluyen el uso de ingredientes de preparación aceptables y la prueba del producto final. El aseguramiento de la calidad requiere el uso de procedimientos operativos estándar y personal debidamente capacitado <sup>(35)</sup>.

Los procedimientos de preparación deben documentarse con suficiente detalle para garantizar que las preparaciones se puedan reproducir y se pueda rastrear la historia de cada ingrediente. Es el farmacéutico quien elabora de forma clara, fecha y firma los documentos. La documentación debe incluir al menos cuatro conjuntos de registros:

- 1) información relativa a fórmulas y preparados oficinales,
- 2) material de acondicionamiento, incluidos los registros de lotes, identificación del producto, proveedor,

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

- 3) registros de mantenimiento del equipo, incluida la verificación de básculas, refrigeradores y congeladores, y
- 4) un registro de las materias primas.

Además, se deben documentar los nombres de los técnicos de farmacia y del farmacéutico supervisor. Las universidades trabajan junto con la profesión farmacéutica en varias partes del mundo para elevar el nivel de preparación.

En el caso particular de España, la elaboración y el control de calidad de los formularios magistrales y preparados oficinales están legalmente sujetos a lo dispuesto en el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas para la correcta elaboración y control de calidad de estas sustancias<sup>(16)</sup>. Obviamente, se trata de una norma que se encuentra en la misma línea de rigor técnico y biosanitario que los medicamentos fabricados industrialmente, aunque legalmente el desarrollo de fórmulas magistrales y preparados oficinales no requiere autorización como fabricante de medicamentos, tal y como se indica en el artículo 1, punto 3, del Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por la que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación<sup>(36)</sup>.

No obstante, los fabricantes de principios activos utilizados como materias primas en la elaboración de medicamentos (incluidas las fórmulas magistrales y los preparados oficinales), cuya actividad consista en la fabricación o importación de un principio activo utilizado como materia prima, incluyendo los procesos de fraccionamiento, acondicionamiento y presentación previa a su incorporación en un medicamento, están sujetos a esta norma específica<sup>(36)</sup>.

Las posibilidades de suministro de materias primas son diversas: contactar con el productor o fabricante original, un intermediario comercial que no gestiona la materia prima, etc., aunque, para el caso concreto del desarrollo de fórmulas magistrales, la norma legal correspondiente que lo regula incluye en un lugar

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

destacado la posibilidad de adquirir estas sustancias de un centro autorizado, definido, hasta la fecha, según el Real Decreto 2259/1994, de 25 de noviembre<sup>(37)</sup>. Cabe señalar que las características diferenciales de la fórmula principal condicionan las posibilidades de suministro de materias primas. Basta con fijarse por ejemplo en el mencionado tamaño de la preparación de las fórmulas (que determina la cantidad a adquirir) o, pensando un poco, en la gran variedad de fórmulas que se pueden elaborar en una oficina o servicio de farmacia (que condiciona el número de diferentes materias primas a adquirir).

Son precisamente estas características tan diferenciadas las que generan la necesidad de aplicar a este tema una normativa sobre cumplimiento de buenas prácticas, tal y como establece el reciente Real Decreto 824/2010 de 25 de junio<sup>(36)</sup>.

Por consiguiente, el proceso de desarrollo y control de las propias fórmulas magistrales y los preparados oficinales no sólo considera las prácticas de farmacia y los servicios hospitalarios, sino que también incluye la fabricación, importación y/o almacenamiento de materias primas de interés para la formulación magistral incluyendo los principios activos farmacológicos y excipientes. Los cuales también están sujetos a regulaciones rigurosas, en línea con toda la Unión Europea y otros países desarrollados.

Por lo tanto, la formulación magistral se considera una práctica profesional y una actividad de producción de medicamentos absolutamente alineados con los medicamentos de fabricación industrial más innovadores.

## Uso de las fórmulas magistrales

### Preparación magistral de productos nasogástricos

Para la administración de medicamentos por sonda nasogástrica, se debe tener cuidado durante la administración ya que se perciben dificultades con la adsorción de los componentes en los tubos, la agregación de gránulos y el bloqueo de los tubos cuando los contenidos se administran como gránulos intactos en líquidos<sup>(38)</sup>.



## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

Es importante que las formas de dosificación sólidas sean adecuadas para la reformulación en líquidos para la administración al bajo pH del estómago.

Las tabletas con recubrimiento entérico o los gránulos de las cápsulas no deben triturarse ni reformularse en líquidos. Por ejemplo, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) normalmente se administran por vía oral en forma de cápsulas o comprimidos con cubierta entérica, pero a menudo se reformulan como suspensiones en un 8,4% <sup>(39)</sup>.

Se ha informado que la reformulación de omeprazol en una suspensión da como resultado una biodisponibilidad reducida y no inhibe adecuadamente la acidez gástrica <sup>(38)</sup>.

### Compuestos para pediatría

Los pacientes pediátricos muchas veces no tienen acceso a medicamentos modernos autorizados para su uso dado su grupo de edad. La gama de formulaciones orales disponibles para uso en pacientes pediátricos es limitada y puede diferir de un país a otro. Los beneficios financieros de los medicamentos para niños para la industria farmacéutica son limitados y existen preocupaciones sobre la toxicidad y las cuestiones éticas relacionadas con los ensayos clínicos en niños <sup>(40)</sup>.

La dosificación pediátrica magistral a menudo no es posible usando formas de dosificación para sólidos. El uso de la formulación magistral puede proporcionar formas de dosificación alternativas para facilitar el cumplimiento pediátrico y la exactitud de dosis. Si bien los niños no pueden considerarse adultos pequeños, los medicamentos magistrales pueden formularse para administrar dosis en volúmenes fáciles de medir y que sean apropiados para ellos.

La Agencia Europea de Medicamentos puso de manifiesto la necesidad de estudios pediátricos por parte de las compañías farmacéuticas, organizándose en 1997 un debate entre expertos donde se identificó la necesidad de fortalecer la legislación introduciendo un sistema de incentivos<sup>(41)</sup>.

### Compuestos en veterinaria

En el caso de la medicina destinada a animales, se sabe que entre las formulaciones más prescritas en medicina veterinaria están aquellas que tratan enfermedades del sistema nervioso central, siendo la cápsula la forma farmacéutica más solicitada <sup>(42,43)</sup>.

En el análisis llevado a cabo por García et al. (2019) se encontró que, entre los fármacos con actividad en el sistema nervioso central animal, el bromuro de potasio (KBr) fue el principio activo prescrito en mayor proporción (47% del total de formulaciones analizadas), con un 48% en cápsulas y un 52% en solución <sup>(21)</sup>. A este fármaco le sigue la gabapentina, que supuso el 12% del total de las fórmulas, con un 87,5% en forma de cápsula y un 12,5% en forma de suspensión.

En la categoría del sistema inmune, solo se prescribió azatioprina, que representa el 17% del total de formulaciones. Este principio activo se utilizó en mayor proporción en forma de cápsula (82%) que en forma de suspensión (18%) <sup>(43)</sup>. Entre los fármacos con acción cardiovascular, solo se ha prescrito atenolol. Representaba el 3% de las fórmulas y sólo se recetaba en forma de cápsulas.

Dentro de los tipos de medicamentos veterinarios en los que se han utilizados formulas magistrales podemos destacar los antibióticos. Corticosteroides y betabloqueantes, tal como analizaremos a continuación <sup>(21,44)</sup>:

- Antibióticos de formula magistral para uso veterinario:

Los antibióticos en fármacos magistrales particularmente utilizados para aplicación local (piel, oído, intraoral, etc.) son sulfato de neomicina (sulfas de neomicina), cloranfenicol (Chloranfenicol), clorhidrato de tetraciclina (Tetracyclini hydrochloridum), eritromicina (Erythromycinum), metronidazol (Metronidazolium), y sulfato de gentamicina (Gentamicini sulfas). Otros compuestos como la cloroxina (Cloroxinum) y la nitrofurantoína (Nitrofurantoinum) no se utilizan en medicina veterinaria <sup>(44)</sup>.

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

- Corticosteroides uso veterinario

A este grupo pertenecen la dexametasona previamente disponible, en forma alcohólica (Dexamethasonum) y éster (Dexamethasoni acetat), hidrocortisona, tanto en su forma alcohólica (Hydrocortisonum) como en éster (Hydrocortisoni acetat), prednisolona (Prednisolonum), prednisona (Prednisonum), dipropionato de betametasona (Betamethasoni dipropionat), acetónido de fluocinolona (Fluocinoloni acetonidum) y acetónido de triamcinolona (Triamcinoloni acetonidum) (28,45).

Estos medicamentos pueden ser incorporados en preparaciones tópicas para uso externo (soluciones, ungüentos, cremas, pastas), algunos de ellos pueden ser utilizados para la composición de pastas mucoadhesivas para uso en la cavidad bucal. La pasta tiene un efecto adhesivo durante algún tiempo sobre la mucosa oral húmeda (44).

- Betabloqueantes y bloqueadores de los canales de calcio

El clorhidrato de propranolol (Propranololi hydrochloridum) y el clorhidrato de sotalol (Sotaloli hydrochloridum) son betabloqueantes no selectivos sin actividad simpaticomimética intrínseca (ISA) recientemente disponibles para la composición que se puede incorporar en preparaciones orales (soluciones acuosas, cápsulas, hidrogeles orales) y tópico (hidrogeles dérmicos)). El clorhidrato de verapamilo (Verapamili hydrochloridum) y la nifedipina (Nifedipinum) también son bloqueadores de los canales de calcio recientemente disponibles para el uso veterinario (21).

## Ejemplo tipo de fórmula magistral

Para la ejemplificación de la fabricación y presentación de un medicamento magistral, hemos elegido la CEFUROXIMA 50mg/ml, el cual es un colirio que se utiliza en la rama oftalmológica; método propuesto y elaborado por Corral (2013) (45)

De acuerdo con el RD175/2001, la preparación y presentación de la CEFUROXIMA 50mg/ml implica primeramente la fase de Identificación, luego el método de preparación, aspecto (control de calidad), estabilidad física y química, información para el paciente, efecto adversos y método de almacenamiento, entre otras. Esto es:

- **Nombre, composición y forma farmacéutica:**
  - Cefuroxima 500 mg Tampón fosfatos pH=6,0-6,2. con 10 ml de solución tampón de citrato para pH=5,0 a 5,5
- **Método de preparación**
  - Pesar y medir los componentes de la fórmula
  - Preparar una solución de fosfatos tampón de pH = 6,0.
  - Disolver la cefuroxima en el tampón de fosfato estéril.
  - Comprobar el pH.
  - También se puede preparar un tratamiento tampón de citrato con pH = 5,5 en caso de patologías intolerantes a fosfatos como en algunas úlceras corneales.
  - Si el tampón de fosfato utilizado no es estéril, filtrar la solución esterilizando un filtro de 0,22  $\mu\text{m}$  directamente en el vial de colirios estériles o en un vial estéril etiquetado como preparación intermedia tampón fosfatos pH = 6,0 y desde el vial con jeringa estéril se toma la cantidad necesaria de tampón.
  - Acondicionamiento. Colocar el obturador y cerrar el recipiente
  - Etiquetado.

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

- Acondicionamiento secundario.

- **Aspecto. Control de calidad.**

Se trata de una solución transparente, sin coloración notable. Verificación del pH de la solución 6,0 a 6,2

- **Material de acondicionamiento**

- Primario: Frasco gotero para colirios
- Secundario: Caja de cartón con instrucciones

- **Condiciones de almacenamiento**

- En la nevera entre 2 °C y 8 °C

- **Control de calidad**

- Sin partículas, aspecto de la solución y control de pH

- **Estabilidad química**

- En las pruebas de espectroscopia UV/VIS, la estabilización de los colirios almacenados en el frigorífico entre 2°C y 8°C es de treinta días.
- A temperatura ambiente encontramos una pérdida del 10% en 15 días a una temperatura de 25°C. En ambos casos congelados durante un período de tiempo a -20°C, no se observó una pérdida superior al 2% en promedio entre las muestras.

- **Estabilidad física:**

- No hay cambio de color después de 30 días de refrigeración. No hay aparición de precipitados o cristalización en este momento.

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

- **Información para el paciente**
  - Este medicamento ha sido preparado especialmente para usted con receta de tu oftalmólogo para tratar la patología que padece, por lo que es USO INDICADO por tu médico y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas.
  
- **Reacciones adversas**
  - Reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones alérgicas.
  
- **Precauciones**
  - Si es alérgico a las penicilinas, tenga cuidado en el uso de este medicamento y detenga su aplicación en caso de manifestación de intolerancia poniéndose en contacto inmediatamente con el médico para evaluar la reacción y, si es necesario, cambiar el tratamiento.
  
- **Modo de almacenamiento**
  - Cerrado herméticamente, en posición vertical y entre 2°C y 8°C. Tenga en cuenta que una vez abierto, su uso no debe extenderse más allá de 4 semanas.

## **Conclusiones**

La formulación magistral parece ser hoy más relevante que nunca. Las investigaciones aquí analizadas muestran que existen amplias variaciones en los estándares y políticas con respecto a las preparaciones farmacéuticas en toda Europa, situación que se ve especialmente marcada si lo comparamos con EEUU. Se resalta la importancia de que las prácticas farmacéuticas de preparación magistral deben apegarse estrictamente a la legislación europea (y española) actual; de esta forma podemos evitar causar un daño real al paciente y su acceso a un medicamento individual.

Al respecto, se hace especial hincapié en que debería haber suficiente espacio para la preparación de medicamentos en las farmacias para satisfacer las necesidades individuales de los pacientes, siempre que no exista un medicamento autorizado o no esté disponible en el mercado. Los preparados farmacéuticos deben poder satisfacer todas las necesidades especiales de los pacientes, incluidas las necesidades de los pacientes pertenecientes a una farmacia que ha contratado el preparado farmacéutico con una farmacia especializada. Sin embargo, esta subcontratación es en interés del paciente sólo a condición de que la farmacia especializada en la preparación cumpla con todos los elementos de seguridad, preparación y garantía de calidad que se recogen en las resoluciones europeas, las leyes españolas o en los informes de la FDA según sea el caso

El presente estudio tiene sus limitaciones. Aunque se hizo un esfuerzo por revisar fuentes menos tradicionales, incluidos resúmenes de congresos y alertas de la FDA, la presente investigación no está libre de sesgo de publicación y es posible que se hayan excluido errores de composición no asociados con eventos adversos o con un número muy pequeño de pacientes afectados.

## Bibliografía

1. Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine: Progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 7 de septiembre de 2011 [citado 14 de julio de 2022];12:217-44. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-genom-082410-101446>
2. Jakka S, Rossbach M. perspective on personalized medicine [Internet]. Vol. 95, *Genetics Research*. Springer Netherlands; 2013 [citado 14 de julio de 2022]. p. 51. Disponible en: <https://thehugojournal.springeropen.com/articles/10.1186/1877-6566-7-1>
3. Whitcomb DC. What is personalized medicine and what should it replace? [Internet]. Vol. 9, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2012 [citado 14 de julio de 2022]. p. 418-24. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2012.100>
4. Dooms M, Carvalho M. Compounded medication for patients with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2018 [citado 14 de julio de 2022];13(1). Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0741-y>
5. Vanhoorne V, Peeters E, Van Tongelen I, Boussery K, Wynendaele E, De Spiegeleer B, et al. Pharmaceutical compounding of orphan active ingredients in Belgium: How community and hospital pharmacists can address the needs of patients with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 [citado 14 de julio de 2022];14(1). Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-019-1154-x>
6. Schilsky RL. Personalized medicine in oncology: The future is now [Internet]. Vol. 9, *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group; 2010 [citado 14 de julio de 2022]. p. 363-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrd3181>



## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

7. Minghetti P, Pantano D, Gennari CGM, Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe. *Health Policy (New York)* [Internet]. 2014 [citado 14 de julio de 2022];117(3):328-33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851014001754>
8. Scheepers HPA, Langedijk J, Neerup Handlos V, Walser S, Schutjens MH, Neef C. Legislation on the preparation of medicinal products in European pharmacies and the Council of Europe Resolution. *Eur J Hosp Pharm* [Internet]. 2017 [citado 14 de julio de 2022];24(4):224-9. Disponible en: <https://ejhp.bmj.com/content/24/4/224.short>
9. Jefatura del Estado. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boe* [Internet]. 2013 [citado 2 de agosto de 2022];178:1-93. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-13554>
10. Timko RJ, Crooker PEM. Pharmaceutical compounding or pharmaceutical manufacturing? A regulatory perspective. *Int J Pharm Compd* [Internet]. 2014 [citado 14 de julio de 2022];18(2):101-11. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/24881112>
11. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/human-drug-compounding> Sellers S, Utian WH. Pharmacy compounding primer for physicians: Prescriber beware [Internet]. Vol. 72, *Drugs*. 2012 [citado 14 de julio de 2022]. p. 2043-50. Disponible en: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.774.7037&rep=rep1&type=pdf>
12. Van Der Schors T, Amann S, Makridaki D, Kohl S. Pharmacy preparations and compounding. *Eur J Hosp Pharm*. 1 de julio de 2021;28(4):190-2.
13. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

- de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Of del Estado [Internet]. 2015 [citado 2 de agosto de 2022];1-95. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>
14. BOE-A-2009-12002. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. [Internet]. 2009 [citado 2 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002>
  15. AEMPS. Investigación preclínica de medicamentos de uso humano - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2022 [citado 2 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/legislacion\\_espana\\_medicamentosusohumano/farmacopea/](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/legislacion_espana_medicamentosusohumano/farmacopea/)
  16. 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. Texto consolidado. Boe-a-2001-5185 [Internet]. 2003 [citado 2 de agosto de 2022];1-16. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2001-5185>
  17. TECH España University. Normativa actual en formulación magistral [Internet]. 2022 [citado 2 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.techtute.com/farmacia/blog/normativa-actual-formulacion-magistral>
  18. Gargiulo DA, Chemal C, Joda L, Lee YJ, Pilkington M, Haywood A, et al. Extemporaneous compounding in veterinary practice: A New Zealand perspective. N Z Vet J [Internet]. 2013 [citado 8 de agosto de 2022];61(6):311-5. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00480169.2013.773853>

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

19. Robot C, Budde J. Potency and stability of compounded cyclophosphamide: a pilot study. *Vet Comp Oncol*. 1 de septiembre de 2017;15(3):706-9.
20. Karara AH, Hines R, Demir Z, Nnorom B, Horsey R, Twigg G. Evaluation of the Most Frequently Prescribed Extemporaneously Compounded Veterinary Medications at a Large Independent Community Pharmacy. *Int J Pharm Compd* [Internet]. 2016 [citado 8 de agosto de 2022];20(6):461-7. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28339384>
21. Sklenáfi Z, Horááková K, Bakhouché H. Active pharmaceutical ingredients available as substances for extemporaneous preparation in veterinary medicine in the Czech Republic. *Ces a Slov Farm* [Internet]. 2014 [citado 8 de agosto de 2022];63(2):71-4. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/24870551>
22. Ministerio de la Presidencia. Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios. [Internet]. BOE-A-1995-5653. 1995 [citado 8 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1995-5653>
23. Ministerio de la Presidencia. Real Decreto 1132/2010, de 10 de septiembre, por el que se modifica el Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios. [Internet]. BOE-A-2010-14657. 2010 [citado 8 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2010-14657](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2010-14657)
24. Morash M, Mitchell H, Beltran H, Elemento O, Pathak J. The role of next-generation sequencing in precision medicine: A review of outcomes in oncology. *J Pers Med* [Internet]. 2018 [citado 2 de agosto de 2022];8(3). Disponible en: <https://www.mdpi.com/340588>
25. García-López I, Cuervas-Mons Vendrell M, Martín Romero I, de Noriega I, Benedí González J, Martino-Alba R. Off-Label and Unlicensed Drugs in Pediatric Palliative Care: A Prospective Observational Study. *J Pain*

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

- Symptom Manage [Internet]. 2020 [citado 2 de agosto de 2022];60(5):923-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392420305297>
26. Culshaw J, Kendall D, Wilcock A. Off-label prescribing in palliative care: A survey of independent prescribers. Palliat Med [Internet]. abril de 2013 [citado 2 de agosto de 2022];27(4):314-9. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.862.5912&rep=rep1&type=pdf>
27. Sosnik A, Chiappetta DA, Carcaboso ÁM. Drug delivery systems in HIV pharmacotherapy: What has been done and the challenges standing ahead [Internet]. Vol. 138, Journal of Controlled Release. 2009 [citado 2 de agosto de 2022]. p. 2-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365909003010>
28. Nunn C. It's not just about pain: Symptom management in palliative care. Nurse Prescr. 2 de julio de 2014;12(7):338-44.
29. Psaty BM, Ray W. FDA guidance on off-label promotion and the state of the literature from sponsors [Internet]. Vol. 299, JAMA - Journal of the American Medical Association. 2008 [citado 2 de agosto de 2022]. p. 1949-51. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/181788>
30. Kesselheim AS, Mello MM, Avorn J. FDA regulation of off-label drug promotion under attack. Vol. 309, JAMA - Journal of the American Medical Association. 2013. p. 445-6.
31. Atkinson C V., Kirkham SR. Unlicensed uses for medication in a palliative care unit. Palliat Med. 1999;13(2):145-52.
32. Masman AD, van Dijk M, Tibboel D, Baar FPM, Mathôt RAA. Medication use during end-of-life care in a palliative care centre. Int J Clin Pharm [Internet]. 2015 [citado 2 de agosto de 2022];37(5):767-75. Disponible en:

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-015-0094-3>

33. Galindo J, Romero J, Castillo JR amó., Aguilera C, Bernabeu M, Ollero M. Subcutaneous furosemide as palliative treatment in patients with advanced and terminal-phase heart failure [Internet]. Vol. 3, BMJ supportive & palliative care. British Medical Journal Publishing Group; 2013 [citado 8 de agosto de 2022]. p. 7-9. Disponible en: <https://spcare.bmj.com/content/3/1/7>
34. Riley R. The Regulation of Pharmaceutical Compounding and the Determination of Need: Balancing Access and Autonomy with Patient Safety. 2004 [citado 2 de agosto de 2022];1-51. Disponible en: <https://dash.harvard.edu/handle/1/8852177>
35. Timko RJ, Crooker PEM. Pharmaceutical compounding or pharmaceutical manufacturing? A regulatory perspective. Int J Pharm Compd [Internet]. 2014 [citado 2 de agosto de 2022];18(2):101-11. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/24881112>
36. Ministerio de la Presidencia. Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación. (Texto consolidado) [Internet]. Boletín Oficial del Estado (BOE). 2010 [citado 8 de agosto de 2022]. p. 39. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2010-10827>
37. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real decreto 2259/1994, de 25 de noviembre, por el que se regulan los almacenes farmaceuticos y la distribucion al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmaceuticos [Internet]. 1995 [citado 8 de agosto de 2022] p. 1-14. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1995-1049>
38. Polara M, Patel D, Chauhan M, Sanghavi S, Patel M, Patel J. Delayed release formulations of proton pump inhibitors-similarities and differences - A review [Internet]. Vol. 5, Research Journal of Pharmacy and Technology.

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

- 2012 [citado 2 de agosto de 2022]. p. 462-5. Disponible en: [https://rjptonline.org/HTML\\_Papers/Research\\_Journal\\_of\\_Pharmacy\\_and\\_Technology\\_\\_PID\\_\\_2012-5-4-12.html](https://rjptonline.org/HTML_Papers/Research_Journal_of_Pharmacy_and_Technology__PID__2012-5-4-12.html)
39. Barletta JF, Lat I, Micek ST, Cohen H, Olsen KM, Haas CE. Off-label use of gastrointestinal medications in the intensive care unit. Vol. 30, Journal of Intensive Care Medicine. SAGE Publications Inc.; 2015. p. 217-25.
40. Kimland E, TherapeuTiCs VO-C pharmaCology &, 2012 undefined. Off-Label Drug Use in Pediatric Patients. academia.edu [Internet]. mayo de 2012 [citado 2 de agosto de 2022];91(5):796-801. Disponible en: [https://www.academia.edu/download/48968617/Off-Label\\_Drug\\_Use\\_in\\_Pediatric\\_Patients20160919-7626-79oo1w.pdf](https://www.academia.edu/download/48968617/Off-Label_Drug_Use_in_Pediatric_Patients20160919-7626-79oo1w.pdf)
41. Greeshma G, Balamuralidhara V. Drug development for pediatric populations: A regulatory perspective. Drug Invent Today [Internet]. 2020 [citado 2 de agosto de 2022];14(3):159-63. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/2/4/364>
42. Moghimi HR. Veterinary pharmacy, a dismissed necessity [Internet]. Vol. 8, Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2009 [citado 8 de agosto de 2022]. p. 227-9. Disponible en: [http://www.ijpr.ir/?\\_action=articleInfo&article=815](http://www.ijpr.ir/?_action=articleInfo&article=815)
43. García V, Díez R, Sahagún A. Study of master formulas for animal use in a pharmacy. fulltext.scholarena.co [Internet]. 2019 [citado 8 de agosto de 2022]; Disponible en: <http://fulltext.scholarena.co/Study-of-Master-Formulas-for-Animal-Use-in-a-Pharmacy.php>
44. Flores Serrano D, Abarca Piedrafita E. La formulación de medicamentos individualizados en veterinaria: aspectos legales relevantes. Clínica Vet pequeños Anim Rev Of AVEPA, Asoc Vet Española Espec en Pequeños Anim [Internet]. 2017 [citado 8 de agosto de 2022];37(1):7-14. Disponible en: <http://www.clinvetpeqanim.com/img/pdf/1731503222.pdf>

## Actualización y revisión de normativas en formulación magistral de uso humano y veterinario en Europa

45. Corral A. Guía para la formulación magistral de medicamentos estériles en la oficina de farmacia. Revisión y actualización del estado de la técnica en preparados oftálmicos. KasUnibeCh [Internet]. 2013 [citado 8 de agosto de 2022];355. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/22401/1/T34666.pdf>

