

Uso y optimización de una metodología para la priorización de la validación de métodos analíticos basada en la evaluación de riesgos en Servicios de Farmacia Hospitalaria

LLUÍS PASCUAL-MASIÁ, MARÍA ISABEL CALVO MARTÍNEZ, FERNANDO MARTÍNEZ-GALÁN

Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas, Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra.

Fecha de recepción: 29/03/2023 - Fecha de aceptación: 25/04/2023

FIRST ONLINE

RESUMEN

Objetivo: Poner en práctica y optimizar una metodología para evaluar los riesgos implicados en la elaboración de medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria con el fin de priorizar la validación de métodos analíticos de control de calidad.

Método: Se han diseñado dos métodos para el cálculo del Número de Prioridad de Riesgo. Para el análisis y comparación entre ambos, se seleccionaron 3 parámetros a evaluar en cada medicamento: vía de administración, frecuencia de dispensación y complejidad del proceso de elaboración. A cada uno se asignó 4 niveles de gravedad, siendo 1 el más bajo y 4 el más alto. Se modificaron los criterios para la asignación de la gravedad en cada parámetro evaluado en el Método 2 con respecto al Método 1. Ambos métodos se han ensayado sobre 65 fórmulas.

Resultados: El Método 1 segrega las formulaciones en 8 grupos según su Número de Prioridad de Riesgo. El Método 2 las separa en 14 grupos de 16 posibles. La frecuencia, en el Método 1 agrupa el 92,31% de las fórmulas en el primer nivel; la complejidad acumula el 86,15% en los niveles 2 y 4. Mientras el Método 2 separa el 25% de fórmulas en cada nivel según frecuencia, al segregar por cuartiles. La complejidad, al diferenciar las fórmulas asépticas con esterilización final de las elaboradas mediante llenado aséptico, separa las formulaciones en grupos más homogéneos.

Conclusiones: El Método 2 es capaz de priorizar de forma más eficaz la validación de los métodos analíticos de las fórmulas analizadas, mejorando la consecución del objetivo propuesto.

Palabras clave: **Evaluación de riesgos, Farmacia Hospitalaria, Elaboración, Control de calidad, Garantía de calidad.**

Implementation and optimisation of a tool for the prioritisation of analytical method validation based in risk management in Hospital Pharmacies.

SUMMARY:

Aim: To implement and optimise a methodology to evaluate the risks involved in the compounding of drug products in Hospital Pharmacy Services with the objective of prioritise the validation of analytical methods for quality control.

Method: Two different methods were designed to assess the Risk Priority Number. For their analysis and comparison, 3 parameters were evaluated in each drug product: administration route, dispensing rate and compounding

process complexity. To each parameter 4 levels of severity were allotted, being 1 the lowest and 4 the highest. The criteria to assign the level of severity for each parameter differ in both methods used. 65 drug products were evaluated with each method.

Results: The use of *Método 1* segregates drug products in 8 groups as per the Risk Priority Number, whilst *Método 2* separates them in 14 groups out of the 16 feasible ones. Dispensing rate in *Método 1* lumps together in the first level

92,31% of the drug products; complexity, by its side, clusters 86,15% in levels 2 and 4. On the other hand, *Método 2* divides drug products in groups of 25% per severity level according to dispensing rate, since they are distributed in quartiles. Complexity, since it separates aseptic drug products exposed to final sterilisation from the ones compounded by aseptic processing, sets products apart in a more homogeneous groups. **Conclusions:** *Método 2* is capable to prioritise in a more effective way the validation of analytical methods for quality control of analysed drug products; with a slightly higher convolution, it accomplishes the aim of these methods to a larger extent.

Keywords: **Risk assessment, Hospital Pharmacy Service, Drug compounding, Quality control, Quality assurance**

✉ Lluís Pascual Masía · c/ Irunlarrea n°1, C.P.: 31008, Pamplona, Navarra, España

✉ Email: lpascualm@unav.es

INTRODUCCIÓN

El suministro de medicamentos a Hospitales es crítico para la Salud Pública¹, y acontecimientos recientes han evidenciado la necesidad de herramientas que permitan mantener el servicio². La elaboración, en la Farmacia Hospitalaria (SFH), de fórmulas magistrales, en respuesta a una prescripción médica, y preparados oficinales, tipificados en formularios, es una de dichas herramientas que, con cierto nivel de riesgo, es una buena alternativa para mantener el suministro, especialmente en situaciones de desabastecimiento³⁻⁶.

En España, la actividad elaboradora está contemplada en el RD175/2001⁷. Sin embargo, la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Centros de Salud publicada por el Esquema de Cooperación para la Inspección Farmacéutica (PIC/S) va un poco más lejos contemplando la elaboración de productos para stock, que se mantienen en el almacén del SFH hasta su dispensación a los servicios médicos⁸. En este contexto, la guía incide en la importancia de su control de calidad, físico-químico y microbiológico, para evitar cualquier efecto negativo a raíz de un fallo en la elaboración.

Aunque esta guía no explicita la necesidad de validar los métodos para el control de calidad, la validación es necesaria para asegurar la capacidad de éstos para controlar la calidad de las formulaciones⁹. Puesto que la prioridad de un SFH elaborador es proporcionar un servicio rápido, efectivo y seguro a los pacientes, los esfuerzos que se pueden dedicar a la validación de métodos de control de calidad son limitados. Recientemente, este grupo de investigación ha publicado un método teórico para establecer prioridades de validación de métodos de control de calidad¹⁰. Siguiendo esta línea, los objetivos de este trabajo son: a) poner a prueba el método teórico descrito con 65 formulaciones y, b) optimizar dicho método para que resulte de mayor utilidad a los SFH.

MÉTODOS

En este trabajo se han analizado 65 formulaciones elaboradas en la sección de Farmacotecnia de la Clínica Universidad de Navarra. De éstas, 22 son parenterales de pequeño volumen; 7 son colirios, 10 son semisólidos tópicos; 14 líquidos tópicos; 7 soluciones orales; y 5 son formas sólidas orales.

En la Tabla 1 se muestran las particularidades del Método 1 (M1) y las modificaciones realizadas para dar lugar al Método 2 (M2). En ambos métodos, se evalúan 3 parámetros diferentes en cada fórmula elaborada: *vía de administración* (VA), *frecuencia de dispensación* (F) y *complejidad del proceso de elaboración* (C); asignándose 4 niveles de gravedad a cada uno. Cada nivel de gravedad de estos parámetros tiene una gradación del 1 al 4, siendo el de mayor peligro el 4 y el menor el 1. Los grados obtenidos para cada uno de los parámetros se multiplican obteniendo un Número de Prioridad de Riesgo (NPR) (Ecuación 1).

$$NPR = VA \cdot F \cdot C$$

Ecuación. 1. Cálculo del Número de Prioridad de Riesgo

Este cálculo tiene hasta 64 combinaciones posibles que dan como resultado 16 niveles de prioridad diferentes.

La vía de administración (VA): influye en la inmediatez con la que el paciente sufriría el daño y en el tiempo de reacción tras la administración. Representa el impacto que un defecto de calidad podría tener sobre el paciente si el medicamento le fuese administrado. Este parámetro es igual en ambos métodos. Los cuatro niveles son 1) tópico/piel sana; 2) tópico/piel no sana o pre-quirúrgica; 3) oral; y 4) inyectable.

Tabla 1. Parámetros, niveles de severidad y grados asignados en ambos métodos

	Método 1	Método 2	Valor asignado
Vía de administración (VA)	Tópico/piel sana	Tópico/piel sana	1
	Piel no sana o pre-quirúrgica	Piel no sana o pre-quirúrgica	2
	Oral	Oral	3
	Inyectable	Inyectable	4
Frecuencia de dispensación (F)	<750 unidades/mes	<9 unidades/mes	1
	751-1500 unidades/mes	9-33 unidades/mes	2
	1501-3000 unidades/mes	34-176 unidades/mes	3
	>3000 unidades/mes	>176 unidades/mes	4
Complejidad del proceso (C)	Mezcla de líquidos miscibles	Mezcla de líquidos miscibles	1
	Disolución de sólidos / Emulsiones	Disolución de sólidos / Semisólidos	2
	Formas sólidas	Formas sólidas / Formas con esterilización final	3
	Formas estériles	Formas con llenado aséptico	4

La *frecuencia de dispensación* (F) en unidades por mes (ud/mes): un fallo en un medicamento del que se dispensen más unidades por mes llega, con mayor probabilidad, a más pacientes que uno que se dispense en reducidas ocasiones. Considera la posibilidad, por frecuencia, de que un medicamento defectuoso sea administrado a un paciente, independientemente de la gravedad del defecto y sus posibles consecuencias. Para asignar la F de M1 se ordenan las unidades dispensadas por mes de todos los productos en orden creciente y se escogen los límites de cada nivel de gravedad atendiendo a las frecuencias absolutas, es decir, sin prestar atención a su significancia estadística; no se presta atención a la desviación entre las frecuencias más altas y las más bajas. Para M2, sin embargo, se hace un pretratamiento de los datos a analizar para calcular los cuartiles de las frecuencias y se emplean éstos como límites de cada nivel.

La *complejidad del proceso de elaboración* (C): una mayor complejidad del proceso de elaboración aumenta la posibilidad de que se produzca un error que genere un fallo de calidad. Expresa la posibilidad de que acontezca un fallo de calidad durante la elaboración del producto. Este parámetro también presenta diferencias en ambos métodos porque se tiene en cuenta la forma farmacéutica de cada preparado. En M1, todas las fórmulas estériles están en el nivel 4 de gravedad; pero en M2 se diferencia entre los medicamentos expuestos a una esterilización final en envase cerrado (nivel 3) y las elaboradas mediante un procedimiento de llenado aséptico (sin esterilización final en envase cerrado), lo que implica mayor riesgo de contaminación, se mantienen en el nivel de gravedad 4. A pesar de que sólidos y estériles expuestos a esterilización final en envase cerrado son formas farmacéuticas totalmente diferentes, el nivel de complejidad se considera similar.

RESULTADOS

La aplicación de M1 a los medicamentos elaborados en la Unidad de Farmacotecnia segrega las formulaciones en 7 grupos según el NPR obtenido para cada uno de ellos: 2, 4, 6, 8, 9, 12 y 16 (Tabla 2). Además del reducido número de grupos que se obtienen, el 33,85% de las formulaciones quedan dentro del primer grupo de mayor prioridad (NPR = 16).

Al estudiar de forma separada los datos empleados, se observa, en primer lugar, que en la frecuencia de dispensación de las 65 fórmulas analizadas, 60 (un 92,31%) están en el primer nivel de gravedad, quedando 5 fórmulas distribuidas en los otros 3 niveles. Por lo que refiere a la complejidad del proceso de elaboración, el nivel 2 y 4 de gravedad contienen, en conjunto, el 86,15% de las fórmulas evaluadas. En cuanto a la vía de administración, es un parámetro capaz de separar los medicamentos analizados en los cuatro niveles con el 18,46%, el 29,23%, el 18,46% y el 33,85% de ellos en cada nivel.

En M2, los resultados obtenidos tras el análisis de las fórmulas dieron lugar a 14 grupos, de los 16 posibles, con valores de NPR de 2, 4, 6, 8, 9, 12, 16, 18, 24, 27, 32, 36, 48 y 64 (Tabla 3). En los 3 grupos de mayor prioridad se encontraron 1, 3 y 5 fórmulas, respectivamente.

La gradación de la frecuencia de dispensación por cuartiles dio lugar a que en cada uno de los 4 niveles se en-

Tabla 2. Cálculo del Número de Prioridad de Riesgo con el Método 1

	F	VA	C	NPR
Inyectables (n=22)	1	4	4	16
Solución tópica prequirúrgica (n=1)	3	2	2	12
Sólidos orales (n=5)	1	3	3	9
Semisólido tópico (n=1)	2	2	2	8
Mezcla de líquidos tópica prequirúrgica (n=2)	4	2	1	8
Semisólido piel no sana (n=1)	1	2	4	8
Solución oral (n=7)	1	3	2	6
(n=1)	3	1	2	6
Colirios (n=7)	1	1	4	4
Semisólidos y soluciones piel prequirúrgica (n=12)	1	2	2	4
Mezcla de líquidos piel no sana (n=2)	1	2	1	2
Semisólidos piel sana (n=4)	1	1	2	2

cuentren, aproximadamente, el 25% de las fórmulas, generando una segmentación de las fórmulas más uniforme. La complejidad del proceso de elaboración, en M2, distribuye las fórmulas estériles en los niveles de gravedad 3 y 4. De este modo, aunque el nivel 2 sigue conteniendo un elevado porcentaje de las fórmulas, el 40,00%, los niveles 3 y 4 separan grupos del 29,23% y 24,62%, respectivamente.

DISCUSIÓN

Idealmente, este tipo de análisis deben iniciarse en las primeras etapas del diseño de fórmulas y mantenerse a lo largo de su ciclo de vida¹¹. Sin embargo, estos métodos están ideados para su uso por elaboradores ya establecidos que pretenden incrementar los niveles de calidad de su actividad mediante la validación de sus métodos de control de calidad. Además, ambos métodos requieren un elevado conocimiento de las fórmulas, así como un control de la unidades dispensadas para la asignación de niveles de gravedad a F, que puede proporcionar una información más completa cuanto más prolongado en el tiempo sea dicho control.

Dado que un fallo en la calidad puede tener efectos negativos directos en los pacientes, estos métodos son herramientas para la toma de decisiones basada en riesgos¹² partiendo de una modificación del análisis de modos de fallo definido por AENOR¹³.

Los dos métodos empleados son más simples que otras herramientas, como la que propone la *Joint Commission* en que los parámetros que se evalúan son severidad, ocurrencia y detección de los riesgos, asignados 10 niveles de gravedad en lugar de 4. Los parámetros evaluados en cada formulación, en M1 y M2, (vía de administración, frecuencia de dispensación y complejidad del proceso) también son una modificación de los que, generalmente, se emplean para el cálculo del NPR^{14,15}. Esto se debe a que en esta evaluación, el foco del riesgo a evaluar recae, directamente, sobre el daño que puede sufrir el paciente. Por el contrario, los métodos empleados en este trabajo prestan más atención al proceso de elaboración y a las características galénicas de cada fórmula.

La evaluación de la vía de administración, igual en ambos métodos, es capaz de segregar los medicamentos de forma representativa. Además, es un parámetro relativamente limitado debido a que las instalaciones y capacidades de un SFH no permiten la elaboración de fórmulas complejas como aerosoles. Este parámetro, por tanto, se demuestra eficaz en la segregación de las fórmulas.

Respecto a la frecuencia de dispensación, la actividad elaboradora implica una gran dispersión; tanto es así que, en el caso de las fórmulas analizadas, la media aritmética de unidades dispensadas por mes de las 65 fórmulas fue de 279 y su desviación estándar 746,20, lo que indica una elevada dispersión en las frecuencias de dispensación. Los resultados obtenidos corroboran esto, pues el análisis mediante M1 agrupa más del 90% de las fórmulas en el primer nivel de gravedad. Por eso, a pesar de que el tratamiento estadístico para separar por cuartiles puede enmascarar tendencias, e implica una mayor complejidad en el uso de M2, se demuestra necesario para que este parámetro presente valor en cuanto a la determinación del NPR.

En cuanto a la complejidad de proceso de elaboración, cabe destacar que, aunque un defecto relacionado con la esterilidad de un medicamento implique el mismo grado de riesgo para el paciente, no es lo mismo la ejecución de una esterilización final que la necesidad de realizar una elaboración por llenado aséptico. Por este motivo, M2, además de ser más efectivo a la hora de segregar las fórmulas por la complejidad de su elaboración, también refleja mejor los procesos elaboradores, considerando sus riesgos concretos.

En las tablas 2 y 3 se puede ver claramente que, mientras M1 acumula los 22 parenterales de pequeño volumen en el grupo de mayor prioridad (NPR=16), M2 es capaz de separarlos en 7 grupos de prioridad diferentes (NPR= 64, 48, 36, 32, 24, 16, 12). Además, usando el M2, a pesar de que la mayoría de los inyectables ocupan los grupos más prioritarios, hay fórmulas con NPR altos dada su frecuencia de administración y su complejidad.

Además de los 3 parámetros numéricos para calcular el NPR, se emplean 2 parámetros cualitativos para escoger entre fórmulas con el mismo nivel de prioridad:

Si los medicamentos se controlan mediante técnicas diferentes, podrán realizarse validaciones de forma simultánea. De este modo, no es necesaria la priorización entre productos con el mismo NPR.

Si se emplease la misma técnica analítica esto no permitiría la validación simultánea de métodos para medicamentos con el mismo NPR. Entonces se priorizará la

Tabla 3. Cálculo del Número de Prioridad de Riesgo con el Método 2

	F	VA		NPR
Inyectable (n=1)	4	4	4	64
Inyectable (n=1)	3	4	4	48
Inyectable (n=2)	4	4	3	48
Inyectables (n=5)	3	4	3	36
Inyectable (n=3)	2	4	4	32
Sólidos orales (n=3)	3	3	3	27
Inyectables (n=3)	2	4	3	24
Solución oral (n=1)	4	3	2	24
Semisólido tópico piel no sana (n=1)	3	2	4	24
Comprimidos (n=1)	2	3	3	18
Inyectables (n=3)	1	4	4	16
Semisólidos y soluciones piel prequirúrgica (n=6)	4	2	2	16
Inyectable (n=4)	1	4	3	12
Colirio (n=1)	3	1	4	12
Soluciones y semisólidos piel prequirúrgica y solución oral (n=5)	3	2	2	12
Solución oral (n=3)	2	3	2	12
Comprimidos (n=1)	1	3	3	9
Colirios (n=2)	2	1	4	8
Mezcla de líquidos piel prequirúrgica (n=3)	4	2	1	8
Solución piel prequirúrgica (n=1)	2	2	2	8
Semisólidos piel sana (n=3)	4	1	2	8
Mezcla de líquidos piel prequirúrgica (n=1)	3	2	1	6
Solución oral (n=3)	1	3	2	6
Colirios (n=4)	1	1	4	4
Soluciones piel prequirúrgica (n=2)	1	2	2	4
Semisólido piel sana (n=1)	2	1	2	4
Semisólido piel sana (n=1)	1	1	2	2

validación del método para el control de calidad del medicamento que antes se vaya a elaborar. Así se conseguirá aumentar los niveles de calidad del servicio que se va a dar con mayor premura.

CONCLUSIONES

En definitiva, M1 se presenta como un método más sencillo que los recomendados por instituciones como la *Joint Commission*, pero no consigue segregar los medicamentos analizados de una forma que permita la priorización de métodos de control de calidad a validar. Las modificaciones aplicadas hacen que M2 tenga mayor capacidad de separar las diferentes fórmulas consigue que el NPR permita una priorización más optimizada. Así, aunque éste sea ligeramente más complejo que el M1, se considera que su uso facilita el cumplimiento de los objetivos propuestos.

La presente Tesis Doctoral está enmarcada en el proyecto de investigación financiado por Laboratorios CINFA S.A. y titulado "Adaptación del trabajo en la Planta Piloto del Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas de la Universidad de Navarra a las recomendaciones de la Pharmaceutical Inspection Convention". Fecha de finalización: 31/08/2024.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abu Zwaide T, Pham C, Beaugregard Y. Optimization of Inventory Management to Prevent Drug Shortages in the Hospital Supply Chain. *Appl Sci*. enero de 2021;11(6):2726.
2. Moosavi J, Fathollahi-Fard AM, Dulebenets MA. Supply chain disruption during the COVID-19 pandemic: Recognizing potential disruption management strategies. *Int J Disaster Risk Reduct* [Internet]. junio de 2022 [citado 23 de febrero de 2023];75. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212420922002023>
3. Food and Drug Administration [FDA]. Compounded Drug Products That Are Essentially Copies of a Commercially Available Drug Product Under Section 503A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. U.S. Department of Health and Human Services; 2018 ene. (Guidance for Industry).
4. Badreldin HA, Atallah B. Global drug shortages due to COVID-19: Impact on patient care and mitigation strategies. *Res Soc Adm Pharm*. 1 de enero de 2021;17(1):1946-9.

5. Guharoy R, Noviasky J, Haydar Z, Fakhim MG, Hartman C. Compounding pharmacy conundrum: «we cannot live without them but we cannot live with them» according to the present paradigm. *CHEST*. 2013;143(4):896-900.
6. Broughel J. Allowing Compounding Pharmacies to Address Drug Shortages [Internet]. Mercatus Center - George Mason University. 2021 [citado 23 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.mercatus.org/research/policy-briefs/allowing-compounding-pharmacies-address-drug-shortages>
7. 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 oficiales. Boe-a-2001-5185 España; 2001 p. 1-16.
8. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [PIC/S]. Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments [Internet]. PE 010-4. 2014 mar. Report No.: PE 010-4. Disponible en: <http://www.picscheme.org/pe010-4>
9. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH]. ICH guideline Q2(R1) on validation of analytical procedures [Internet]. European Medicines Agency [EMA]; 1995. Report No.: CPMP/ICH/381/95. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf
10. Pascual-Masiá L, Calvo Martínez MI, Martínez-Galán F. La evaluación de riesgos para la priorización de validaciones en Servicios de Farmacia Hospitalaria. En: XVI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica [Internet]. Madrid, España; 2023. p. 293-4. Disponible en: https://www.sefig.org/sites/default/files/congresos/libro_del_xvi_congreso_sefig_2023.pdf
11. Tague NR. Failure Modes and Effects Analysis (FMEA). En: *The Quality Toolbox*. Second Edition. Milwaukee: ASQ Quality Press; 2005.
12. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH]. ICH guideline Q9(R1) on Quality Risk Management [Internet]. 2023 feb. Report No.: EMA/CHMP/ICH/24235/2006. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-17.pdf
13. Técnicas de análisis de la fiabilidad de sistemas -Procedimiento de análisis de los modos de fallo y de sus efectos (AMFE) [Internet]. AENOR; 2008. Report No.: UNE-EN 60812:2008. Disponible en: www.aenor.es
14. Galván-Banqueri M, Santos-Rubio M, Espejo-Gutiérrez de Tena E, Espinosa-Bosch M, Vega-Coca M, Alfaro-Lara E. Análisis modal de fallos y sus efectos aplicado a la elaboración de fórmulas magistrales. *Rev Ofil Ibero Lat Am J Health Syst Pharm*. 2016;26(2):95-100.
15. Mascia A, Cirafici AM, Bongiovanni A, Colotti G, Lacerra G, Di Carlo M, et al. A failure mode and effect analysis (FMEA)-based approach for risk assessment of scientific processes in non-regulated research laboratories. *Accreditation Qual Assur*. diciembre de 2020;25(5-6):311-21.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconomiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional.