

<797> Preparación Magistral—Preparaciones Estériles

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	22–nov–2019
Fecha Oficial	01–dic–2019
Comité de Expertos	Preparación Magistral
Motivo de la Revisión	Cumplimiento—Aplazamiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, la USP pospone la fecha oficial del capítulo <797> Preparación Magistral—Preparaciones Estériles.

Después de publicar el capítulo [<797> revisado](#) el 1° de junio de 2019, la USP recibió apelaciones contra ciertas disposiciones del capítulo. De conformidad con los [Estatutos de la USP](#), los Comités de Expertos responsables trabajaron con urgencia para considerar la información planteada en las apelaciones y emitieron [decisiones](#) sobre las apelaciones. Como parte del proceso formal de apelación de la USP, las partes interesadas que presentaron apelaciones a los capítulos de preparación magistral tuvieron la oportunidad de solicitar una revisión adicional por un Panel designado, y la USP ha recibido tres (3) solicitudes de este tipo con respecto al capítulo <797>.

A la luz de estas apelaciones, y de conformidad con nuestros Estatutos, la USP **pospone la fecha oficial del capítulo <797> hasta nuevo aviso**. Mientras tanto, la versión oficial vigente del capítulo <797> (revisada por última vez en 2008), incluida la sección *Preparados Radiofarmacéuticos como PME*, seguirá siendo oficial. Las decisiones sobre las apelaciones al capítulo <797> no excluyen la posibilidad de futuras revisiones de este capítulo.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Jeanne Sun, Senior Manager, Healthcare Quality and Safety (CompoundingSL@usp.org).

Cambio en la redacción:

▲⟨797⟩ PREPARACIÓN MAGISTRAL—PREPARACIONES ESTÉRILES

La fecha oficial de este capítulo se pospone hasta nuevo aviso. Cuando se restablezca la fecha oficial, el período permitido para la implementación no será menor de seis meses.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN Y ALCANCE
 - 1.1 Alcance
 - 1.2 Administración
 - 1.3 PME de Uso Inmediato
 - 1.4 Preparación según el Etiquetado Aprobado
 - 1.5 Categorías de PME
2. CAPACITACIÓN Y EVALUACIÓN DEL PERSONAL
 - 2.1 Evaluación de la Idoneidad en las Competencias Principales
 - 2.2 Evaluación de Competencia en el Uso de Vestimenta e Higiene de Manos
 - 2.3 Pruebas de Competencia en Manipulación Aséptica
3. HIGIENE PERSONAL Y USO DE VESTIMENTA
 - 3.1 Preparación del Personal
 - 3.2 Higiene de Manos
 - 3.3 Requisitos de Vestimenta
4. CONTROLES DE INSTALACIONES E INGENIERÍA
 - 4.1 Protección de Contaminantes en el Aire
 - 4.2 Diseño de la Instalación y Controles Ambientales
 - 4.3 Creación de Áreas para la Obtención de Condiciones de Fácil Limpieza
 - 4.4 Fuentes de Agua
 - 4.5 Colocación y Movimiento de Materiales
5. CERTIFICACIÓN Y RECERTIFICACIÓN
 - 5.1 Muestreo Total de las Partículas del Aire
6. MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL AIRE Y SUPERFICIES
 - 6.1 Requisitos Generales de Monitoreo
 - 6.2 Monitoreo de la Calidad del Aire para Detectar Partículas Viables
 - 6.3 Monitoreo de las Superficies para Detectar Partículas Viables
7. LIMPIEZA, DESINFECCIÓN, Y APLICACIÓN DE AGENTES ESPORICIDAS EN ÁREAS DE PREPARACIÓN MAGISTRAL
 - 7.1 Limpieza, Desinfección y Agentes Esporicidas
 - 7.2 Suministros de Limpieza
 - 7.3 Limpieza, Desinfección y Aplicación de Agentes Esporicidas en el CIP
8. INTRODUCCIÓN DE ELEMENTOS EN EL CIS Y EL CIP
 - 8.1 Introducción de Elementos en el Área Limpia y el SCA
 - 8.2 Introducción de Elementos en el CIP
 - 8.3 Uso de Alcohol Isopropílico Estéril al 70% en Sitios Críticos dentro del CIP
9. EQUIPOS, SUMINISTROS, Y COMPONENTES
 - 9.1 Equipos
 - 9.2 Suministros
 - 9.3 Componentes
10. ESTERILIZACIÓN Y DESPIROGENIZACIÓN
 - 10.1 Despirogenización
 - 10.2 Esterilización por Filtración
 - 10.3 Esterilización por Calor de Vapor
 - 10.4 Esterilización por Calor Seco
11. REGISTROS MAESTROS DE FORMULACIÓN Y REGISTROS DE PREPARACIÓN MAGISTRAL
 - 11.1 Creación de Registros Maestros de Formulación
 - 11.2 Creación de Registros de Preparación Magistral
12. PRUEBAS E INSPECCIONES DE LIBERACIÓN
 - 12.1 Inspección Visual
 - 12.2 Pruebas de Esterilidad
 - 12.3 Pruebas de Endotoxinas Bacterianas

13. ETIQUETADO

14. ESTABLECIMIENTO DE FECHAS LÍMITE DE USO

14.1 Terminología

14.2 Parámetros a Considerar al Establecer una Fecha Límite de Uso

14.3 Establecimiento de una Fecha Límite de Uso para una PME

14.4 PME Multidosis

15. USO DE PRODUCTOS DE FABRICACIÓN CONVENCIONAL COMO COMPONENTES

15.1 Uso de Envases Monodosis de Fabricación Convencional

15.2 Uso de Envases Multidosis de Fabricación Convencional

15.3 Uso de Empaques a Granel para Farmacias de Fabricación Convencional

16. USO DE PME COMO COMPONENTES

16.1 Uso de PME Multidosis de Preparación Magistral

16.2 Uso de PME Monodosis de Preparación Magistral y Soluciones Madre de la PME

17. POE

18. GARANTÍA DE CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD

18.1 Notificación y Retiro de PME Dispensadas que no Cumplen las Especificaciones

18.2 Gestión de Quejas

18.3 Informes de Eventos Adversos

19. MANIPULACIÓN, ALMACENAMIENTO, ENVASADO, ENVÍO Y TRANSPORTE DE PME

19.1 Manipulación y Almacenamiento de PME

19.2 Envasado de PME

19.3 Envío y Transporte de PME

20. DOCUMENTACIÓN

21. PREPARACIÓN MAGISTRAL DE EXTRACTOS DE ALÉRGENOS

GLOSARIO

APÉNDICES

1. INTRODUCCIÓN Y ALCANCE

En este capítulo se describen los estándares mínimos que deben seguirse en la elaboración de medicamentos de preparación magistral para humanos y animales [preparaciones magistrales estériles (PME)]. La elaboración de preparaciones magistrales estériles se define como la acción de combinar, añadir y mezclar, diluir, reunir, reconstituir, reenvasar, o alterar de cualquier otro modo un medicamento o sustancia farmacéutica a granel para crear una medicación estéril.

Deben seguirse los requisitos indicados en este capítulo para minimizar cualquier posible lesión, e incluso la muerte, de pacientes humanos y animales provocada por 1) contaminación microbiana (no esterilidad), 2) un exceso de endotoxinas bacterianas, 3) una variabilidad respecto a la concentración prevista de los ingredientes correctos, 4) incompatibilidades físicas y químicas, 5) contaminantes químicos y físicos, o 6) el uso de ingredientes de calidad inapropiada.

Debe seguirse una técnica aséptica para preparar cualquier medicación estéril. Deben utilizarse procedimientos para minimizar la posibilidad de que se produzca un contacto con superficies no estériles, se introduzcan partículas o líquidos biológicos, y se mezclen las PME con otros productos o PME.

De acuerdo con *Advertencias Generales, 2.30 Reconocimiento legal*, garantizar que se cumplen los estándares de la USP es responsabilidad de los cuerpos reguladores. Las organizaciones de homologación y acreditación pueden adoptar y hacer cumplir los estándares de la USP. La USP no se encarga de imponerlos.

1.1 Alcance

PME AFECTADAS

Para garantizar la esterilidad de una PME deben cumplirse los requisitos expuestos en este capítulo. Aunque la siguiente lista no es exhaustiva, los siguientes elementos deben ser estériles:

- Inyecciones, incluyendo infusiones
- Irrigaciones para cavidades corporales internas (es decir, cualquier espacio que normalmente no comunique con el ambiente exterior del cuerpo como por ejemplo la cavidad de la vejiga urinaria o la cavidad peritoneal). [NOTA—Las irrigaciones para la boca, la cavidad rectal, y la cavidad sinusal no es necesario que sean estériles.]
- Formas farmacéuticas oftálmicas
- Preparaciones para inhalación pulmonar. [NOTA—Las formas farmacéuticas nasales destinadas a la aplicación local no es necesario que sean estériles.]
- Baños y soluciones para tejidos y órganos vivos
- Implantes

PRÁCTICAS ESPECÍFICAS

Reenvasado: El reenvasado de un producto o una preparación estériles desde su envase original a otro envase debe realizarse conforme a los requisitos expuestos en este capítulo.

Extractos de alérgenos: Los extractos de alérgenos autorizados se mezclan y diluyen para preparar sets de prescripción para administrar a los pacientes. Un set de prescripción es un vial o conjunto de viales destinados a un paciente individual que contiene extractos de alérgenos autorizados para inmunoterapia subcutánea premezclados y diluidos con un diluyente apropiado. Debido a ciertas características de los extractos de alérgenos y la práctica alergológica, la preparación de sets de prescripción de extractos de alérgenos no está sujeta a los requisitos expuestos en este capítulo aplicables a otras PME estériles. Los estándares para la preparación magistral de extractos de alérgenos se describen en 21. *Preparación Magistral de Extractos de Alérgenos* y son aplicables solo cuando:

1. El proceso de preparación magistral implica la transferencia por medio de agujas y jeringas estériles de productos estériles de alérgenos de fabricación convencional y sustancias agregadas estériles de fabricación convencional apropiadas, y
2. Las manipulaciones se limitan a la perforación de los tapones de los viales con agujas y jeringas estériles, y a la transferencia de líquidos estériles a viales estériles con jeringas estériles.

En cuanto al resto, la preparación magistral de sets de prescripción de extractos de alérgenos debe cumplir con los requisitos para PME de Categoría 1 o Categoría 2 descritos en este capítulo.

Fármacos peligrosos: Asimismo, la preparación magistral de fármacos peligrosos (HD, por sus siglas en inglés) estériles debe cumplir con lo expuesto en *Fármacos Peligrosos—Manipulación en Instalaciones de Cuidados de la Salud* (800).

Hemoderivados y otros materiales biológicos: Cuando las actividades de preparación magistral requieran la manipulación de hemoderivados u otros materiales biológicos del paciente (p. ej., suero autólogo), las manipulaciones deben hacerse claramente aparte de otras actividades de preparación magistral y equipos usados en la elaboración de PME y deben controlarse por medio de procedimientos operativos estándares (POE) específicos con el fin de evitar contaminaciones cruzadas. La manipulación de componentes de la sangre debe cumplir también con los estándares y guías jurisdiccionales.

Preparados radiofarmacéuticos estériles: La elaboración magistral de preparados radiofarmacéuticos no necesita cumplir con los estándares expuestos en este capítulo para las PME de Categoría 1 y Categoría 2 y está sujeta a los requisitos indicados en *Radiofármacos—Preparación, Preparación Magistral, Dispensación y Reenvasado* (825).

PERSONAL Y PARÁMETROS AFECTADOS

En este capítulo se describen los requisitos mínimos que aplican a todas las personas que preparan PME y a todos los lugares en los que se elaboran PME. Esto se refiere a, entre otros, farmacéuticos, técnicos, personal de enfermería, médicos, veterinarios, dentistas, naturópatas, y quiroprácticos en lugares tales como hospitales y otras instituciones de salud, clínicas de tratamiento médico y quirúrgico de pacientes, instalaciones para la administración de infusiones, farmacias, y sitios de práctica de médicos y veterinarios. Cualquier persona que entre en un área de preparación magistral estéril, esté o no preparando una PME, debe cumplir los requisitos indicados en 3. *Higiene Personal y Uso de Vestimenta*.

La instalación de preparación magistral debe designar a uno o varios individuos (es decir, la persona o personas designadas) como responsables del desempeño y el funcionamiento de las instalaciones y el personal de elaboración de PME, así como de realizar otras funciones descritas en este capítulo.

1.2 Administración

A efectos de este capítulo, el término “administración” se refiere a la aplicación directa de una medicación estéril a un paciente individual mediante la inyección, infusión, u otra forma de aplicación de una medicación estéril en su forma final. La administración de medicación queda fuera del alcance de este capítulo. Las precauciones estándares tales como las prácticas de inyección seguras de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) aplican a la administración.

1.3 PME de Uso Inmediato

La elaboración magistral de PME para la administración directa e inmediata a un paciente no está sujeta a los requisitos para las PME de Categoría 1 y Categoría 2 cuando se dan todas las condiciones siguientes:

1. Se están siguiendo procesos asépticos y procedimientos escritos para minimizar la posibilidad de que se produzca un contacto con superficies no estériles, se introduzcan partículas o líquidos biológicos, y se mezclen las PME con otros productos de fabricación convencional o PME.
2. La preparación se está elaborando conforme a información basada en evidencia sobre la compatibilidad física y química de los fármacos (p. ej., etiquetado aprobado por la FDA, estudios de estabilidad).
3. La preparación no incluye más de 3 productos estériles distintos.
4. Debe desecharse cualquier componente de partida del envase monodosis no utilizado tras haber finalizado la preparación para el paciente individual. No deben utilizarse envases monodosis para más de 1 paciente.
5. La administración empieza en un plazo máximo de 4 horas a partir del momento de comenzar la preparación. Si la administración no ha comenzado dentro de las 4 horas siguientes a haberse iniciado la preparación, ésta debe descartarse de inmediato de forma segura y apropiada.
6. A menos que el preparador administre la PME o presencia personalmente la administración, la PME debe llevar una etiqueta indicando los nombres y cantidades de todos los ingredientes activos, el nombre o las iniciales de la persona que preparó la PME, así como la hora exacta del fin del periodo de 4 horas límite para iniciar la administración.

1.4 Preparación según el Etiquetado Aprobado

La preparación magistral no incluye el mezclado, la reconstitución, u otras acciones similares que se efectúen de acuerdo con las instrucciones contenidas en el etiquetado aprobado suministrado por el fabricante del producto o en otras instrucciones del fabricante que concuerden con el etiquetado [21 USC 353a (e)].

La preparación de un producto estéril de fabricación convencional de acuerdo con las instrucciones que contiene el etiquetado aprobado por el fabricante no necesita cumplir con los estándares indicados en este capítulo únicamente si:

1. El producto está preparado como una monodosis para un paciente en particular, y
2. El etiquetado aprobado incluye información sobre el diluyente, la concentración resultante, el sistema de cierre del envase, y el tiempo de almacenamiento.

SISTEMAS DE BOLSAS Y VIALES PATENTADOS

El acoplamiento y la activación de sistemas de bolsas y viales patentados (p. ej., addEASE, ADD-Vantage, Mini Bag Plus) conforme al etiquetado del fabricante para la administración *inmediata* a un paciente individual no se considera preparación magistral y puede realizarse fuera de un ambiente International Organization for Standardization (Organización Internacional para la Normalización, ISO) 5.

El acoplamiento de sistemas de bolsas y viales patentados para su *futura activación* y administración sí se considera preparación magistral y debe realizarse de acuerdo a lo expuesto en este capítulo, con excepción del punto 14. *Establecimiento de Fechas Límite de Uso* . Las fechas límite de uso (FLU) para sistemas de bolsas y viales patentados no deben ser mayores que las especificadas en el etiquetado del fabricante.

1.5 Categorías de PME

En este capítulo se distinguen dos categorías de PME, Categoría 1 y Categoría 2, principalmente en función de las condiciones en las que se han elaborado, la probabilidad de crecimiento microbiano, y el periodo durante el que deben utilizarse. Las PME de Categoría 1 son aquellas a las que se les ha asignado una FLU de 12 horas o menos a una temperatura ambiente controlada o de 24 horas o menos si están refrigeradas y que han sido elaboradas siguiendo todos los requisitos aplicables para las PME de Categoría 1 expuestos en este capítulo. Las PME de Categoría 2 son aquellas a las que se les puede asignar una FLU superior a 12 horas a temperatura ambiente controlada o superior a 24 horas si están refrigeradas (ver 14. *Establecimiento de Fechas Límite de Uso*) y que han sido elaboradas siguiendo todos los requisitos aplicables para las PME de Categoría 2 expuestos en este capítulo.

Los requisitos que no se describen específicamente para la Categoría 1 o la Categoría 2, tales como capacitación, evaluación de competencias, e higiene personal del personal, son aplicables a la preparación de todas las PME.

Las PME pueden elaborarse tanto utilizando solo ingredientes de partida estériles como utilizando todos o algunos ingredientes de partida no estériles. Si todos los componentes utilizados para elaborar un medicamento son estériles al principio del proceso, debe mantenerse la esterilidad de los componentes durante la elaboración magistral para producir una PME. Si uno o más de los componentes de partida utilizados no son estériles, la esterilidad de la preparación magistral debe obtenerse mediante un proceso de esterilización (p. ej., esterilización terminal en el envase sellado final) o una filtración esterilizante y mantenerse después si se continúa manipulando la PME. Si se elaboran preparaciones magistrales con equipo, suministros, o componentes de partida no estériles, la calidad de los componentes y la eficacia de la fase de esterilización son esenciales para obtener una preparación estéril.

2. CAPACITACIÓN Y EVALUACIÓN DEL PERSONAL

Antes de trabajar en tareas de PME, todo el personal implicado en éstas debe recibir una formación y demostrar que está capacitado y domina la elaboración magistral de PME. Una persona designada debe supervisar la capacitación del personal. La capacitación y supervisión pueden estar a cargo de la persona o personas designadas o de un instructor asignado. El personal debe realizar una capacitación sobre los principios y prácticas apropiados para la elaboración de preparaciones estériles cada 12 meses.

Cada instalación de preparación magistral debe desarrollar por escrito un programa de capacitación en el que se describa la capacitación necesaria, la frecuencia de la capacitación, y el proceso de evaluación del desempeño de las personas involucradas en la elaboración de PME. Este programa debe preparar al personal otorgándole los conocimientos apropiados y formándolo en las habilidades necesarias para realizar las tareas asignadas. La capacitación y evaluación del personal deben quedar documentadas.

2.1 Evaluación de la Idoneidad en las Competencias Principales

Antes de empezar a preparar PME de forma independiente, todo el personal de preparación magistral debe finalizar la capacitación y ser capaz de demostrar que es idóneo en los principios y las habilidades necesarios para realizar manipulaciones estériles y para obtener y mantener las condiciones ambientales apropiadas. El personal debe demostrar cada 12 meses que domina por lo menos las siguientes competencias principales:

- Higiene de manos
- Uso de vestimenta
- Limpieza y desinfección
- Cálculos, medición, y mezcla

- Técnica aséptica
- Obtener y mantener la esterilidad y apirogenicidad
- Uso de equipos
- Documentación del proceso de preparación magistral (p. ej., registros maestros de formulación y registros de preparación magistral)
- Principios sobre el flujo unidireccional con filtración de aire de alta eficiencia para partículas (HEPA, por sus siglas en inglés) dentro de áreas ISO Clase 5
- Uso apropiado de controles de ingeniería primarios (CIP)
- Principios sobre el movimiento de materiales y personal dentro del área de preparación magistral

Todo el personal de preparación magistral debe completar una prueba escrita o electrónica cada 12 meses. Cualquier otro miembro del personal que manipule PME o acceda al área de preparación magistral debe finalizar la capacitación y demostrar competencia en el mantenimiento de la calidad del ambiente en el que está llevando a cabo las tareas que se le han asignado. La persona o personas designadas deben garantizar que cualquier persona que entre en el área de preparación magistral estéril mantiene la calidad del ambiente.

Si en la instalación solo hay una persona dedicada a las tareas de preparación magistral, esta persona debe documentar que han obtenido capacitación y han demostrado competencia, a la vez que deben cumplir con el resto de los requisitos descritos en este capítulo.

2.2 Evaluación de Competencia en el Uso de Vestimenta e Higiene de Manos

Todo el personal de preparación magistral debe ser inspeccionado visualmente durante el proceso de higiene de manos y uso de vestimenta cuando se inicie en estas tareas y cada 6 meses (ver 3. *Higiene Personal y Uso de Vestimenta*). Debe documentarse la inspección visual y conservarse esta documentación a modo de registro de la competencia del personal.

El muestreo inicial de las puntas (impresión de yemas) de los dedos, incluyendo pulgares, enguantados evalúa la competencia del preparador en la correcta realización de la higiene de manos y el uso de vestimenta (ver la *Casilla 2-1*). Antes de permitirles elaborar preparaciones magistrales de forma independiente, todos los preparadores deben finalizar con éxito una evaluación inicial de competencia, la cual incluye la observación visual y el muestreo de las puntas de los dedos enguantados en ambas manos, por lo menos en 3 ocasiones distintas. Cada muestreo de las puntas de los dedos enguantados debe tener lugar tras realizar un procedimiento separado y completo de higiene de manos y uso completo de la vestimenta. Tras la evaluación de la competencia inicial, el personal de preparación magistral debe completar con éxito un muestreo de las puntas de los dedos enguantados por lo menos cada 6 meses tras completar la prueba de llenado de medios (ver 2.3 *Pruebas de Competencia en Manipulación Aséptica*).

El muestreo inicial de las puntas de los dedos enguantados debe realizarse con guantes estériles ya colocados en un área clasificada o un área segregada para la elaboración de preparaciones magistrales (SCA, por sus siglas en inglés). El muestreo subsecuente de las puntas de los dedos enguantados debe realizarse con guantes estériles ya colocados dentro de un CIP ISO Clase 5. Si el muestreo de las puntas de los dedos enguantados se lleva a cabo en un aislador aséptico para preparación magistral (CAI, por sus siglas en inglés), un aislador aséptico de contención para preparación magistral (CACI, por sus siglas en inglés), o un aislador farmacéutico, las muestras deben tomarse de los guantes estériles que se colocan sobre los guantes fijados a las mangas del sistema de barrera de acceso restringido (RABS, por sus siglas en inglés).

El muestreo inicial de las puntas de los dedos enguantados se considera completado con éxito si se obtienen cero unidades formadoras de colonias (ufc). El muestreo subsecuente de las puntas de los dedos enguantados tras la prueba de llenado de medios se considera completado con éxito si se obtienen ≤ 3 ufc (total de ambas manos). Los niveles de acción para los resultados del muestreo de las puntas de los dedos enguantados se muestran en la *Tabla 1*.

El incumplimiento de esta evaluación se evidencia si se observa un procedimiento inapropiado de higiene de manos y uso de la vestimenta o si los resultados del muestreo de las puntas de los dedos enguantados exceden los niveles de acción indicados en la *Tabla 1*. Deben documentarse los resultados de la evaluación y, en caso de incumplimiento, las acciones correctivas; debe conservarse esta documentación a modo de registro y evaluación a largo plazo de la competencia del personal. La documentación debe incluir por lo menos el nombre de la persona evaluada; la fecha/hora de evaluación; los medios y componentes utilizados, incluido el fabricante; la fecha de caducidad y el número de lote; la temperatura de partida de todos los intervalos de incubación; las fechas de incubación; los resultados; y la identificación del observador y de la persona que lee y documenta los resultados.

Casilla 2-1. Procedimientos de Muestreo de las Puntas de los Dedos Enguantados

- Utilizar un dispositivo de muestreo por mano (p. ej., placas, paletas, o portaobjetos) con agar de crecimiento microbiano general [p. ej., agar tripticasa de soja (TSA, por sus siglas en inglés)] suplementado con aditivos neutralizantes (p. ej., lecitina y polisorbato 80) ya que este agar favorece el crecimiento bacteriano y fúngico.
- Etiquetar cada dispositivo de muestreo con el identificador del personal, la mano correspondiente (derecha o izquierda), y la fecha y hora del muestreo.
- No aplicar alcohol isopropílico (IPA, por sus siglas en inglés) estéril al 70% a los guantes inmediatamente antes de tocar el dispositivo de muestreo ya que podría generarse un resultado negativo falso.
- Utilizando un dispositivo de muestreo distinto para cada mano, recoger muestras de todos los dedos enguantados de ambas manos haciendo rodar las yemas de los dedos sobre la superficie de agar.
- Incubar el dispositivo de muestreo a una temperatura de 30°–35° durante un mínimo de 48 horas y posteriormente a 20°–25° durante un mínimo de 5 días más. Durante la incubación, almacenar los dispositivos con medio de cultivo de modo que se evite que el condensado gotee sobre el agar y afecte la precisión de la lectura de ufc (p. ej., invirtiendo las placas).
- Anotar el número de ufc por mano (mano izquierda, mano derecha).
- Determinar si se supera el nivel de acción de las ufc contando el número total de ufc de ambas manos.

Tabla 1. Niveles de Acción para Muestreo de las Puntas de los Dedos Enguantados^a

Muestreo de las Puntas de los Dedos Enguantados	Niveles de Acción (número total de ufc de ambas manos)
Primer muestreo tras vestirse	>0
Muestreos subsecuentes tras las pruebas de llenado de medios (cada 6 meses)	>3

^a Los niveles de acción se basan en el recuento total de ufc de ambas manos.

2.3 Pruebas de Competencia en Manipulación Aséptica

Todo el personal de preparación magistral debe realizar la prueba de llenado de medios para evaluar su dominio de la técnica estéril y de las prácticas relacionadas (ver la *Casilla 2-2*) al inicio y cada 6 meses a continuación. El muestreo de las puntas de los dedos enguantados debe realizarse dentro de un CIP ISO Clase 5 tras las pruebas de llenado de medios para evaluar la capacidad del preparador de llevar a cabo procesos asepticos de forma aceptable.

Al realizar una prueba de llenado de medios, es necesario simular las condiciones de procesamiento y los procedimientos de preparación magistral más difíciles y exigentes a los que se enfrentarán los trabajadores reemplazando todos los componentes utilizados en las PME por medio de digerido de caseína y soja.

Si se utiliza un medio de crecimiento microbiano estéril comercial, debe obtenerse un certificado de análisis (COA, por sus siglas en inglés) del proveedor que establezca que el lote del medio de crecimiento apoyará el crecimiento de microorganismos. Debe almacenarse el medio de crecimiento microbiano según se indique en las instrucciones del fabricante e iniciarse la prueba de llenado de medios antes de la fecha de caducidad del medio. Si el medio de crecimiento microbiano estéril se prepara en las propias instalaciones para realizar las pruebas de llenado de medios estériles, debe demostrarse y documentarse la capacidad de promoción del crecimiento del medio con cada partida según se describe en *Pruebas de Esterilidad* (71), *Medios de Cultivo y Temperaturas de Incubación*, *Prueba de Promoción del Crecimiento de Organismos Aerobios, Anaerobios y Hongos*.

Si el medio desarrolla una turbidez visible u otras manifestaciones visuales de crecimiento en una o más unidades de envase-cierre durante o antes de que finalice el periodo de incubación, indica incumplimiento de la prueba.

Deben documentarse los resultados de la evaluación y, en caso de incumplimiento, las acciones correctivas; debe conservarse esta documentación a modo de registro y evaluación a largo plazo de la competencia del personal. La documentación debe incluir por lo menos el nombre de la persona evaluada; la fecha/hora de evaluación; los medios y componentes utilizados, incluido el fabricante; la fecha de caducidad y el número de lote; la temperatura de partida de todos los intervalos de incubación; las fechas de incubación; los resultados; y la identificación del observador y de la persona que lee y documenta los resultados.

Casilla 2-2. Procedimientos de Prueba de Llenado de Medios

- Si todos los componentes de partida son estériles al principio del proceso, manipular de modo que se simulen las actividades de preparación magistral entre dos fases estériles, y transferirse el medio de digerido de caseína y soja estéril al mismo tipo de sistemas de envase-cierre que suelen utilizarse en las instalaciones. No diluir más el medio a menos que así lo especifique el fabricante.
- Si algunos de los componentes de partida no son estériles al principio del proceso, utilizar polvo de digerido de caseína y soja no estéril para preparar una solución. Disolver el medio de digerido de caseína y soja no estéril disponible comercialmente en agua no bacteriostática para preparar una solución no estéril al 3%. Manipular de manera que se simulen las actividades de preparación magistral de fase no estéril a fase estéril. Preparar por lo menos 1 envase a modo de control positivo para demostrar que se promueve el crecimiento, el cual se evidencia por una turbidez visible después de la incubación.
- Una vez finalizada la simulación de la preparación magistral y llenados los envases finales con el medio de prueba, incubarlos en una estufa incubadora durante 7 días a 20°–25° y posteriormente durante 7 días a 30°–35° para detectar un amplio espectro de microorganismos.
- Si el medio desarrolla una turbidez visible u otras manifestaciones visuales de crecimiento en una o más unidades de envase-cierre durante o antes de pasados 14 días, indica incumplimiento de la prueba.

3. HIGIENE PERSONAL Y USO DE VESTIMENTA

La higiene personal y la colocación de la vestimenta son esenciales para mantener el control microbiano del ambiente. La mayoría de los microorganismos detectados en las salas limpias han sido transferidos por el personal. El cuerpo humano normalmente desprende células escamosas de la piel a una velocidad de 10⁶ o más por hora y esas partículas de la piel están cubiertas de microorganismos.^{1,2} Las personas que entren en un área de preparación magistral deben ir correctamente vestidas y deben mantener una correcta higiene personal para minimizar el riesgo de contaminación del ambiente o las PME.

Asimismo, aquellas que puedan presentar un mayor riesgo de contaminación de la PME o el ambiente (p. ej., personal con erupciones, tatuajes recientes, úlceras exudantes, conjuntivitis, o infecciones respiratorias activas) deben informar de ello a la persona o personas designadas, quienes serán responsables de evaluar si debe excluirse a dicha persona del trabajo en áreas de preparación magistral hasta que se haya restablecido su situación con el fin de evitar el riesgo de contaminar la PME y el ambiente.

3.1 Preparación del Personal

Las personas que entren en el área de preparación magistral deben seguir los pasos apropiados para minimizar la contaminación microbiana del ambiente y las PME, incluyendo la higiene de manos (3.2 *Higiene de Manos*), el uso de la vestimenta (3.3 *Requisitos de Vestimenta*), y la consideración de los materiales necesarios que deben introducirse en el área de preparación magistral. Antes de entrar en el área de preparación magistral, uno debe quitarse cualquier elemento que no pueda

¹ Agalloco J, Akers JE. Aseptic processing: a vision of the future. *Pharm Technol*. 2005; Aseptic Processing supplement, s16.

² Eaton T. Microbial risk assessment for aseptically prepared products. *Am Pharm Rev*. 2005;8(5):46–51.

limpiarse fácilmente o que no sea necesario para la elaboración de preparaciones magistrales. El personal debe, como mínimo:

- Quitarse prendas personales exteriores (p. ej., bandanas, abrigos, sombreros, chaquetas, suéteres, chalecos).
- Limpiarse todo el maquillaje ya que desprende escamas y partículas.
- Quitarse todas las joyas de manos, muñecas, y otras partes expuestas, piercings incluidos, que puedan interferir con la eficacia de la vestimenta (p. ej., ajuste de guantes, puños de las mangas, y protección ocular) o aumentar de otro modo el riesgo de contaminación de la PME. Cubrir cualquier joya que no pueda retirarse.
- Quitarse audífonos o auriculares.
- No introducir en el área de preparación magistral dispositivos electrónicos que no sean necesarios para la elaboración de preparaciones magistrales u otras tareas necesarias.
- Mantener las uñas limpias y bien cortadas para minimizar el desprendimiento de partículas y evitar que se rasguen los guantes. No utilizar productos para las uñas (p. ej., laca de uñas, uñas artificiales, y extensiones).
- Si se usan anteojos, limpiarlos.

La persona o personas designadas pueden permitir excepciones siempre y cuando no vayan a afectar a la calidad de la PME ni del ambiente.

3.2 Higiene de Manos

El personal debe lavarse las manos y los antebrazos hasta el codo con agua y jabón antes de iniciar las actividades de preparación magistral (ver la *Casilla 3-1*). No deben utilizarse cepillos para la higiene de las manos. No deben utilizarse secadores de manos. Se debe contar con un sistema cerrado de jabón (es decir, un envase no rellenable) listo para usar en el lavabo o en sus proximidades para minimizar el riesgo de contaminación extrínseca.

Casilla 3-1. Procedimientos de Lavado de Manos

- Eliminar la suciedad visible presente debajo de las uñas bajo un chorro de agua caliente utilizando un limpiador de uñas desechable.
- Lavar las manos y los antebrazos hasta el codo con agua y jabón durante por lo menos 30 segundos.
- Secar completamente las manos y los antebrazos hasta el codo con paños o toallas desechables que desprendan poca pelusa.

El orden del lavado de manos y la colocación de la vestimenta depende de la ubicación del lavabo (ver 4.4 Fuentes de Agua). La instalación debe determinar y documentar en sus POE el orden de colocación de la vestimenta. Se deben lavar las manos con soluciones a base de alcohol para la limpieza de manos antes de colocarse los guantes estériles (ver la *Casilla 3-2*). Los guantes estériles se deben poner en un cuarto clasificado o SCA.

Casilla 3-2. Procedimientos de Sanitización de Manos

- Aplicar a la piel seca una solución a base de alcohol para la limpieza de manos en la cantidad indicada en las instrucciones del fabricante.
- Aplicar el producto a una mano y frotarse las manos, cubriendo todas las superficies de las manos y los dedos, hasta que las manos estén secas.
- Dejar secar las manos completamente antes de colocarse los guantes estériles.

3.3 Requisitos de Vestimenta

Cualquier persona que entre en un área de preparación magistral debe ir correctamente vestida conforme a los POE de la instalación. La vestimenta se debe colocar y retirar en un orden que reduzca el riesgo de contaminación. La instalación debe determinar y documentar en sus POE el orden de colocación de la vestimenta. Los guantes estériles se deben poner en un cuarto clasificado o SCA. La piel no debe quedar al descubierto dentro de un CIP ISO Clase 5 (p. ej., no se deben colocar o retirar los guantes y dejar al descubierto las manos desnudas dentro de un CIP ISO Clase 5). La colocación y retirada de la vestimenta no se debe llevar a cabo en una antesala o un SCA al mismo tiempo. Los requisitos mínimos de vestimenta incluyen:

- Vestimenta con mangas que no desprenda mucha pelusa, que ajuste de manera cómoda alrededor de las muñecas y que cierre en el cuello (p. ej., batas o monos u overoles).
- Cubrezapatos desechables que no desprendan muchas partículas.
- Gorras desechables que no desprendan muchas partículas y que cubran pelo y orejas y, si corresponde, mascarillas desechables que cubran el vello facial.
- Máscara facial
- Guantes estériles sin polvo
- Si se utiliza un sistema de barrera de acceso restringido, como un CAI o un CACI, se deben usar guantes desechables (p. ej., de algodón, estériles o no) dentro de los guantes fijados a las mangas del sistema de barrera de acceso restringido. Se deben utilizar guantes estériles sobre los guantes fijados a las mangas del sistema de barrera de acceso restringido.

En caso de observarse suciedad en la vestimenta o de que se comprometa su integridad, ésta se debe sustituir inmediatamente. Las batas y otros elementos de vestimenta se deben almacenar de manera que se minimice la contaminación (p. ej., apartada de lavabos para no salpicarla). Cuando el personal abandona el área de preparación magistral se debe desechar cualquier elemento de vestimenta, excepto las batas, y no se debe volver a utilizar. Las batas se pueden volver a utilizar durante el mismo turno si se han guardado en un área clasificada o dentro del perímetro de un SCA.

Si se está elaborando la preparación magistral de un HD, debe utilizarse un equipo protector personal apropiado (PPE, por sus siglas en inglés) y desecharse conforme a lo expuesto en el capítulo (800).

GUANTES

Los guantes deben ser estériles y no contener polvo. Durante todo el procedimiento de preparación magistral se debe aplicar alcohol isopropílico estéril al 70% a los guantes de forma regular, al igual que siempre que se toquen superficies no estériles (p. ej., viales, mostradores, sillas, o carros).

Los guantes deben inspeccionarse siempre en busca de orificios, perforaciones, o rasgones, reemplazándolos de inmediato si se detecta algún defecto. Las mangas y guantes de los sistemas de barrera de acceso restringido y las mangas de las manoplas y guantes del aislador farmacéutico se deben cambiar según se indique en las recomendaciones del fabricante y conforme a los POE de la instalación.

4. CONTROLES DE INSTALACIONES E INGENIERÍA

Las instalaciones de preparación magistral estéril deben estar diseñadas, equipadas, y mantenidas correctamente para minimizar el riesgo de contaminación de las PME. La calidad del aire necesaria se debe obtener y mantener mediante CIP y controles de ingeniería secundarios (CIS). La antesala, la zona amortiguadora, y el SCA deben estar separados de las áreas que no estén directamente relacionadas con la elaboración de preparaciones magistrales. La antesala y la zona amortiguadora deben estar controladas de forma apropiada para lograr y mantener las clasificaciones de la calidad del aire requeridas. El diseño de la instalación debe tener en cuenta el número de trabajadores y sus movimientos, así como el equipo, los suministros, y los componentes necesarios para mantener y facilitar el mantenimiento de la calidad del aire. El número de operaciones que se llevan a cabo, el equipo (p. ej., CIP, carros, computadoras), el personal en el área de preparación magistral (y en las zonas adyacentes), y la complejidad de los procedimientos de preparación magistral son consideraciones críticas para mantener el control de las condiciones ambientales en la instalación.

4.1 Protección de Contaminantes en el Aire

Las instalaciones de preparación magistral estéril deben estar diseñadas para minimizar el riesgo de contaminación aérea del área en la que se lleva a cabo la preparación magistral estéril. Es necesario contar con el diseño y los controles apropiados para minimizar el riesgo de exposición de las PME a contaminantes aéreos.

ESTÁNDARES DE CALIDAD DEL AIRE

Los estándares ISO para la calidad del aire en ambientes controlados se presentan en la *Tabla 2* y se mencionan en este capítulo.

Tabla 2. Clasificación ISO de Partículas en el Aire Ambiental^a

Clase ISO	Recuento de Partículas ^b /m ³
3	35,2
4	352
5	3520
6	35 200
7	352 000
8	3 520 000

^a Adaptado de ISO 14644-1, Cleanrooms and associated controlled environments—Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration.

^b Límites por número de partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ medidos en condiciones operativas dinámicas.

REQUISITOS DE DISEÑO PARA MANTENER LA CALIDAD DEL AIRE

Las instalaciones utilizadas para la elaboración de PME deben estar diseñadas de forma que la calidad del aire mejore conforme se avanza a través de áreas operativas separadas en dirección hacia el CIP. Las áreas clasificadas en las que se controla la calidad del aire (ver la *Tabla 2*) incluyen las antesalas, las zonas de amortiguación, y los CIP.

- Las antesalas que dan acceso a zonas de amortiguación con presión positiva deben cumplir por lo menos con la clasificación ISO Clase 8. Las antesalas que dan acceso a zonas de amortiguación con presión negativa deben cumplir por lo menos con la clasificación ISO Clase 7 (ver <800>). Por lo general, los procedimientos de higiene de manos y uso de vestimenta del personal, manipulación de componentes, y otras actividades que potencialmente generan mayores niveles de partículas se llevan a cabo en la antesala. Las antesalas también son zonas de transición para garantizar que la clasificación del aire y las relaciones de presión se mantienen correctamente entre las áreas clasificadas y las no clasificadas.
- Las zonas amortiguadoras deben ofrecer por lo menos una calidad del aire ISO Clase 7. Las actividades en la zona amortiguadora deben estar controladas para minimizar cualquier efecto sobre la calidad del aire del área en la que se preparan las PME.
- Las PME de Categoría 1 y Categoría 2 deben estar preparadas en un CIP de calidad ISO Clase 5 o superior. Si se elaboran únicamente PME de Categoría 1, el CIP puede estar ubicado en un SCA no clasificado.

4.2 Diseño de la Instalación y Controles Ambientales

Además, para minimizar la contaminación aérea, las instalaciones de preparación magistral estéril deben estar diseñadas y controladas para ofrecer un ambiente de trabajo cómodo y bien iluminado (ver *Ambientes Físicos que Favorecen el Uso Seguro de los Medicamentos* (1066)). Las áreas limpias se deben mantener a una temperatura máxima de 20° y a una humedad relativa inferior al 60% para minimizar el riesgo de proliferación microbiana y ofrecer condiciones adecuadas para que el personal de preparación magistral pueda trabajar cómodamente con la vestimenta requerida. La temperatura y la humedad se deben supervisar en cada área limpia cada día que se elaboren preparaciones magistrales; esto puede hacerse manualmente o con un dispositivo de registro continuo. Los resultados de las lecturas de temperatura y humedad deben ser documentados por lo menos una vez al día o almacenados en un dispositivo de registro continuo; la información recogida debe ser recuperable. Las lecturas de temperatura y humedad se deben revisar según se describa en los POE de la instalación. La temperatura y la humedad del área limpia deben estar controladas mediante un sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC, por sus siglas en inglés). No se deben utilizar humidificadores/deshumidificadores ni aires acondicionados de pie dentro del área clasificada ni dentro del perímetro del SCA. Se debe revisar la precisión de los dispositivos de supervisión de temperatura y humedad por lo menos cada 12 meses o según indique el fabricante.

La persona o personas designadas son responsables de garantizar que todas las áreas relacionadas con la preparación de PME cumplan con el estándar de calidad del aire clasificado apropiado para las actividades que se llevan a cabo en cada área. La persona o personas designadas también deben garantizar que la ubicación, el funcionamiento, el mantenimiento, la supervisión y la certificación de las áreas ISO Clase 5 son los correctos para disponer de la calidad del aire apropiada.

TIPOS DE CONTROLES DE INGENIERÍA SECUNDARIOS Y DISEÑO

El CIP debe estar situado en la zona de amortiguación del área limpia o el SCA de forma que se minimicen las condiciones que podrían aumentar el riesgo de contaminación microbiana. Por ejemplo, las corrientes de aire fuertes provenientes de puertas abiertas, el tráfico del personal, o los flujos de aire procedentes de los sistemas de HVAC pueden alterar el flujo de aire unidireccional de un CIP de frente abierto como por ejemplo las cabinas de flujo laminar (LAFW, por sus siglas en inglés). El acceso al control de ingeniería secundario debe estar restringido al personal autorizado y los materiales necesarios.

Área limpia: La antesala y la zona amortiguadora de clasificación ISO deben estar separadas de las áreas no clasificadas circundantes de la instalación mediante paredes y puertas fijas, y deben aplicarse controles para minimizar el flujo de aire de menor calidad a las áreas más controladas. El aire suministrado al área limpia debe introducirse a través de filtros HEPA situados en el cielo raso de la zona amortiguadora y la antesala.

El retorno de aire en el área limpia debe estar colocado en la parte inferior de la pared a menos que un estudio visual de humo demuestre la ausencia de flujo de aire estancado en el que pudieran acumularse partículas. Debe repetirse este estudio de humo junto con una supervisión medioambiental siempre que se realice un cambio en la colocación del equipo dentro del cuarto o cualquier otra alteración dentro del área limpia que afecte a la calidad del aire (p. ej., modificaciones del HVAC, cambio de las unidades de filtro HEPA).

Los cuartos clasificados deben estar equipados con un sistema de monitoreo de la presión diferencial. La antesala debe contar con una línea de demarcación para separar el lado limpio del lado sucio. De forma alternativa, las instalaciones se pueden diseñar con dos antesalas separadas: una antesala limpia y una sucia. El lado/cuarto sucio se utiliza para entrar a la antesala y el lado/cuarto limpio es la parte más cercana a la zona amortiguadora. Antes de entrar al lado/cuarto limpio de la antesala, es necesario colocarse la vestimenta (ver 3. *Higiene Personal y Uso de Vestimenta*).

También es esencial controlar los materiales (p. ej., suministros y equipo) al moverlos desde áreas clasificadas de menor calidad a áreas con mayor calidad (p. ej., de una antesala ISO Clase 8 a una zona amortiguadora ISO Clase 7 y de allí a un CIP ISO Clase 5) para minimizar la afluencia de contaminantes. Pueden utilizarse esclusas de aire y puertas con enclavamiento (interlocking) para facilitar un mejor control del balance de aire entre áreas de distinta clasificación ISO (p. ej., entre la zona amortiguadora y la antesala), o entre un área clasificada y un área no clasificada (p. ej., entre una antesala y un área no clasificada como un pasillo). Si se utiliza una cabina de transferencia, ambas puertas nunca deben abrirse al mismo tiempo y las puertas deben tener enclavamiento.

Debido a la interdependencia de las distintas salas o áreas que componen una instalación de preparación magistral estéril, es esencial definir y controlar cuidadosamente las interacciones dinámicas permitidas entre áreas y cuartos. Cabe tener en cuenta la ubicación de los cierres de las puertas, la superficie de las puertas, y el movimiento de las puertas, elementos todos ellos que pueden afectar al flujo de aire. No se deben instalar sellos ni burletes en las puertas entre la zona amortiguadora y la antesala. Las puertas de acceso se deben poder abrir sin usar las manos. No se deben colocar alfombras anticontaminación dentro de áreas de clasificación ISO.

Área segregada para la elaboración de preparaciones magistrales (SCA, por sus siglas en inglés): Un CIP puede estar ubicado en un área no clasificada, sin una antesala ni zona amortiguadora. Este tipo de diseño se denomina SCA. Solo las PME de Categoría 1 pueden elaborarse en un SCA. El SCA debe estar situada alejada de ventanas que no estén selladas, de puertas que conecten con el exterior, y del flujo de tráfico, elementos éstos que pueden afectar de forma negativa a la calidad de aire del CIP. Un SCA no debe estar situada en puntos que supongan retos para el control ambiental (p. ej., baños, almacenes, o zonas de preparación de comida) y puedan afectar de forma negativa a la calidad del aire del CIP dentro del SCA. El impacto de las actividades (p. ej., actividades de cuidado de pacientes) que se vayan a realizar alrededor o junto al SCA deben tenerse en cuenta cuidadosamente a la hora de diseñar este tipo de áreas. Los límites del SCA deben señalizarse con un perímetro visible.

EL AMBIENTE DE PREPARACIÓN MAGISTRAL DE PME

El CIP debe estar certificado para cumplir con las condiciones de calidad del aire ISO Clase 5 o superior (ver la *Tabla 2*) en condiciones operativas dinámicas y diseñado para prevenir la contaminación durante la elaboración de PME.

Debe mantenerse el flujo de aire unidireccional en el CIP. El CIP debe suministrar aire filtrado por HEPA a una velocidad suficiente para arrastrar las partículas lejos de los sitios críticos y mantener el flujo de aire unidireccional durante las operaciones. El diseño, control y uso correctos minimiza las turbulencias y la aparición de remolinos o aire estancado en el CIP.

TIPOS Y UBICACIÓN DE LOS CIP

Ubicar correctamente los CIP es esencial para garantizar un ambiente ISO Clase 5 para la elaboración de PME. La ubicación del CIP debe permitir limpiar a su alrededor. Ver la *Tabla 3* para un resumen de los requisitos mínimos de ubicación de un CIP para la elaboración de PME que no sean con HD.

Los tipos de CIP y su ubicación incluyen:

Sistema de flujo laminar (LAFS, por sus siglas en inglés): Un sistema de flujo laminar ofrece un ambiente con una calidad del aire ISO Clase 5 o superior para la elaboración de preparaciones magistrales estériles. Un sistema de flujo laminar está provisto con un flujo de aire unidireccional con filtración HEPA diseñado para prevenir la contaminación de un ambiente de preparación magistral estéril. El flujo de aire unidireccional dentro del sistema de flujo laminar ayuda a proteger el área directa de preparación magistral (ADPM) de la contaminación generada por el proceso (p. ej., al abrir las envolturas de envases estériles, el movimiento del procesador) así como de la procedente de fuentes externas.

Tipos de sistemas de flujo laminar: Algunos ejemplos de sistema de flujo laminar son las cabinas de flujo laminar, las zonas de flujo laminar vertical integrado (IVLFZ, por sus siglas en inglés), y las cabinas de seguridad biológica (CSB).

CABINA DE FLUJO LAMINAR (CFL): Una CFL es un dispositivo que ofrece un ambiente con una calidad del aire ISO Clase 5 o superior para la elaboración de preparaciones magistrales estériles. Las CFL están provistas de un flujo de aire unidireccional horizontal o vertical con filtración HEPA. [NOTA—Las CFL no deben utilizarse para la preparación de medicamentos con antineoplásicos ni con ingredientes farmacéuticos activos (IFA) de HD (ver <800>).]

ZONA DE FLUJO LAMINAR VERTICAL INTEGRADO (IVLFZ, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS): Una zona de flujo laminar vertical integrado es un área ISO Clase 5 designada que sirve como CIP dentro de una zona amortiguadora ISO Clase 7 o superior. En una zona de flujo laminar vertical integrado, el flujo de aire unidireccional se crea colocando filtros HEPA sobre toda la superficie de las mesas de trabajo y con la colocación eficaz de retorno de aire. La zona con aire unidireccional con filtración HEPA debe estar separada del área ISO Clase 7 con una barrera física para dirigir el flujo de aire de forma descendente sobre el área de trabajo para separar el ADPM de posibles fuentes de contaminación. Es necesario elegir una ubicación estratégica de los retornos de aire además de cubrir completamente por encima la superficie de trabajo con filtros HEPA. Se deben documentar (p. ej., en video) los estudios de humo, tanto estáticos como dinámicos, que verifiquen que existe un flujo de aire continuo con filtración HEPA sin turbulencias, zonas de aire muerto, ni reflujo desde los filtros HEPA hacia el área de trabajo, a través de ésta, o hacia los retornos de aire. [NOTA—Las pruebas de humo para patrón de flujo de aire dinámico han mostrado que es difícil lograr este tipo de diseño, así como obtener y mantener un flujo de aire unidireccional en condiciones operativas dinámicas.] [NOTA—No deben utilizarse las zonas de flujo laminar vertical integrado para la preparación de medicamentos con antineoplásicos ni con IFA de HD (ver <800>).]

CABINA DE SEGURIDAD BIOLÓGICA (CSB), CLASE II: Una cabina de seguridad biológica Clase II es una cabina ventilada con un frente abierto y un flujo de aire con filtración HEPA unidireccional descendente y hacia el interior, además de una salida de aire con filtración HEPA. Una cabina de seguridad biológica está diseñada para proteger al trabajador de la exposición a fármacos propagados por el aire y para proveer un ambiente ISO Clase 5 o superior para la elaboración de PME. [NOTA—El aire de salida de la cabina de seguridad biológica debe ventilarse hacia el exterior para la preparación de medicamentos con antineoplásicos o con IFA de HD (ver <800>).]

Ubicación de los sistemas de flujo laminar: Los sistemas de flujo laminar deben ubicarse fuera de las vías de tráfico y lejos de las corrientes de aire del cuarto que pudieran perturbar los patrones de flujo de aire deseados dentro del CIP. Si se utilizan únicamente para elaborar PME de Categoría 1, el CIP ISO Clase 5 puede estar ubicado en un SCA no clasificado. Si se utilizan para elaborar PME de Categoría 2, los sistemas de flujo laminar deben estar situados dentro de un área limpia con una zona amortiguadora ISO Clase 7 o superior con una antesala ISO Clase 8 o superior. Se debe realizar una prueba de humo para patrón de flujo de aire dinámico en el CIP al principio y cada 6 meses por lo menos para garantizar que 1) el sistema de flujo laminar está correctamente ubicado en la instalación y 2) los preparadores comprenden cómo utilizar el flujo de aire unidireccional para mantener el primer aire en el ADP.

Sistema de barrera de acceso restringido (RABS): Un sistema de barrera de acceso restringido es un recinto provisto de aire unidireccional de calidad ISO Clase 5 con filtrado HEPA. Permite la entrada o salida de materiales a través de aberturas definidas diseñadas y validadas para evitar la transferencia de contaminación del aire ambiental y que por lo general no deben abrirse durante las operaciones de preparación magistral.

Tipos de sistemas de barrera de acceso restringido: Los CAI y los CACI son ejemplos de sistemas de barrera de acceso restringido. En un CAI o un CACI, se utilizan aberturas para guantes para ofrecer una separación física entre el área circundante y las manipulaciones asépticas.

AISLADOR ASÉPTICO PARA PREPARACIÓN MAGISTRAL (CAI): Un CAI está diseñado para la elaboración de PME que no sean HD. Está diseñado para mantener un ambiente ISO Clase 5 durante los procesos de preparación magistral y transferencia de material. En el CAI no debe entrar aire procedente del medio que lo rodea, a menos que el aire haya pasado primero a través de un filtro HEPA. [NOTA—No deben utilizarse CAI para la preparación de medicamentos con antineoplásicos ni con IFA de HD (ver <800>).]

AISLADOR ASÉPTICO DE CONTENCIÓN PARA PREPARACIÓN MAGISTRAL (CACI): Un CACI está diseñado para proteger al trabajador de la exposición a niveles no deseados de fármacos propagados por el aire durante los procesos de preparación magistral y transferencia de materia, y para mantener un ambiente ISO Clase 5 para la elaboración magistral de preparaciones estériles de HD (ver <800>).

Ubicación de los sistemas de barrera de acceso restringido: Si se utilizan únicamente para elaborar PME de Categoría 1, puede lograrse un ambiente ISO Clase 5 colocando el sistema de barrera de acceso restringido en un SCA no clasificado. Si se utilizan para elaborar PME de Categoría 2, los sistemas de barrera de acceso restringido deben estar situados dentro de un área limpia con una zona amortiguadora ISO Clase 7 o superior con una antesala ISO Clase 8 o superior. Para la ubicación de los CACI utilizados para la preparación de medicamentos con antineoplásicos o con IFA de HD, ver <800>.

Cuando se está utilizando un sistema de barrera de acceso restringido, el tiempo de recuperación para alcanzar la calidad de aire ISO Clase 5 tras abrir la cámara de transferencia debe estar documentado (p. ej., por parte del fabricante) y deben desarrollarse procedimientos internos para garantizar que se está esperando el tiempo de recuperación adecuado después de abrir y cerrar el sistema de barrera de acceso restringido, tanto antes como durante las operaciones de preparación magistral. Se debe realizar una prueba de humo para patrón de flujo de aire dinámico en el CIP en condiciones operativas dinámicas al principio y, por lo menos, cada 6 meses para garantizar que 1) el sistema de barrera de acceso restringido está correctamente integrado en la instalación y 2) los preparadores comprenden cómo utilizar el flujo de aire unidireccional para mantener el primer aire en el ADP.

Aislador farmacéutico: Un aislador farmacéutico ofrece aislamiento del área circundante y mantiene la calidad del aire ISO Clase 5 durante las condiciones operativas dinámicas. [NOTA—Los CAI y los CACI no son aisladores farmacéuticos.] Un aislador farmacéutico comprende cuatro elementos:

1. Espacio de trabajo controlado
2. Dispositivo(s) de transferencia
3. Dispositivo(s) de acceso
4. Sistema de descontaminación integral

Ubicación de los aisladores farmacéuticos: Los aisladores farmacéuticos utilizados únicamente para elaborar PME de Categoría 1 pueden estar ubicados en un SCA no clasificado. Si se utiliza un aislador farmacéutico para elaborar PME de Categoría 2, éste debe estar situado en un cuarto de calidad ISO Clase 8 o superior. [NOTA—No es necesario disponer de una antesala si se está utilizando un aislador farmacéutico.] Se debe realizar una prueba de humo para patrón de flujo de aire dinámico en el CIP al principio y, por lo menos, cada 6 meses para garantizar que 1) el aislador farmacéutico está correctamente ubicado en la instalación y 2) los preparadores comprenden cómo utilizar el flujo de aire unidireccional para mantener el primer aire en la zona de trabajo. Para la ubicación de los aisladores farmacéuticos utilizados para la preparación de HD, ver (800).

Tabla 3. Resumen de los Requisitos Mínimos de Ubicación de un CIP para Elaborar PME que no sean HD.^a

CIP Tipo	Dispositivo Tipo	Ubicación para la elaboración de PME de Categoría 1	Ubicación para la elaboración de PME de Categoría 2
Sistema de flujo laminar	Cabina de flujo laminar	SCA no clasificada	Zona amortiguadora ISO Clase 7 con presión positiva con antesala ISO Clase 8 con presión positiva
	Zona de flujo laminar vertical integrado	N/A ^b	Zona amortiguadora ISO Clase 7 con presión positiva con antesala ISO Clase 8 con presión positiva
	Cabina de seguridad biológica	SCA no clasificada	Zona amortiguadora ISO Clase 7 con presión positiva con antesala ISO Clase 8 con presión positiva
Sistema de barrera de acceso restringido	CAI o CACI	SCA no clasificada	Zona amortiguadora ISO Clase 7 con presión positiva con antesala ISO Clase 8 con presión positiva
Aislador farmacéutico	Aislador farmacéutico	SCA no clasificada	Cuarto de presión positiva ISO Clase 8

^a Para la preparación magistral de HD, ver (800).

^b No deben utilizarse zonas de flujo laminar vertical integrado en áreas no clasificadas.

Si se utiliza un recinto robótico a modo de CIP, se debe realizar una prueba de humo para patrón de flujo de aire dinámico al principio y posteriormente cada 6 meses para garantizar que 1) está correctamente integrado en la instalación, 2) no existen turbulencias o reflujos en ningún punto crítico, 3) el aire del cuarto no entra en el CIP en el que puedan encontrarse expuestos productos estériles o preparaciones, y 4) todos los procesos pueden llevarse a cabo sin introducir contaminación en el ADPM.

REQUISITOS DEL INTERCAMBIO DE AIRE

Para las áreas limpias, es necesario disponer de un flujo de aire adecuado con filtración HEPA hacia la zona amortiguadora y la antesala para mantener la clasificación ISO apropiada durante las actividades de la preparación magistral. El flujo de aire se mide mediante el número de cambios de aire por hora (CAPH). En función de los factores indicados a continuación, puede ser necesario aumentar los CAPH para mantener la clasificación ISO necesaria y el estado de control microbiano:

- número de trabajadores permitidos en el área de trabajo
- número de partículas potencialmente generadas por actividades y procesos en el área
- equipo situado en el cuarto
- presión del cuarto
- efectos de la temperatura

Ver la *Tabla 4* para un resumen de los requisitos de CAPH de las áreas de elaboración de preparaciones magistrales estériles que no sean HD.

Debe suministrarse un mínimo de 30 CAPH totales con filtración HEPA a los cuartos ISO Clase 7:

- La tasa total de cambio de aire filtrado por HEPA debe ser la adecuada para mantener la ISO Clase 7 en condiciones operativas dinámicas teniendo en cuenta los factores arriba listados.
- Por lo menos 15 CAPH de la tasa total de cambio de aire en un cuarto deben proceder del HVAC a través de filtros HEPA ubicados en el cielo raso.

- Una vez añadido al aire filtrado por HEPA procedente del HVAC, el aire filtrado por HEPA del CIP aumenta los CAPH totales con filtración HEPA a por lo menos 30 CAPH.
- Si se utiliza el CIP para cumplir los requisitos mínimos de CAPH totales, el CIP no debe apagarse nunca excepto para el mantenimiento.
- Los cuartos con niveles de actividad altos pueden requerir un mayor CAPH con filtración HEPA para mantener la calidad del aire ISO Clase 7 en condiciones operativas dinámicas.
- Deben documentarse en el informe de certificación los CAPH del HVAC, los CAPH procedentes del CIP, y el total de CAPH. Debe suministrarse un mínimo de 20 CAPH totales con filtración HEPA a los cuartos ISO Clase 8:
- La tasa total de cambio de aire con filtración HEPA debe ser la adecuada para mantener la calidad ISO Clase 8 en condiciones operativas dinámicas teniendo en cuenta los factores arriba listados.
- Por lo menos 15 CAPH de la tasa total de cambio de aire en un cuarto deben proceder del HVAC a través de filtros HEPA ubicados en el cielo raso.
- Los cuartos con niveles de actividad altos pueden requerir un mayor CAPH con filtración HEPA para mantener la calidad del aire ISO Clase 8 en condiciones operativas dinámicas.
- Debe documentarse el CAPH total en el informe de certificación.

Tabla 4. Resumen de Requisitos de CAPH de las Áreas de Elaboración de Preparaciones Magistrales Estériles que no son de HD

Área de preparación magistral	Requisitos de CAPH
SCA no clasificada	Sin requisitos
Cuartos ISO Clase 7	≥30 CAPH
Cuartos ISO Clase 8	≥20 CAPH

ESTABLECIMIENTO Y MANTENIMIENTO DE PRESIÓN DIFERENCIAL

Se requiere una presión positiva diferencial continua para minimizar el flujo de aire desde un área con una clasificación de la calidad del aire inferior a una con una calidad superior. En un área limpia, se requiere una presión positiva diferencial mínima de 0,020 pulgadas de columna de agua entre cada área de clasificación ISO (p. ej., entre la zona amortiguadora y la antesala). La presión diferencial entre la antesala y el área no clasificada no debe ser inferior a 0,020 pulgadas de columna de agua. No se requiere presión diferencial entre el SCA y el área circundante. Ver el capítulo (800) para requisitos de presión para la elaboración de PME de HD.

En zonas en las que se requiera presión diferencial, se debe utilizar un dispositivo de monitoreo de la presión diferencial para supervisarla de forma continua. Los resultados cuantitativos del dispositivo de monitoreo de presión deben ser revisados y documentados por lo menos diariamente en los días en los que se realizan preparaciones magistrales.

INSTALACIONES QUE ELABORAN PME A PARTIR DE COMPONENTES O INGREDIENTES DE PARTIDA NO ESTÉRILES

Las tareas de pesado, medición, u otras formas de manipulación de los componentes podrían generar partículas químicas en el aire (p. ej., IFA, sustancias agregadas). Si se preparan PME de Categoría 2 con componentes no estériles, los procedimientos de preesterilización, como el pesado y mezclado, se deben completar en un ambiente con una calidad mínima de ISO Clase 8 (p. ej., antesala, zona amortiguadora). Los procedimientos de preesterilización se deben realizar en bolsas de contención con guantes de un solo uso, recintos ventilados de contención (CVE, por sus siglas en inglés), cabinas de seguridad biológica, o CACI para minimizar el riesgo de contaminación aérea. Los CVE, cabinas de seguridad biológica o CACI utilizados para procedimientos de esterilización deben certificarse por lo menos cada 6 meses.

Los procedimientos de preesterilización no deben afectar negativamente a la calidad del aire requerida del CIS según se demostró durante la certificación en condiciones operativas dinámicas. El personal debe seguir los requisitos de higiene y vestimenta descritos en 3. *Higiene Personal y Uso de Vestimenta* durante los procedimientos de preesterilización.

4.3 Creación de Áreas para la Obtención de Condiciones de Fácil Limpieza

ÁREA LIMPIA

Las superficies de los cielos rasos, paredes, pisos, puertas, marcos de puertas, artefactos, estantes, superficies de trabajo, mostradores y gabinetes en la zona clasificada deben ser lisos e impermeables, no deben tener grietas o rajaduras, y no deben desprender partículas para facilitar su limpieza y desinfección y para reducir al mínimo los espacios en los que se podrían acumular microorganismos y otros contaminantes. Las superficies deben ser resistentes a la acción agresiva de los productos de limpieza, desinfectantes, agentes esporicidas, y herramientas utilizados para limpiar. Las juntas entre los cielos rasos y las paredes y entre las paredes y los pisos deben estar selladas para evitar la formación de grietas y rajaduras donde pueda acumularse polvo. Si los cielos rasos constan de paneles incrustados, se debe enmasillar alrededor de todos los paneles para sellar la unión con el armazón que hace de soporte.

Las paredes deben estar construidas o cubiertas con un material duradero (p. ej., paredes con pintura con epóxidos o polímero de gran grosor) y se debe mantener la integridad de la superficie. Los paneles deben estar unidos y sellados entre ellos y con la estructura de soporte. Los pisos deben estar arqueados hacia los zócalos o se debe enmasillar la junta entre el suelo y la pared. Las zonas clasificadas deben minimizar la presencia de elementos salientes que acumulen polvo, como las tuberías de servicios, las estanterías y las repisas de ventanas. En el caso de que haya elementos salientes o repisas, se deben poder limpiar fácilmente.

La superficie externa de los artefactos de iluminación embutidos en el cielo raso debe ser lisa y estar sellada y al ras del cielo raso. Cualquier otro elemento que penetre en el cielo raso o las paredes debe estar sellado.

SCA

El SCA y todas las superficies en el SCA (p. ej., paredes, pisos, mostradores, y equipo) deben estar limpios y despejados y se deben utilizar únicamente para la elaboración de preparaciones magistrales. Las superficies en el SCA deben ser lisas e impermeables, no deben tener grietas o rajaduras, y no deben desprender partículas para facilitar su limpieza y desinfección y para reducir al mínimo los espacios en los que se podrían acumular microorganismos y otros contaminantes. Las superficies deben ser resistentes a la acción agresiva de los productos de limpieza, desinfectantes, agentes esporicidas, y herramientas utilizados para limpiar. Se debe minimizar la presencia de elementos salientes que acumulen polvo, como las tuberías de servicios o las repisas de ventanas u otros tipos. En el caso de que haya elementos salientes o repisas, se deben poder limpiar fácilmente.

4.4 Fuentes de Agua

La instalación en la que se prepararan las PME debe estar diseñada de forma que actividades como la higiene de manos y la colocación de vestimenta no afecten negativamente la capacidad del CIP para funcionar del modo previsto. Los lavabos se deben poder utilizar sin manos. Se deben limpiar y desinfectar las superficies de los lavabos al menos una vez al día y se debe aplicar agente esporicida al menos una vez al mes (ver 7.1 *Limpieza, Desinfección, y Agentes Esporicidas*). Si no se elaboran preparaciones magistrales diariamente, se debe limpiar y desinfectar el lavabo antes de iniciar el proceso de preparación magistral.

En las instalaciones con un área limpia, el lavabo usado para la higiene de manos puede estar ubicado dentro o fuera de la antesala. Si el lavabo está situado fuera de la antesala, se debe ubicar en un lugar limpio para minimizar el riesgo de ingresar contaminantes a la antesala. Si el lavabo se encuentra dentro de la antesala, se puede colocar tanto en el lado limpio como en el lado sucio de la antesala. [NOTA—El orden del lavado de manos y la colocación de la vestimenta depende de la ubicación del lavabo (ver 3.2 *Higiene de Manos*).] La zona amortiguadora no debe contener fuentes de agua corriente [p. ej., lavabos, duchas oculares, duchas, o drenajes en el piso]. La antesala no debe contener drenajes en el piso. En caso de que hubiera sistemas de rociadores instalados, éstos se deben empotrar y cubrir y las cubiertas se deben poder limpiar fácilmente.

En una instalación con un diseño SCA, el lavabo debe ser accesible pero debe estar situado por lo menos a 1 metro del CIP. El lavabo no puede estar dentro del perímetro del SCA.

4.5 Colocación y Movimiento de Materiales

En un área clasificada o SCA únicamente está permitido entrar muebles, equipo, y otros materiales necesarios para el desarrollo de actividades de preparación magistral; éstos deben desprender pocas partículas y se deben poder limpiar y desinfectar con facilidad. Su cantidad, diseño, ubicación, y forma de instalación no debe tener ningún impacto sobre la calidad del aire ambiental y debe facilitar la limpieza y desinfección eficaces. Tampoco está permitido entrar cajas de embalaje u otros tipos de cartón ondulado o sin recubrir en áreas clasificadas o en SCA.

Los carros usados para transportar componentes o equipos a las áreas clasificadas deben estar contruidos con materiales no porosos y ruedas que se puedan limpiar para favorecer la movilidad y garantizar una fácil limpieza y desinfección. En un área limpia, los carros no se deben mover del lado sucio al lado limpio de la antesala a menos que se limpie y desinfecte el carro en su totalidad, incluidas las ruedas.

En un CIP únicamente se puede entrar el equipo necesario para llevar a cabo actividades de preparación magistral. Cuando se coloque un equipo en un CIP, se debe verificar inicialmente que su ubicación es correcta mediante una prueba de humo para patrón de flujo de aire dinámico con el fin de demostrar que las perturbaciones del flujo de aire son mínimas. La prueba de humo para patrón de flujo de aire dinámico se debe repetir si se cambia la ubicación del equipo. El equipo y otros elementos usados en un área clasificada o un SCA no se deben retirar del cuarto salvo para su calibración, reparación, limpieza, u otras actividades asociadas con el mantenimiento. Si se retiran, se deben limpiar y frotar con alcohol isopropílico estéril al 70% o un desinfectante adecuado antes de volverse a introducir en el área clasificada o en el perímetro del SCA.

5. CERTIFICACIÓN Y RECERTIFICACIÓN

Antes de utilizar un área de preparación magistral para elaborar PME de Categoría 1 o Categoría 2, ésta se debe certificar utilizando los procedimientos señalados en la Guía de certificación actual *Sterile Compounding Facilities* de la Controlled Environment Testing Association (CETA) o una guía equivalente. La certificación indica que el área de preparación magistral cumple con las especificaciones de diseño y calidad de aire (ver la *Tabla 2*). Es importante dedicar especial atención a la certificación de las áreas ISO Clase 5.

La certificación de las áreas clasificadas, incluidos los CIP, se debe realizar inicialmente y se debe proseguir con una recertificación por lo menos cada 6 meses que incluya:

- Pruebas del flujo de aire: Las pruebas del flujo de aire se realizan para determinar que la velocidad y el volumen del aire, la tasa de intercambio de aire, y la presión diferencial del cuarto en las puertas de entrada entre cuartos contiguos son aceptables para asegurar que existe un flujo de aire consistente y garantizar que se puede mantener la calidad de aire apropiada en condiciones operativas dinámicas. Se deben documentar en el informe de certificación los CAPH del HVAC, los CAPH procedentes del CIP, y el total de CAPH.
- Pruebas de integridad del filtro HEPA: Los filtros HEPA se deben someter a pruebas contra fugas en la fábrica y nuevamente una vez instalados como parte de la recertificación.

- Pruebas de recuento total de partículas (ver 5.1 Muestreo Total de las Partículas del Aire): Las pruebas de recuento total de partículas se deben realizar en condiciones operativas dinámicas utilizando un equipo electrónico calibrado.
- Prueba de humo para patrón de flujo de aire dinámico: Todos los CIP se deben someter a pruebas de patrón de humo en condiciones operativas dinámicas para comprobar la existencia de un flujo de aire unidireccional y la acción de arrastre sobre las preparaciones.

Además, las áreas clasificadas deben recertificarse si se llevan a cabo cambios en el área tales como rediseñar, construir, sustituir o reubicar un CIP, o si se modifica la configuración del cuarto de forma que pueda afectar al flujo de aire o la calidad del aire.

La persona o personas designadas deben revisar todas las certificaciones o recertificaciones para garantizar que los ambientes clasificados cumplen con los requisitos mínimos expuestos en este capítulo. El número de trabajadores presentes en cada CIP y CIS durante las pruebas de recuento de partículas y las pruebas de humo para patrón de flujo de aire dinámico debe ser documentado. Los registros se deben guardar conforme a los requisitos expuestos en 20. Documentación.

Se debe implementar y documentar un plan de acciones correctivas siempre que aparezcan resultados fuera del intervalo establecido. Se deben revisar los datos reunidos como respuesta a las acciones correctivas para confirmar que las acciones aplicadas han sido efectivas.

5.1 Muestreo Total de las Partículas del Aire

Es fundamental que todo el equipo de control de ingeniería funcione como está previsto y que los niveles de todas las partículas del aire estén dentro de los límites aceptables durante la elaboración de preparaciones magistrales (ver la Tabla 2). Se debe desarrollar e implementar un programa de monitoreo de todas las partículas del aire para medir el rendimiento de los controles de ingeniería utilizados para obtener los niveles especificados de limpieza del aire (p. ej., en los CIP ISO Clase 5 y en los cuartos ISO Clase 7 y 8).

Las pruebas de recuento de todas las partículas del aire se deben llevar a cabo en todas las áreas clasificadas en condiciones operativas dinámicas por lo menos cada 6 meses.

Se deben seleccionar sitios de muestreo de todas las partículas del aire en todas las áreas clasificadas. La medición de las todas las partículas del aire se debe hacer en todos los CIP en aquellos puntos en los que exista un mayor riesgo para las PME, los envases, y los cierres expuestos. A la hora de realizar el muestreo de un CIP, se debe procurar evitar perturbar el flujo de aire unidireccional dentro del CIP. Los POE de la instalación deben incluir la descripción de todos los sitios y procedimientos de muestreo. La medición de todas las partículas del aire en otras áreas clasificadas, incluidas las zonas amortiguadoras y las antesalas, se debe llevar a cabo en sitios representativos que reflejen la calidad del aire del cuarto en cuestión.

EVALUACIÓN DE DATOS Y NIVELES DE ACCIÓN

Si los niveles medidos durante el programa de muestreo del aire total superan los criterios indicados en la Tabla 2 para la clasificación ISO del área de muestreo, se deben investigar las causas de este desajuste y tomar y documentar acciones correctivas. Se deben revisar los datos reunidos como respuesta a las acciones correctivas para confirmar que las acciones aplicadas han sido efectivas. Son ejemplos de acciones correctivas las mejoras de procesos o de la instalación y la sustitución o reparación de filtros HEPA. El alcance de la investigación debe ser acorde a la desviación y debe incluir una evaluación de las tendencias.

6. MONITOREO MICROBIOLÓGICO DE AIRE Y SUPERFICIES

Un programa eficaz de monitoreo microbiológico del aire y las superficies ofrece información sobre la calidad ambiental del área de preparación magistral. Asimismo, un programa eficaz de monitoreo microbiológico del aire y las superficies identifica las tendencias de la calidad ambiental a lo largo del tiempo, identifica las rutas potenciales de contaminación y permite implementar acciones correctivas para minimizar la contaminación de PME. Las instalaciones de preparación magistral estéril deben elaborar e implementar procedimientos escritos de monitoreo microbiológico del aire y las superficies (ver 17. POE). Se deben documentar todos los procedimientos de monitoreo microbiológico de aire y superficies, los resultados de las pruebas, y las acciones correctivas y se deben guardar los registros conforme a los requisitos expuestos en 20. Documentación. Se deben revisar los datos reunidos como respuesta a las acciones correctivas para confirmar que las acciones aplicadas han sido efectivas.

6.1 Requisitos Generales de Monitoreo

El programa de monitoreo microbiológico de aire y superficies debe incluir 1) el muestreo volumétrico de impacto de partículas viables en el aire y 2) el muestreo de superficies. Los objetivos de un programa de monitoreo microbiológico del aire y las superficies son determinar si existen niveles inaceptables de contaminación y determinar el personal está siguiendo prácticas correctas, si los agentes de limpieza y desinfección son eficaces y si se está manteniendo la calidad ambiental.

El programa de monitoreo microbiológico del aire y las superficies implica la recolección y evaluación de muestras en distintos sitios para detectar contaminantes en el aire y las superficies. Los datos del muestreo microbiológico del aire y las superficies se utilizan después para evaluar los riesgos de contaminación, las potenciales rutas de contaminación, así como la idoneidad de los agentes y procedimientos de limpieza y desinfección. Los datos de los muestreos deben ser revisados regularmente para detectar tendencias y se deben documentar los resultados de tales revisiones.

Asimismo, se deben revisar los resultados del muestreo microbiológico del aire y las superficies junto con los datos del personal (es decir, registros de la capacitación, observaciones visuales, valoraciones de competencia) para evaluar el estado de control e identificar los riesgos potenciales de contaminación. Es preciso llevar a cabo acciones correctivas ante cualquier resultado adverso para mantener la calidad ambiental necesaria para la elaboración de PME. También se deben revisar los datos tras las

acciones correctivas para confirmar que las acciones aplicadas han sido efectivas para obtener los niveles exigidos de calidad microbiológica del aire y las superficies (ver la *Tabla 2*, la *Tabla 5*, y la *Tabla 6*).

El monitoreo microbiológico de aire y superficies se debe llevar a cabo al inicio para que las instalaciones de elaboración de preparaciones magistrales estériles establezcan un nivel basal de calidad ambiental. Tras el muestreo inicial, el ambiente en que se lleva a cabo la elaboración de preparaciones magistrales estériles se debe supervisar siguiendo las frecuencias mínimas descritas en esta sección para garantizar que el ambiente sigue siendo adecuado para realizar estas actividades. La evaluación de los resultados reunidos durante un periodo de tiempo puede ser útil a la hora de identificar tendencias o de determinar que ha sucedido un cambio significativo, incluso cuando los resultados se encuentran dentro de los niveles especificados.

El monitoreo microbiológico del aire y las superficies se debe llevar a cabo en todas las áreas clasificadas en condiciones operativas dinámicas para garantizar que se está manteniendo la calidad ambiental requerida. Además de las frecuencias de muestreo específicas descritas en esta sección, el muestreo se debe realizar en las siguientes circunstancias:

- Junto con la certificación de nuevas instalaciones y equipos
- Después de cualquier reparación de las instalaciones y equipos (ver *4. Controles de Instalaciones e Ingeniería*)
- Como respuesta a problemas identificados (p. ej., crecimiento positivo en pruebas de esterilidad de PME)
- Como respuesta a tendencias identificadas (p. ej., repetición de resultados positivos del muestreo de las puntas de los dedos enguantados, pruebas de llenado de medios no superadas, u observación reiterada de contaminación del aire o las superficies)
- Como respuesta a cambios potencialmente nocivos sobre el ambiente de PME (p. ej., cambio de los agentes de limpieza)

El programa de monitoreo microbiológico del aire y las superficies debe constar claramente descrito en los POE de la instalación, en los cuales se debe incluir un diagrama de los sitios de muestreo, los procedimientos de recolección de muestras, la frecuencia de muestreo, el tamaño de las muestras (p. ej., área de la superficie, volumen de aire), la hora del día en la que efectuar el muestreo en relación a las actividades del área de preparación magistral, y los niveles de acción que desencadenarán acciones correctivas.

Los tiempos y sitios de muestreo se deben seleccionar cuidadosamente en función de su relación con las actividades realizadas en el área. Es importante obtener muestras de aquellos sitios que supongan el máximo riesgo posible de contaminación de los PME y que posiblemente sean representativos de las condiciones de toda el área. Para obtener muestras del aire y las superficies representativas de las condiciones típicas de preparación magistral de la instalación, en todos los CIP y los cuartos clasificados, el muestreo de aire se debe realizar en condiciones operativas dinámicas, mientras que la de superficies se debe efectuar al final de una actividad o turno de preparación magistral pero antes de limpiar y desinfectar el área. El programa de monitoreo se debe diseñar y aplicar de tal modo que se minimice la probabilidad de que el propio muestreo contribuya a contaminar la PME o el ambiente.

Es importante que el personal reciba capacitación sobre el correcto funcionamiento del equipo de muestreo de aire y superficies para garantizar que este proceso se desarrolla de forma precisa y reproducible. Todos los dispositivos para muestreo activo de aire se deben reparar y calibrar según lo recomendado por el fabricante.

6.2 Monitoreo de la Calidad del Aire para Detectar Partículas Viables

Se debe desarrollar e implementar un programa de monitoreo para detectar partículas viables en el aire con el fin de evaluar la calidad microbiológica del aire en todas las áreas clasificadas.

MUESTREO DE PARTÍCULAS AÉREAS VIABLES: CALENDARIO Y SITIOS

Se debe realizar un muestreo volumétrico activo del aire de todas las áreas clasificadas mediante un muestreador de aire por impacto en cada área clasificada (p. ej., CIP ISO Clase 5 y cuartos ISO Clase 7 y 8) en condiciones operativas dinámicas y por lo menos cada 6 meses. Deben seleccionarse sitios de muestreo del aire en todas las áreas clasificadas.

PROCEDIMIENTOS DE MUESTREO

Al momento de realizar el muestreo del CIP, se debe procurar evitar perturbar el flujo de aire unidireccional. Ver la *Casilla 6-1* para procedimientos de muestreo activo del aire. Se debe utilizar un medio de crecimiento microbiológico general que favorezca el crecimiento bacteriano y fúngico (p. ej., TSA). Los COA del fabricante deben verificar que el medio cumple con los requisitos esperados de promoción del crecimiento, pH, y esterilización. Las muestras se deben incubar en una incubadora a temperaturas que promuevan el crecimiento de bacterias y hongos. La temperatura de la incubadora se debe monitorear durante la incubación, ya sea manualmente o mediante un dispositivo de registro continuo; los resultados se deben revisar y documentar según se indique en los POE de la instalación. La incubadora se debe situar en una ubicación fuera del área de preparación de PME estériles.

Casilla 6-1. Procedimientos de Muestreo Activo de Aire Para Monitoreo de Partículas Viables

- Seguir las instrucciones del fabricante sobre el funcionamiento del dispositivo de muestreo activo del aire, incluido la colocación del medio.
- Utilizando el dispositivo de muestreo, analizar por lo menos 1 metro cúbico o 1000 litros de aire de cada ubicación incluida en el muestreo.
- Al final del muestreo, recuperar los dispositivos con medio de cultivo y cubrirlos.
- Invertir los medios e incubarlos a 30°–35° durante no menos de 48 horas. Comprobar si hay crecimiento. Registrar el número total de colonias discretas de microorganismos en cada dispositivo con medio de cultivo en forma de ufc por metro cúbico de aire en un formulario de muestreo ambiental en función del tipo de muestra (es decir, aire viable), la ubicación de la muestra, y la fecha de la muestra.
- A continuación, incubar el medio invertido a 20°–25° durante un mínimo de 5 días más. Comprobar si hay crecimiento en los dispositivos con medio de cultivo. Registrar el número total de colonias discretas de microorganismos en cada dispositivo con medio de cultivo en forma de ufc por metro cúbico de aire en un formulario de muestreo ambiental en función del tipo de muestra (es decir, aire viable), la ubicación de la muestra, y la fecha de la muestra.
- De forma alternativa, con el fin de reducir el periodo general de incubación, se pueden recoger dos muestras de cada ubicación de muestreo e incubarse simultáneamente.
 - Se puede tratar de dos muestras de TSA o de una muestra TSA y una de un medio fúngico [p. ej., agar con extracto de malta (MEA, por sus siglas en inglés) o agar sabouraud dextrosa (SDA, por sus siglas en inglés)].
 - Incubar cada muestra en una incubadora distinta. Incubar una muestra a una temperatura de 30°–35° durante no menos de 48 horas y la otra muestra a 20°–25° durante no menos de 5 días.
 - Si se ha utilizado un medio fúngico en una de las muestras, incubar la muestra de medio fúngico a 20°–25° durante no menos de 5 días.
 - Contar el número total de colonias discretas de microorganismos en cada muestra y registrar estos resultados como ufc por metro cúbico de aire.
 - Registrar los resultados del muestreo en un formulario de muestreo ambiental basado en el tipo de muestra (es decir, aire viable) e incluir la ubicación de la muestra, y la fecha de la muestra.

EVALUACIÓN DE DATOS Y NIVELES DE ACCIÓN

Evaluar los recuentos de ufc contrastándolos con los niveles de acción expuestos en la *Tabla 5* y examinar los recuentos teniendo en cuenta los datos anteriores para identificar tendencias o resultados negativos. Si se recogen dos dispositivos con medio de cultivo en una única ubicación, se debe documentar el crecimiento recuperado en cada uno y se deben aplicar niveles de acción a cada uno de los dispositivos. Si los niveles medidos durante el programa de monitoreo activo del aire viable superan los niveles indicados en la *Tabla 5* para los niveles de clasificación ISO del área de muestreo, se debe investigar la causa e iniciar acciones correctivas. Se deben revisar los datos reunidos como respuesta a las acciones correctivas para confirmar que las acciones aplicadas han sido efectivas. El plan de acción correctiva dependerá del recuento de ufc y del microorganismo recuperado. Son ejemplos de acciones correctivas las mejoras de procesos o de la instalación, la capacitación del personal, la limpieza y desinfección, y la sustitución o reparación de filtros HEPA. El alcance de la investigación debe ser acorde a la desviación y debe incluir una evaluación de las tendencias. Se debe documentar el plan de acción correctiva. Si los niveles medidos durante el muestreo activo de aire viable superan los niveles indicados en la *Tabla 5*, se debe intentar identificar el género de cualquier microorganismo recuperado (ver *Caracterización, Identificación y Tipificación de Cepas Microbianas* (1113)) con la ayuda de un microbiólogo.

Tabla 5. Niveles de Acción para el Muestreo de Partículas Viables en el Aire^a

Clase ISO	Niveles de Acción para el Muestreo de Aire [ufc por metro cúbico (1000 litros) de aire por placa]
5	>1
7	>10
8	>100

^a Adaptado de *Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice*. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, septiembre de 2004.

6.3 Monitoreo de las Superficies para Detectar Partículas Viables

El muestreo de superficies es una herramienta importante utilizada como apoyo para mantener un ambiente controlado adecuado para la elaboración de PME. El muestreo de superficies es útil para que la instalación evalúe procedimientos de limpieza y de manipulación de materiales, procedimientos de limpieza y desinfección de superficies de trabajo, así como la competencia de los empleados en prácticas de trabajo como la limpieza y desinfección de superficies de componentes o viales. Los POE de la instalación deben incluir la descripción de todos los sitios y procedimientos de muestreo.

MUESTREO DE SUPERFICIES: CALENDARIO Y UBICACIONES

El muestreo de superficies para detectar contaminación microbiana en todas las áreas clasificadas y cabinas de transferencia de materiales que conecten áreas clasificadas debe realizarse por lo menos de forma mensual (ver *Control Microbiológico y Monitoreo de Ambientes de Procesamiento Aséptico* (1116)). Se deben obtener muestras de todas las áreas clasificadas, incluido:

- El interior y equipo del CIP
- Áreas de manipulación y de trabajo cerca del CIP
- Superficies de frecuente contacto humano

La recolección de muestras de superficies se debe realizar al final de una actividad o turno de preparación magistral pero antes de limpiar y desinfectar el área.

PROCEDIMIENTOS DE MUESTREO

Ver la *Casilla 6-2* para los procedimientos de muestreo de superficies en superficies llanas. Para el muestreo de estas superficies se deben utilizar dispositivos de muestreo de superficies (p. ej., placas, paletas, o portaobjetos) que contengan medios de crecimiento microbiano. Los COA del fabricante deben verificar que los dispositivos cumplen con los requisitos esperados de promoción del crecimiento, pH, y esterilización. Los dispositivos de muestreo de superficies deben contener un medio de crecimiento microbiano general (p. ej., TSA) con aditivos neutralizantes (p. ej., lecitina y polisorbato 80) para neutralizar los efectos de cualquier resto de agentes desinfectantes. Los dispositivos de muestreo de superficies deben tener una superficie convexa elevada. Para obtener muestras de superficies irregulares o sitios de difícil acceso como grietas, esquinas, y espacios entre superficies, se pueden utilizar hisopos estériles humedecidos con agua estéril o una solución amortiguadora estéril. Una vez obtenidas las muestras, se debe limpiar y desinfectar a fondo el área de muestreo (ver *7. Limpieza, Desinfección, y Aplicación de Agentes Esporicidas en Áreas de Preparación Magistral*).

Las muestras se deben incubar en una incubadora calibrada a temperaturas que promuevan el crecimiento de bacterias y hongos. La temperatura de la incubadora se debe supervisar durante la incubación, ya sea manualmente o mediante un dispositivo de registro continuo; se deben revisar y documentar los resultados. La incubadora se debe situar en una ubicación fuera del área de preparación de PME estériles.

Casilla 6-2. Procedimientos de Muestreo de Superficies

- Retirar la cubierta del dispositivo de muestreo de superficies. Mediante un movimiento de rodillo, presionar firmemente la superficie del medio contra la superficie de la cual debe obtenerse la muestra. El dispositivo de muestreo de superficies dejará un residuo de medio de crecimiento en el sitio de muestreo. Tras obtener la muestra, eliminar el residuo de la superficie utilizando alcohol isopropílico estéril al 70%.
- Cubrir cada uno de los dispositivos de muestreo de superficies. Durante la incubación, almacenar los dispositivos con medio de cultivo de modo que se evite que el condensado gotee sobre el agar y afecte la precisión de la lectura de ufc (p. ej., invirtiendo las placas).
- Incubar los dispositivos de muestreo de superficies a 30°–35° durante no menos de 48 horas. Comprobar si hay crecimiento. Registrar el número total de colonias discretas de microorganismos en cada dispositivo en forma de ufc por muestra en un formulario de muestreo ambiental en función del tipo de muestra (es decir, superficie), la ubicación de la muestra, y la fecha de la muestra.
- Incubar el dispositivo de muestreo de superficies a 20°–25° durante un mínimo de 5 días más. Comprobar si hay crecimiento en los dispositivos. Registrar el número total de colonias discretas de microorganismos en cada dispositivo con medio de cultivo (ufc por muestra) en el registro de muestreo ambiental de acuerdo con el tipo de muestra (es decir, superficie), la ubicación de la muestra, y la fecha de la muestra.
- De forma alternativa, con el fin de reducir el periodo general de incubación, se pueden recoger dos muestras de cada ubicación de muestreo e incubarse simultáneamente.
 - Se puede tratar de dos muestras de TSA o de una muestra TSA y una de un medio fúngico (p. ej., MEA o SDA).
 - Incubar cada muestra en una incubadora distinta. Incubar una muestra a una temperatura de 30°–35° durante no menos de 48 horas y la otra muestra a 20°–25° durante no menos de 5 días.
 - Si se ha utilizado un medio fúngico en una de las muestras, incubar la muestra de medio fúngico a 20°–25° durante no menos de 5 días.
 - Contar el número total de colonias discretas de microorganismos en cada muestra, y registrar estos resultados como ufc por muestra.
 - Registrar los resultados del muestreo en un formulario de muestreo ambiental en función del tipo de muestra (es decir, superficie) e incluir la ubicación de la muestra, y la fecha de la muestra.

EVALUACIÓN DE DATOS Y NIVELES DE ACCIÓN

Evaluar los recuentos de ufc contrastándolos con los niveles de acción expuestos en la *Tabla 6* y examinar los recuentos teniendo en cuenta los datos anteriores para identificar tendencias o resultados negativos. Si se han utilizado dos dispositivos en una única ubicación, debe documentarse el crecimiento recuperado en cada uno y deben aplicarse niveles de acción a cada uno de los dispositivos. Si los niveles medidos durante el muestreo de superficies superan los niveles indicados en la *Tabla 6* para los niveles de clasificación ISO del área de muestreo, se deben investigar las causas de este desajuste e iniciar acciones correctivas. Se deben revisar los datos reunidos como respuesta a las acciones correctivas para confirmar que las acciones aplicadas han sido efectivas. El plan de acción correctiva dependerá del recuento de ufc y del microorganismo recuperado. Son ejemplos de acciones correctivas las mejoras de procesos o de la instalación, la capacitación del personal, la limpieza y desinfección, y la sustitución o reparación de filtros HEPA. El alcance de la investigación debe ser acorde a la desviación y debe incluir una evaluación de las tendencias. Se debe documentar el plan de acción correctiva. Si los niveles medidos durante el muestreo de superficies superan los niveles indicados en la *Tabla 6*, se debe intentar identificar el género de cualquier microorganismo recuperado (ver (1113)) con la ayuda de un microbiólogo.

Tabla 6. Niveles de Acción para el Muestreo de Superficies

Clase ISO	Niveles de Acción para el Muestreo de Superficies (ufc/dispositivo o hisopo)
5	>3
7	>5
8	>50

7. LIMPIEZA, DESINFECCIÓN, Y APLICACIÓN DE AGENTES ESPORICIDAS EN ÁREAS DE PREPARACIÓN MAGISTRAL

La limpieza, desinfección, y aplicación de un agente esporicida son importantes debido a que las superficies en áreas clasificadas y SCA son una fuente potencial de contaminación microbiana de las PME. El proceso de limpieza implica eliminar los materiales orgánicos e inorgánicos de superficies, por lo general mediante un proceso manual o mecánico y un agente de limpieza. El proceso de desinfección implica la destrucción de microorganismos, normalmente mediante un agente químico.

Las superficies se deben limpiar antes de ser desinfectadas a menos que se utilice un limpiador desinfectante de un solo paso registrado por la Environmental Protection Agency (Agencia de Protección Ambiental, EPA) o equivalente mediante el cual la limpieza y desinfección se efectúan en un único paso. Se debe aplicar un agente esporicida para destruir las esporas bacterianas y fúngicas. Algunos limpiadores desinfectantes de un solo paso registrados en la EPA (o equivalente) pueden tener propiedades esporicidas. Una vez realizada la limpieza y desinfección o la limpieza con un limpiador desinfectante de un solo paso, o de haber aplicado agente esporicida en un CIP, aplicar alcohol isopropílico estéril al 70% para eliminar cualquier residuo. Ver la *Tabla 7* para un resumen de los objetivos de los agentes de limpieza, desinfección, y esporicidas.

Tabla 7. Objetivos de los Agentes de Limpieza, Desinfección, y Esporicidas

Tipo de Agente	Objetivo
Agente de limpieza	Producto utilizado para eliminar residuos (p. ej., suciedad, restos, microbios, y fármacos o productos químicos sobrantes) de las superficies.
Desinfectante	Agente químico o físico utilizado en superficies y objetos inanimados para destruir hongos, virus, y bacterias.
Agente esporicida	Agente químico o físico que destruye esporas bacterianas o fúngicas cuando se utiliza en una concentración suficiente durante un tiempo de contacto específico. Se espera que elimine todos los microorganismos vegetativos.

La limpieza y desinfección de superficies y la aplicación del agente esporicida se deben llevar a cabo en los intervalos mínimos especificados en la *Tabla 8* o, si no se realizan preparaciones magistrales diariamente, se deben limpiar y desinfectar las superficies antes de iniciar el proceso de preparación magistral.

Todas las actividades de limpieza y desinfección se deben realizar por parte de personal capacitado y con la vestimenta apropiada aplicando los agentes y procedimientos aprobados por la instalación, los cuales deben estar descritos en los POE. En caso de efectuarse cambios en los procesos de limpieza y desinfección, el personal debe recibir una nueva capacitación. La limpieza se debe efectuar desde las áreas limpias hacia las sucias. La frecuencia, los métodos, y los sitios de limpieza, desinfección, y uso del agente esporicida se deben establecer por escrito en los POE y siguiendo las instrucciones del fabricante; todo el personal de limpieza deberá seguir estos procedimientos. En cuanto al tiempo mínimo de contacto de los agentes de limpieza, desinfección, y esporicidas utilizados, se seguirán las instrucciones del fabricante o los datos publicados. Si se utiliza alcohol isopropílico estéril al 70%, éste deberá dejarse secar. Se deben documentar todas las acciones de limpieza, desinfección, y aplicación de agentes esporicidas según se indique en los POE de la instalación.

Tabla 8. Frecuencia Mínima de Limpieza y Desinfección de Superficies y de Aplicación de Agentes Esporicidas en Áreas Clasificadas y dentro del Perímetro del SCA^a

Área o elemento	Limpieza	Desinfección	Aplicación de Esporicida
CIP y equipo dentro de los CIP	El equipo y todas las superficies interiores del CIP, diariamente y cuando se sepa o sospeche que la superficie está contaminada.	<ul style="list-style-type: none"> El equipo y todas las superficies interiores del CIP, diariamente y cuando se sepa o sospeche que la superficie está contaminada. Aplicar alcohol isopropílico estéril al 70% a la superficie de trabajo horizontal por lo menos cada 30 minutos si el proceso de preparación magistral requiere 30 minutos o menos. Si el proceso de preparación magistral requiere más de 30 minutos, la preparación magistral no se debe interrumpir y las superficies de trabajo del CIP se deben desinfectar inmediatamente una vez finalizada la preparación magistral. 	Mensualmente
Bandeja de trabajo extraíble del CIP	<ul style="list-style-type: none"> Superficie de trabajo de la bandeja, diariamente Todas las superficies y el área bajo la bandeja de trabajo, mensualmente 	<ul style="list-style-type: none"> Superficie de trabajo de la bandeja, diariamente Todas las superficies y el área bajo la bandeja de trabajo, mensualmente 	<ul style="list-style-type: none"> Superficie de trabajo de la bandeja, mensualmente Todas las superficies y el área bajo la bandeja de trabajo, mensualmente
Cabinas de transferencia de materiales	Diariamente	Diariamente ^b	Mensualmente
Superficies de trabajo fuera del CIP	Diariamente	Diariamente ^b	Mensualmente
Pisos	Diariamente	Diariamente ^b	Mensualmente
Paredes, puertas, y marcos de puertas	Mensualmente	Mensualmente ^b	Mensualmente
Cielos rasos ^c	Mensualmente	Mensualmente ^b	Mensualmente
Estantes de almacenamiento y recipientes de basura	Mensualmente	Mensualmente ^b	Mensualmente

Tabla 8. Frecuencia Mínima de Limpieza y Desinfección de Superficies y de Aplicación de Agentes Esporicidas en Áreas Clasificadas y dentro del Perímetro del SCA^a (continuación)

Área o elemento	Limpieza	Desinfección	Aplicación de Esporicida
Equipos fuera de los CIP	Mensualmente	Mensualmente ^b	Mensualmente

^a La limpieza de lavabos se describe en 4.4 Fuentes de Agua.

^b Muchos desinfectantes registrados por la EPA son agentes de desinfección de un solo paso, lo que significa que el desinfectante está formulado para ser eficaz en presencia de suciedad leve a moderada sin necesidad de aplicar un paso adicional de limpieza.

^c Los cielos rasos de los SCA únicamente se deben limpiar, desinfectar y tratar con agente esporicida cuando estén visiblemente sucios y cuando se sepa o sospeche que la superficie está contaminada.

7.1 Limpieza, Desinfección, y Agentes Esporicidas

Los agentes de limpieza y desinfección se deben seleccionar y utilizar teniendo en cuenta cuidadosamente su compatibilidad, eficacia y la seguridad del usuario. A la hora de seleccionar y utilizar desinfectantes se debe considerar, entre otros, su actividad antimicrobiana, la inactivación por materia orgánica, los residuos, su vida útil, los requisitos de preparación del agente desinfectante, y la aptitud respecto a las superficies que se vayan a desinfectar. Una vez aplicado el agente desinfectante o esporicida a la superficie, se debe dejar actuar durante el tiempo de contacto mínimo especificado por el fabricante.

7.2 Suministros de Limpieza

Todos los productos de limpieza (p. ej., paños, esponjas y cabezales de los trapeadores), a excepción de los mangos y soportes, deben ser de materiales que desprendan poca pelusa. Los paños, esponjillas y cabezales de trapeadores deben ser desechables. Si se utilizan suministros de limpieza desechables, éstos deben desecharse después de cada actividad de limpieza. Las herramientas de limpieza reutilizables deben estar hechas de materiales que puedan limpiarse (p. ej., sin mangos de madera) y se deben limpiar y desinfectar antes y después de cada uso. Las herramientas de limpieza reutilizables se deben utilizar exclusivamente en las áreas clasificadas o en el SCA y no se deben retirar de estas áreas excepto cuando se vayan a eliminar. Su eliminación debe proceder según corresponda en función de las características de cada herramienta. Se deben eliminar los suministros de limpieza utilizados en las áreas clasificadas y SCA de forma que se minimice el potencial de dispersar los contaminantes en el aire (p. ej., con la mínima agitación, lejos de las superficies de trabajo).

7.3 Limpieza, Desinfección, y Aplicación de Agentes Esporicidas en el CIP

Limpieza, desinfectar, y tratar con agente esporicida todo el equipo y todas las superficies interiores del CIP siguiendo las frecuencias mínimas especificadas en la Tabla 8. Ver la Casilla 7-1 y la Casilla 7-2 para los procedimientos de limpieza, desinfección, y aplicación de agentes esporicidas en el CIP.

Casilla 7-1. Procedimientos de Limpieza y Desinfección en el CIP

- Eliminar partículas, suciedad, o residuos visibles con una solución apropiada (p. ej., *Agua Estéril para Inyección* o *Agua Estéril para Irrigación*) utilizando paños estériles que desprendan poca pelusa.
- Con un paño de poca pelusa, limpiar el equipo y todas las superficies interiores del CIP aplicando un agente de limpieza seguido de un agente desinfectante, o aplicando un limpiador desinfectante de un solo paso registrado en la EPA (o equivalente).
- Asegurarse de que se respeta el tiempo de contacto especificado por el fabricante.
- Utilizando un paño de poca pelusa, aplicar alcohol isopropílico estéril al 70% al equipo y a todas las superficies interiores del CIP.
- Dejar secar la superficie por completo antes de iniciar la preparación magistral.

Casilla 7-2. Procedimientos para Aplicar Agentes Esporicidas en el CIP

- Eliminar partículas, suciedad, o residuos visibles con una solución apropiada (p. ej., *Agua Estéril para Inyección* o *Agua Estéril para Irrigación*) utilizando paños estériles que desprendan poca pelusa.
- Una vez terminadas la limpieza y desinfección (Casilla 7-1), aplicar el agente esporicida a todas las superficies y el área debajo de la bandeja de trabajo utilizando un paño de poca pelusa. Si el agente esporicida es un limpiador esporicida desinfectante de un solo uso registrado en la EPA (o equivalente), no será necesario llevar a cabo la limpieza y la desinfección en pasos separados.
- Asegurarse de que se respeta el tiempo de contacto especificado por el fabricante.
- Utilizando un paño de poca pelusa, aplicar alcohol isopropílico estéril al 70% a todas las superficies interiores, incluida la parte inferior de la bandeja de trabajo.
- Dejar secar la superficie por completo antes de iniciar la preparación magistral.

8. INTRODUCCIÓN DE ELEMENTOS EN EL CIS Y EL CIP

8.1 Introducción de Elementos en el Área Limpia y el SCA

Antes de introducir algún elemento en la parte limpia de una antesala, de colocarlo en una cabina de transferencia de materiales, o de entrarlo en el perímetro de un SCA y siempre que no se comprometa la integridad del envase, dicho elemento se debe limpiar con un agente esporicida, un desinfectante registrado en la EPA, o alcohol isopropílico estéril al 70% utilizando paños que desprendan poca pelusa y guantes. Si se utiliza un agente desinfectante o esporicida registrado en la EPA, éste se debe dejar actuar durante el tiempo de contacto mínimo especificado por el fabricante. Si se utiliza alcohol isopropílico estéril al 70%, éste se deberá dejar secar. El procedimiento de limpieza con el paño no debe afectar a la legibilidad del texto de la etiqueta del producto.

8.2 Introducción de Elementos en el CIP

Justo antes de introducir cualquier elemento en el CIP, dicho elemento se debe limpiar con alcohol isopropílico estéril al 70% utilizando paños que desprendan poca pelusa y se debe dejar secar antes de usarlo. Cuando se reciben elementos estériles en envases sellados destinados a conservarlos estériles hasta el momento de abrirlos, los elementos estériles se pueden retirar de sus envoltorios al introducirlos en el CIP ISO Clase 5 sin que sea necesario limpiar los elementos estériles del suministro individualmente con alcohol isopropílico estéril al 70%. El procedimiento de limpieza con el paño no debe afectar a la legibilidad del texto de la etiqueta del producto.

8.3 Uso de Alcohol Isopropílico Estéril al 70% en Sitios Críticos dentro del CIP

Los sitios críticos (p. ej., tapones de viales, cuellos de ampollas, y septos de bolsas intravenosas) se deben limpiar con un paño con alcohol isopropílico estéril al 70% en el CIP de forma que se aplique una acción química y física para eliminar los contaminantes. El alcohol isopropílico estéril al 70% se debe dejar secar antes de abrir o perforar los tapones/septos o de romper el cuello de las ampollas.

9. EQUIPOS, SUMINISTROS, Y COMPONENTES

9.1 Equipos

Los CIP se describen en 4.2 *Diseño de la Instalación y Controles Ambientales, Tipos y Ubicación de los CIP*. La composición de los equipos utilizados en la elaboración de PME [p. ej., dispositivos automatizados de preparación magistral (DAP) y balanzas] debe ser la adecuada, de modo que las superficies que entren en contacto con los componentes no reaccionen ni los adsorban. El equipo que se deba introducir en las áreas clasificadas se debe limpiar con un agente esporicida, un desinfectante registrado en la EPA, o alcohol isopropílico estéril al 70% utilizando paños que desprendan poca pelusa.

El equipo se debe colocar de forma que facilite las operaciones de preparación magistral estéril. El equipo debe ser capaz de funcionar de forma correcta y dentro de los parámetros de rendimiento requeridos. El personal de preparación magistral debe seguir los POE establecidos para la calibración, mantenimiento, limpieza, y uso del equipo teniendo en cuenta las recomendaciones del fabricante. El personal debe guardar los registros de calibración, verificación, y mantenimiento del equipo de conformidad con los requisitos expuestos en 20. *Documentación*.

Los dispositivos automatizados de preparación magistral y otros equipos similares están diseñados para asistir al preparador en procesos de preparación magistral aportando automáticamente volúmenes específicos de una o varias soluciones bajo control computarizado.

Antes de usar un dispositivo automatizado de preparación magistral u otro equipo similar, el personal de preparación magistral debe evaluar la precisión del mismo antes de utilizarlo por primera vez y, después, cada día que se vaya a utilizar el equipo para elaborar PME. La precisión del equipo se puede supervisar evaluando las variaciones diarias de las mediciones de exactitud. El personal de preparación magistral debe guardar un registro diario de las mediciones de exactitud de los días en los que se utiliza el equipo. En caso de que las mediciones de exactitud den resultados fuera de las especificaciones del fabricante, se deberán implementar acciones correctivas.

9.2 Suministros

La composición de los suministros (p. ej., vasos de precipitados, utensilios, agujas, jeringas, filtros, y tubuladuras) debe ser la adecuada, de modo que las superficies que entran en contacto con los componentes no reaccionen ni los adsorban. Los suministros que estén en contacto directo con las PME deben ser estériles y estar despirogenizados.

9.3 Componentes

El personal de preparación magistral debe seguir los POE de la instalación, los cuales deben describir la selección, recepción, evaluación, manipulación, almacenamiento, y documentación de todos los componentes de las PME, incluidos todos los ingredientes, envases y cierres.

SELECCIÓN DE COMPONENTES

Cuando estén disponibles y siempre que sean apropiados para la PME prevista, se deberán utilizar productos estériles de fabricación convencional.

IFA:

- Deben cumplir con los criterios de la monografía correspondiente de la *USP-NF*, en caso de que exista una.
- Deben contar con un COA con las especificaciones y los resultados de las pruebas que muestre que el IFA cumple con las especificaciones.
- Se deben obtener de una instalación registrada en la FDA.

Resto de componentes distintos del IFA:

- Deben cumplir con los criterios de la monografía correspondiente de la *USP-NF*, en caso de que exista una.
- Deben ir acompañados de documentación (p. ej., COA, etiquetado) que incluya las especificaciones y los resultados de las pruebas y muestre que el componente cumple con las especificaciones.
- Se deben obtener de una instalación registrada en la FDA.

- Si no se puede obtener de una instalación registrada en la FDA, la persona o personas designadas deben seleccionar una fuente adecuada y fiable (ver *Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos a Granel* (1197)). La instalación de preparación magistral debe establecer la identidad, concentración, pureza, y calidad de los ingredientes obtenidos de tal proveedor mediante métodos razonables. Los métodos razonables pueden incluir, entre otros, inspecciones visuales, la evaluación del COA entregado por el fabricante, o la verificación mediante una prueba analítica de la muestra para determinar que el componente es de conformidad con el COA u otras especificaciones.

Todos los IFA y demás componentes utilizados deben ser evaluados para comprobar que su uso es adecuado para la preparación de fármacos estériles. Los componentes etiquetados como “no adecuados para uso farmacéutico”, “no adecuados para uso inyectable”, “no adecuados para uso humano”, o una declaración equivalente, no se deben utilizar en la elaboración de preparaciones magistrales con estos fines.

Todos los lotes de envases y sistemas de envase-cierre despirogenizados estériles disponibles comercialmente deben ir acompañados de un COA u otra documentación que muestre que cumplen las especificaciones establecidas (es decir, requisitos de esterilidad y despirogenización). Si la esterilización y la despirogenización de los suministros o de los sistemas de cierre-envase se realizan en el lugar, se debe establecer y documentar la eficacia de cada proceso (ver *Esterilización de Artículos Farmacéuticos* (1229)).

RECEPCIÓN DE COMPONENTES

En el momento de recibir cada lote de un componente, se debe examinar el envase externo para comprobar si presenta deterioro u otros aspectos de calidad inaceptable. El personal de la instalación debe verificar el etiquetado y el estado del componente (p. ej., si el envasado exterior está estropeado y si los mecanismos detectores de temperatura indican que el componente ha sido expuesto a temperaturas excesivas).

En caso de determinar que un componente tiene una calidad inaceptable, se debe rechazar el componente de inmediato, etiquetar claramente como rechazado, y aislar para evitar que se use antes de haberlo desechado de la forma apropiada. Asimismo, se deben examinar todos los lotes del mismo componente y el mismo proveedor para determinar si otros lotes tienen el mismo defecto.

La fecha de recepción en la instalación de preparación magistral se debe anotar de forma clara en todos los envases de IFA o sustancias agregadas en los que no esté indicada la fecha de caducidad del proveedor. A los envases de componentes (es decir, de IFA y sustancias agregadas) sin fecha de caducidad del proveedor se les debe asignar una fecha de caducidad conservadora inferior a 1 año tras la fecha de recepción en la instalación de preparación magistral.

EVALUACIÓN DEL COMPONENTE ANTES DE USARLO

El personal de preparación magistral debe confirmar que los componentes para las PME tienen la identidad correcta, calidad apropiada, no han caducado y que se han almacenado en las condiciones apropiadas. Para ello se debe utilizar la siguiente información: receta u orden de medicación, registro de preparación magistral, registro maestro de formulación magistral (si se utiliza), etiquetas del proveedor, COA de los IFA y demás componentes, etiquetado de los productos estériles de fabricación convencional, etiquetado de las PME, y documentación de las condiciones y prácticas de almacenamiento de la instalación de preparación magistral.

Todos los componentes se deben inspeccionar de nuevo antes de usarlos. Se deben inspeccionar de nuevo todos los envases para asegurar de que tras almacenarlos no presentan roturas, de que las tapas o los cierres no están flojos y de que el contenido no tiene ninguna desviación en relación con el aspecto, aroma, y textura esperados. Los envase-cierres estériles se deben inspeccionar de nuevo visualmente para garantizar que no presentan defectos que pudieran comprometer la esterilidad y que son adecuados en todos los sentidos para su uso previsto.

En caso de determinar que un componente tiene una calidad inaceptable, se debe rechazar el componente de inmediato, etiquetar claramente como rechazado, y aislar para evitar que se use antes de haberlo desechado de la forma apropiada. Asimismo, se deben examinar todos los lotes del mismo componente y el mismo proveedor para determinar si otros lotes tienen el mismo defecto.

MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE COMPONENTES

Todos los componentes se deben manipular y almacenar de modo que se prevenga la contaminación y el deterioro y que se eviten confusiones. Los componentes se deben almacenar en envases cerrados en condiciones de temperatura, humedad e iluminación acordes a las indicadas en las monografías oficiales o a las especificadas por los proveedores o fabricantes.

El personal debe supervisar la temperatura de las áreas en las que se almacenen los componentes para determinar si la temperatura se mantiene en el intervalo adecuado; esto se puede realizar manualmente por lo menos una vez al día en los días en los que la instalación está abierta, o bien mediante un dispositivo de registro continuo de la temperatura. Los resultados de las lecturas de temperatura deben ser documentados en un registro de temperatura o almacenados en un dispositivo de registro continuo; y esta información debe ser recuperable. Todo el equipo de monitoreo se debe calibrar o verificar para comprobar su exactitud siguiendo las recomendaciones del fabricante o cada 12 meses en caso de que no esté especificado por el fabricante.

10. ESTERILIZACIÓN Y DESPIROGENIZACIÓN

A la hora de seleccionar el método de esterilización para las PME preparadas con uno o más componentes de partida no estériles o si se usan suministros o dispositivos no estériles, el personal debe tener en cuenta la naturaleza de los componentes, sus propiedades físicas y químicas, y el sistema de envase-cierre previsto. El método de esterilización utilizado debe esterilizar la PME sin degradar su estabilidad física y química (p. ej., afectar a su concentración, pureza, o calidad) ni la integridad del envasado. Ver también la familia de capítulos (1229).

A la hora de seleccionar el método de esterilización apropiado se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- La esterilización terminal (p. ej., calor seco, vapor, o irradiación) es el método preferido a menos que la PME o el sistema de envase-cierre en concreto no toleren la esterilización terminal.
- La esterilización por vapor no es una opción si la humedad, la presión, o las temperaturas utilizadas degradarán la PME o si no hay suficiente humedad para esterilizar la PME dentro del sistema de envase-cierre sellado final.
- La filtración no es una opción durante la preparación magistral de una suspensión si las partículas del fármaco suspendidas se eliminarán con el filtro utilizado.

Las PME tratadas mediante esterilización terminal (p. ej., calor seco, vapor, o irradiación) deben usar un proceso destinado a obtener una probabilidad de unidad no estéril (PNSU, por sus siglas en inglés) de 10^{-6} . [NOTA—Este concepto también se denomina nivel de garantía de esterilidad (SAL, por sus siglas en inglés).] Una PNSU de 10^{-6} es equivalente a la probabilidad de que 1 unidad entre un millón no sea estéril. Cuando se llenan asepticamente envases estériles con PME tras haberlas esterilizado por filtración, no es posible aplicar valores PNSU a dichas PME porque la esterilización por filtración no es una esterilización terminal.

Las preparaciones magistrales inyectables que contienen componentes no estériles o que entran en contacto con dispositivos no estériles (p. ej., envases, tubos) durante cualquier fase del procedimiento de preparación magistral deben esterilizarse antes de pasadas 6 horas de haber finalizado la preparación para minimizar la generación de endotoxinas bacterianas en las PME.

Los POE de la instalación deben incluir una descripción del proceso de esterilización terminal y despirogenización, incluidos la temperatura, la presión (si corresponde), la duración, las condiciones de carga permisibles en cada ciclo, y el uso de indicadores biológicos y viales para desafío de endotoxinas (VDE).

Los POE deben incluir la capacitación y las competencias del personal en todos los métodos y equipos de esterilización utilizados en la instalación. Asimismo, los POE deben incluir un programa y un método para establecer y verificar la eficacia de los métodos de esterilización terminal y despirogenización elegidos, así como los métodos para limpiar y mantener los equipos de esterilización y de despirogenización.

10.1 Despirogenización

Ver *Despirogenización por Calor Seco* (1228.1). La despirogenización por calor seco se debe utilizar para eliminar los pirógenos de envases y componentes de vidrio, metal y otros materiales termoestables. Los procesos de despirogenización operan normalmente en un rango de temperaturas, desde aproximadamente 170° hasta alrededor de 400° , dependiendo del tiempo de exposición (p. ej., un ciclo podría mantener los elementos a 250° durante 30 minutos para esterilizarlos y despirogenizarlos). El periodo de exposición debe incluir tiempo suficiente para que los elementos alcancen la temperatura de despirogenización. Los elementos se deben mantener a la temperatura de despirogenización durante todo el periodo de despirogenización.

La eficacia del ciclo de despirogenización por calor seco se debe establecer inicialmente y verificar cada año mediante VDE para demostrar que el ciclo es capaz de lograr una reducción de ≥ 3 log en las endotoxinas (ver *Prueba de Endotoxinas Bacterianas* (85)). La eficacia del ciclo de despirogenización se debe establecer de nuevo si se producen cambios respecto al ciclo de despirogenización descrito en los POE (p. ej., cambios en las condiciones de carga, duración, temperatura). Se debe documentar esta verificación.

Los elementos no termoestables deben despirogenizarse enjuagándolos con agua estéril apirógena (p. ej., *Agua Estéril para Inyección*, la *Agua Estéril para Irrigación*) y luego se deben escurrir o secar en su totalidad inmediatamente antes de utilizarlos para realizar preparaciones magistrales.

10.2 Esterilización por Filtración

Ver *Esterilización de Líquidos por Filtración* (1229.4). Los filtros de esterilización deben ser estériles, estar despirogenizados, tener un tamaño de poro nominal de $0,22 \mu\text{m}$ o menos e incluir etiquetado para uso farmacéutico. Los filtros de esterilización con un etiquetado en el que se indique “solo para uso de laboratorio” o una declaración equivalente no se deben usar para la preparación magistral de PME. Los filtros de esterilización deben estar certificados por el fabricante para retener por lo menos 10^7 microorganismos de una cepa de *Brevundimonas diminuta* por cada centímetro cuadrado del área de superficie de la cara superior del filtro en condiciones similares a las que se utilizarán para filtrar las PME (es decir, presión, tasa de flujo, y volumen filtrado).

La persona o personas designadas deben garantizar —a partir de la información publicada disponible, de la documentación del proveedor, o a través de desafíos directos (p. ej., filtración de la PME)— que los filtros 1) son física y químicamente compatibles con todos los ingredientes de la PME (p. ej., los alcoholes miscibles en agua podrían dañar la integridad del filtro), 2) son químicamente estables en las condiciones de presión y temperatura que se utilizarán, y 3) tienen suficiente capacidad para filtrar los volúmenes necesarios. Las dimensiones del filtro y la PME a esterilizar por filtración deben permitir que el proceso de esterilización se complete sin necesidad de reemplazar el filtro durante el proceso. Las unidades de filtro usadas para esterilizar las PME deben someterse a las pruebas de integridad recomendadas por el fabricante, como la prueba de punto de burbuja posterior al uso. Si se requieren múltiples filtros para el proceso de preparación magistral, todos ellos deben superar una prueba de integridad del filtro.

Cuando se sabe que la PME contiene una cantidad excesiva de partículas, debe realizarse un paso previo a la filtración utilizando un filtro con un tamaño nominal de poro mayor (p. ej., $1,2 \mu\text{m}$) o colocando un filtro adicional de tamaño nominal de poro mayor antes del filtro de esterilización para eliminar las partículas contaminantes grandes antes de hacer pasar la PME por el filtro de grado esterilizante. La existencia de un exceso de partículas que requiera un paso previo a la filtración podría ser una señal de que la formulación no es apropiada, por lo que se deberán entonces evaluar la formulación y el proceso y modificar si es necesario. Las PME elaboradas con un filtro que no ha cumplido con las pruebas de integridad se deben desechar o, una vez investigada la causa del incumplimiento y seleccionado un filtro apropiado, volver a filtrar una vez más como máximo para esterilizarlas.

10.3 Esterilización por Calor de Vapor

Las temperaturas utilizadas para lograr la esterilización por calor de vapor son menores que las utilizadas para la despirogenización. El proceso de la esterilización térmica utilizando vapor saturado bajo presión (es decir, en autoclave) es el método de esterilización terminal preferido para las PME acuosas en su sistema de envase-cierre sellado final (ver *Esterilización con Vapor de Agua por Contacto Directo* ⟨1229.1⟩). La esterilización por vapor no es una opción si la humedad, la presión, o las temperaturas utilizadas degradarían la PME.

Para lograr la esterilidad mediante esterilización por vapor, todos los materiales se deben exponer directamente al vapor bajo la presión adecuada durante el periodo de tiempo necesario, según determine el uso de los indicadores biológicos apropiados, para esterilizar los elementos (p. ej., entre 20 y 60 minutos a vapor saturado a 121° bajo una presión de 15 psi, dependiendo del volumen o el tamaño de la PME que se está esterilizando). La duración del periodo de exposición debe incluir tiempo suficiente para que todo el contenido de la PME y los demás elementos alcancen la temperatura de esterilización. La PME y los demás elementos se deben mantener a la temperatura de esterilización durante todo el periodo de esterilización.

Las PME se deben colocar en la autoclave de forma que el vapor llegue a las PME sin atrapar el aire. El uso de bandejas planas de acero inoxidable con los costados bajos o los fondos ventilados permitirá que el vapor entre en contacto con la PME. A la hora de preparar para la esterilización por vapor aquellos elementos que se deban envolver, envolverlos en una tela o un papel protectores de bajo desprendimiento de partículas o sellarlos en sobres que permitan la penetración del vapor y que estén diseñados para evitar la contaminación microbiana después de su esterilización. En el caso de las PME, inmediatamente antes de llenar las ampollas y viales que se esterilizarán por vapor, las soluciones se deben pasar por un filtro con un tamaño nominal de poro de máximo 1,2 μm para eliminar las partículas.

Los envases sellados deben poder generar vapor internamente. Los viales vacíos con tapón y precintados deben contener una pequeña cantidad de humedad para generar vapor. Los envases profundos, tales como los vasos de precipitados y las probetas graduadas, se deben invertir o colocar de costado en un ángulo descendente para minimizar la cantidad de aire atrapado y facilitar el drenaje del condensado, o se debe introducir en ellos una pequeña cantidad de agua estéril antes de la esterilización por vapor. Los materiales porosos y aquellos elementos con recorridos ocluidos (p. ej., tuberías) solo se deben esterilizar por vapor si la cámara del autoclave cuenta con ciclos adecuados para productos secos, como por ejemplo un proceso de vaciado previo que elimine el aire antes de enviar el vapor a la cámara. Los tapones elastoméricos y muchos otros productos secos necesitarán un ciclo de secado tras la exposición al vapor para eliminar la humedad condensada o absorbida.

La eficacia de la esterilización por vapor se debe verificar y documentar con cada carga u operación de esterilización utilizando indicadores biológicos apropiados, tales como esporas de *Geobacillus stearothermophilus*, ATCC 12980, ATCC 7953, o equivalente (ver *Indicadores Biológicos para Esterilización* ⟨1229.5⟩) y otros métodos de confirmación como los integradores e indicadores fisicoquímicos (ver *Integradores e Indicadores Fisicoquímicos para Esterilización* ⟨1229.9⟩).

El vapor aplicado no debe contener contaminantes y se debe generar utilizando el agua recomendada por el fabricante. Se debe utilizar un registrador de datos calibrado o un gráfico para supervisar cada ciclo y para detectar irregularidades del ciclo (p. ej., desviaciones de temperatura o presión). La fecha, así como el número de operaciones y cargas del esterilizador por vapor (autoclave) utilizado para esterilizar una PME deben ser documentados en los registros de la instalación.

10.4 Esterilización por Calor Seco

Se puede usar calor seco para aquellos elementos que no se puedan esterilizar por vapor u otros medios, cuando la humedad dañaría el material o el material de la envoltura es impermeable (ver *Esterilización por Calor Seco* ⟨1229.8⟩). La esterilización por calor seco requiere temperaturas más altas y tiempos de exposición más prolongados que la esterilización por vapor. El periodo de exposición debe incluir tiempo suficiente para que todo el contenido de las PME y los demás elementos alcancen la temperatura de esterilización. La PME y los demás elementos se deben mantener a la temperatura de esterilización durante todo el periodo de esterilización.

La esterilización por calor seco se realiza por lo general en un horno destinado a esterilización a una temperatura de 160° o mayor. Si se utilizan temperaturas inferiores, se debe demostrar que se logra una esterilización eficaz (ver *Esterilización por Calor Seco* ⟨1229.8⟩, *Validación De La Esterilización Por Calor Seco*, *Indicadores Biológicos*).

El aire calentado debe estar distribuido de forma equitativa en toda la cámara, condición que suele conseguirse mediante un ventilador. El horno calibrado debe estar provisto de controles de temperatura y un temporizador. Durante la esterilización se debe dejar suficiente espacio entre los materiales para permitir la circulación del aire caliente. Se debe utilizar un registrador de datos calibrado o un gráfico para supervisar cada ciclo y se deben revisar los datos obtenidos para identificar irregularidades del ciclo (p. ej., desviaciones de temperatura o tiempo de exposición).

La eficacia del método de esterilización por calor seco se debe verificar y documentar con cada carga u operación de esterilización utilizando indicadores biológicos apropiados, tales como esporas de *Bacillus atrophaeus*, ATCC 9372 (ver ⟨1229.5⟩), y otros métodos de confirmación (p. ej., dispositivos sensores de temperatura). La fecha, así como el número de operaciones y cargas del esterilizador por calor seco utilizado para esterilizar una PME deben ser documentados en los registros de preparación magistral.

11. REGISTROS MAESTROS DE FORMULACIÓN Y REGISTROS DE PREPARACIÓN MAGISTRAL

11.1 Creación de Registros Maestros de Formulación

Un Registro Maestro de Formulación es un registro detallado de los procedimientos que describe cómo preparar una PME. Se debe crear un Registro Maestro de Formulación para las PME preparadas para más de 1 paciente y para las PME elaboradas con uno o varios ingredientes no estériles. Cualquier cambio o alteración respecto al Registro Maestro de Formulación debe ser

aprobado y documentado según se indique en los POE de la instalación. La *Casilla 11-1* presenta una lista de la información que se debe incluir en un Registro Maestro de Formulación.

Casilla 11-1. Registros Maestros de Formulación

Un Registro Maestro de Formulación debe incluir al menos la siguiente información:

- Nombre, concentración o actividad, y forma farmacéutica de la PME
- Identidades y cantidades de todos los ingredientes
- Tipo y tamaño de los sistemas de envase-cierre
- Instrucciones completas de preparación de la PME, incluidos el equipo, los suministros, una descripción de los pasos de la preparación magistral, y cualquier precaución especial a tener en cuenta
- Descripción física de la PME final
- FLU y requisitos de almacenamiento
- Fuente de referencia para apoyar la estabilidad de la PME
- Procedimientos de control de calidad (QC, por sus siglas en inglés) (p. ej., pruebas de pH, prueba de integridad del filtro)
- Cualquier otra información necesaria para describir el proceso de preparación magistral y garantizar su repetibilidad [p. ej., ajuste del pH y la tonicidad, método de esterilización (p. ej., vapor, calor seco, irradiación, o filtrado)]

11.2 Creación de Registros de Preparación Magistral

Un Registro de Preparación Magistral documenta la elaboración magistral de cada PME. Se debe crear un Registro de Preparación Magistral para todas las PME. Se debe crear el Registro de Preparación Magistral para documentar el proceso de preparación magistral o el proceso de reenvasado. Una receta o una orden de medicación o una etiqueta pueden servir como registro de preparación magistral. Si se utiliza un dispositivo automatizado de preparación magistral, un sistema de gestión del flujo de trabajo, u otro equipo similar, la información requerida en el registro de preparación magistral se puede almacenar de forma electrónica siempre y cuando se pueda acceder a ella y contenga la información necesaria (ver la *Casilla 11-2*). Se puede utilizar un Registro Maestro de Formulación como base para preparar el Registro de Preparación Magistral. Por ejemplo, se puede crear una copia del Registro Maestro de Formulación con espacios para registrar la información necesaria para completar el Registro de Preparación Magistral. La *Casilla 11-2* presenta una lista de la información que se debe incluir en un Registro de Preparación Magistral.

Casilla 11-2. Registros de Preparación Magistral

Un Registro de Preparación Magistral debe incluir al menos la siguiente información:

- Nombre, concentración o actividad, y forma farmacéutica de la PME
 - Fecha y hora de preparación de la PME
 - Número de identificación interno asignado (p. ej., prescripción, pedido o número de lote)
 - Un método para identificar a las personas involucradas en el proceso de preparación magistral y en la verificación de la PME final
 - Nombre de todos los componentes
 - Proveedor, número de lote, y fecha de caducidad de cada componente de las PME preparadas para más de 1 paciente y de las PME elaboradas con uno o varios ingredientes no estériles
 - Peso o volumen de todos los componentes
 - Concentración o actividad de todos los componentes
 - Cantidad total preparada
 - FLU asignada y requisitos de almacenamiento
 - Resultados de los procedimientos de QC (p. ej., inspección visual, prueba de integridad del filtro, pruebas de pH)
- Si corresponde, el Registro de Preparación Magistral también debe incluir:
- Referencia al Registro Maestro de Formulación para la PME
 - Cálculos realizados para determinar y verificar las cantidades o concentraciones de los componentes

12. PRUEBAS E INSPECCIONES DE LIBERACIÓN

Todos los procedimientos de inspecciones de liberación (p. ej., inspecciones visuales y pruebas) se deben incluir en la documentación de la instalación (ver *11. Registros Maestros de Formulación y Registros de Preparación Magistral* y *17. POE*). Se debe investigar cualquier resultado que no cumpla con las especificaciones y se debe implementar y documentar un plan de acción correctiva como parte del programa de garantía de calidad (QA, por sus siglas en inglés) y de QC (ver *18. Garantía de Calidad y Control de Calidad*).

12.1 Inspección Visual

Una vez finalizada la elaboración de la preparación magistral y antes de su liberación y dispensación, se debe inspeccionar visualmente la PME para determinar si su apariencia física es la esperada (p. ej., inspeccionarla para comprobar que no se observan partículas visibles inapropiadas ni otras materias extrañas y que no presenta decoloración u otros defectos). Esta inspección visual también debe confirmar que la PME y su etiquetado coinciden con la receta u orden de medicación. La inspección también debe incluir una inspección visual de la integridad del sistema de envase-cierre (p. ej., comprobar que no haya fugas, el envase no esté quebrado o los sellos no son inapropiados). Las PME que presenten defectos se deben desechar o marcar y aislar de los productos aceptables de manera que se evite su liberación o administración.

Cuando una PME no vaya a ser liberada o administrada el día en que se ha preparado, se debe realizar una inspección visual inmediatamente antes de su liberación o administración para asegurarse de que la PME no presenta ningún defecto (p. ej., precipitado, turbidez, o fugas) que haya podido desarrollarse durante su almacenamiento. Las PME que presenten tales defectos

se deben desechar de inmediato o marcar y aislar de los productos aceptables de manera que se evite su liberación o administración. Cualquier defecto puede ser indicio de problemas de esterilidad y estabilidad, los cuales deberán investigarse para determinar su causa (ver 18. *Garantía de Calidad y Control de Calidad*).

12.2 Pruebas de Esterilidad

No se requieren pruebas de esterilidad para las PME de Categoría 1 (ver la *Tabla 10*). Si a una PME de Categoría 2 se le asigna una FLU que requiera la realización de pruebas de esterilidad (ver la *Tabla 11*), dichas pruebas se deben realizar de acuerdo con ⟨71⟩ o con un método de validación alternativo (ver *Validación de Métodos Microbiológicos Alternativos* ⟨1223⟩) que no sea inferior a las pruebas descritas en ⟨71⟩.

Si se llevan a cabo pruebas de esterilidad, la cantidad mínima a analizar de cada envase para cada medio será la especificada en *Pruebas de Esterilidad* ⟨71⟩, *Tabla 2*, y el número de envases a analizar requeridos en función del tamaño del lote según será el indicado en *Pruebas de Esterilidad* ⟨71⟩, *Tabla 3*, excepto para los casos descritos a continuación.

Si el número de PME que se va a elaborar en un único lote es inferior al número de PME a analizar especificado en *Pruebas de Esterilidad* ⟨71⟩, *Tabla 3*, se deberán elaborar unidades adicionales para poder realizar las pruebas de esterilidad siguiendo la siguiente pauta:

- Si se han elaborado entre 1 y 39 PME en un único lote, las pruebas de esterilidad se deben realizar en un número de unidades igual al resultado de redondear hasta el siguiente número entero la cifra equivalente al 10% de la cantidad de PME elaboradas. Por ejemplo:
 - Si se elabora 1 PME, el 10% de 1 redondeado hacia arriba hasta el siguiente número entero es 1, de modo que habría que preparar 1 PME adicional para realizar las pruebas de esterilidad.
 - Si se elaboran 39 PME, el 10% de 39 redondeado hacia arriba hasta el siguiente número entero es 4, de modo que habría que preparar 4 PME adicionales para realizar las pruebas de esterilidad.

Si se elaboran más de 40 PME en un único lote, deberán usarse los tamaños de muestra especificados en *Pruebas de Esterilidad* ⟨71⟩, *Tabla 3*.

Si se realizan pruebas de esterilidad de acuerdo con ⟨71⟩, se debe efectuar una prueba de aptitud del método según lo indicado en *Pruebas de Esterilidad* ⟨71⟩, *Prueba de Aptitud del Método* para garantizar que se puede recuperar la contaminación. Si se están realizando las pruebas de esterilidad de acuerdo con ⟨71⟩, el método según se expone en *Pruebas de Esterilidad* ⟨71⟩, *Prueba de Esterilidad del Producto a Examinar, Filtración por Membrana* es el método de elección cuando la formulación de la PME lo permite. La alternativa preferida es el método de inoculación directa del medio de cultivo según se describe en ⟨71⟩, *Prueba de Esterilidad del Producto a Examinar, Inoculación Directa del Medio de Cultivo*. Si se utiliza un método alternativo para las pruebas de esterilidad, se debe validar el método (ver ⟨1223⟩) y demostrar que es adecuado para la formulación de la PME en cuestión.

Si no se ha cumplido con las pruebas de esterilidad, se debe iniciar una investigación sobre las posibles causas y se debe incluir la identificación del microorganismo, así como una evaluación del procedimiento de las pruebas de esterilidad, la instalación de preparación magistral, el proceso, o el personal que haya podido contribuir al incumplimiento. La fuente o fuentes de contaminación, en caso de identificarlas, se deben corregir y la instalación debe determinar si las condiciones que han provocado la falla de esterilidad afectan a otras PME. Deben documentarse la investigación y las acciones correctivas resultantes.

12.3 Pruebas de Endotoxinas Bacterianas

Las PME de Categoría 2 inyectables elaboradas con uno o varios componentes no estériles y con una FLU que requiera pruebas de esterilidad (ver la *Tabla 11*) se deben analizar para comprobar que no contienen un exceso de endotoxinas bacterianas (ver ⟨85⟩). Las PME de Categoría 2 inyectables elaboradas con uno o varios componentes no estériles y con una FLU que no requiera la realización de pruebas de esterilidad se deben analizar para detectar si contienen endotoxinas bacterianas. En caso de que no se indique un límite de endotoxinas bacterianas en una monografía oficial ni en otra fuente de la formulación de la PME, la PME no deberá exceder el límite de endotoxinas calculado según las indicaciones de ⟨85⟩ para la vía de administración apropiada para humanos. Las PME de uso veterinario no deben exceder los límites de endotoxinas de referencia calculados según las indicaciones de ⟨85⟩ y basados en el peso del animal a tratar a menos que haya otro límite distinto respaldado por datos científicos. Las PME administradas por vía epidural deben tener el mismo límite de endotoxinas que las PME administradas por vía intratecal. Ver también *Guías para las Pruebas de Endotoxinas* ⟨1085⟩.

13. ETIQUETADO

Las PME deben estar etiquetadas con información legible que las identifique para evitar errores durante su almacenamiento, dispensación y uso. El término “etiquetado” se refiere a todas las etiquetas y demás materiales escritos, impresos o gráficos que aparecen sobre un envase primario, o encima o dentro de cualquier empaque o envoltorio en el que esté incluido una PME, con excepción de los embalajes externos destinados al transporte. El término “etiqueta” designa la parte del etiquetado que se encuentra sobre el envase primario. Ver *Etiquetado* ⟨7⟩.

La etiqueta del envase primario de una PME debe mostrar de forma prominente y clara, como mínimo, la siguiente información:

- Número de identificación interno asignado (p. ej., código de barras, prescripción, pedido o número de lote)
- Ingrediente o ingredientes activos y sus cantidades, actividades, o concentraciones
- Condiciones de almacenamiento distintas de la temperatura ambiente controlada
- FLU
- Vía de administración

- Volumen o cantidad total si no es claramente identificable por el envase.
- En envases monodosis, esta información si el espacio lo permite.
- En envases multidosis, esta información

El etiquetado de una PME debe indicar el carácter de preparación magistral de la misma.

Si la PME va a enviarse fuera de la instalación en la que se preparó, el etiquetado debe incluir la información de contacto de la instalación de preparación magistral. En el etiquetado de una PME también debe constar cualquier tipo de instrucciones de manipulación especiales o de advertencias que deban tenerse en cuenta.

Los procedimientos de etiquetado se deben seguir según indiquen los POE de la instalación para evitar errores de etiquetado y confusiones entre PME. Se deben verificar la etiqueta de la PME para comprobar que cumplen con:

1. Receta u orden de medicación,
2. Registro Maestro de Formulación, si se requiere (ver 11.1 Creación de Registros Maestros de Formulación), y
3. Registro de Preparación Magistral (ver 11.2 Creación de Registros de Preparación Magistral)

Todas las etiquetas deben cumplir también las leyes y normas de la jurisdicción reguladora aplicable.

14. ESTABLECIMIENTO DE FECHAS LÍMITE DE USO

14.1 Terminología

En todas las etiquetas de PME debe constar la FLU, es decir, la fecha, o la hora y la fecha, a partir de la cual ya no debe utilizarse la preparación y ésta debe desecharse. La FLU se determina a partir de la fecha/hora en la que se ha iniciado la preparación de la PME. La FLU no está destinada a limitar el tiempo durante el cual se administra una PME (p. ej., administración de una infusión).

Las FLU y las fechas de caducidad no son lo mismo. Una fecha de caducidad identifica el tiempo durante el cual cabe esperar que un producto de fabricación convencional, un IFA, o una sustancia agregada cumpla los requisitos descritos en la monografía oficial, en caso de que exista una, o mantenga la calidad esperada siempre y cuando se haya almacenado en las condiciones de almacenamiento especificadas. La fecha de caducidad limita el tiempo durante el cual puede dispensarse o utilizarse un producto de fabricación convencional, un IFA, o una sustancia agregada (ver *Etiquetado (7), Etiquetas y Etiquetado para Medicamentos en Otras Categorías, Fecha de Caducidad y Fecha Límite de Uso*). Las fechas de caducidad son establecidas por los fabricantes a partir de pruebas analíticas y de desempeño del producto, incluyendo la esterilidad, estabilidad química y física, e integridad del envase. Las fechas de caducidad son específicas para una formulación en particular, dentro de su envase, y conservada en las condiciones indicadas de exposición a la temperatura y luz. Ver la *Tabla 9* para un resumen de términos.

Tabla 9. Resumen de términos

Término	Definición	Ámbito de aplicación
FLU	La fecha, o la hora y la fecha, tras la cual no debe usarse una PME. La FLU se determina a partir de la fecha/hora en la que se ha iniciado la preparación de la PME.	Aplicable a todas las PME
Fecha de caducidad	Tiempo durante el cual cabe esperar que un producto cumpla los requisitos descritos en la monografía oficial, en caso de que exista una, o mantenga la calidad esperada siempre y cuando se haya almacenado en las condiciones de almacenamiento especificadas.	Aplicable a todos los productos de fabricación convencional, IFA y sustancias agregadas

14.2 Parámetros a Considerar al Establecer una FLU

A la hora de establecer una FLU para una PME, se deben considerar diversos factores que afectan a su esterilidad y su estabilidad química y física. Las FLU de las PME se deben establecer de forma conservadora para garantizar que el fármaco mantiene las características requeridas (es decir, estabilidad y esterilidad) hasta la FLU.

Cuando se establece una FLU para una PME, los preparadores deben considerar aquellos factores que pueden afectar a la estabilidad de la PME incluidos, entre otros:

- Las propiedades químicas y físicas del medicamento y su formulación
- La compatibilidad del sistema de envase-cierre con la preparación final (p. ej., sustancias lixiviables, interacciones, y condiciones de almacenamiento)

Las FLU para PME de la *Tabla 10* y la *Tabla 11* están basadas principalmente en factores que afectan a la obtención y el mantenimiento de la esterilidad, los cuales incluyen, entre otros:

- Ambiente en el que se ha preparado la PME (p. ej., CIP en un área limpia o SCA)
- Procesamiento aséptico y método de esterilización
- Componentes de partida (p. ej., ingredientes de partida estériles o no estériles)
- Si se realizan o no pruebas de esterilidad
- Condiciones de almacenamiento (p. ej., envasado y temperatura)

PROCESAMIENTO ASÉPTICO Y MÉTODOS DE ESTERILIZACIÓN

Una PME se puede elaborar siguiendo los siguientes métodos (ver 10. Esterilización y Despirogenización):

1. **Procesamiento aséptico**, el cual incluye 1) la elaboración de preparaciones magistrales solo con ingredientes de partida estériles, o 2) la elaboración de preparaciones magistrales con ingredientes no estériles seguida de esterilización por filtración. [NOTA—La esterilización por filtración no es una forma de esterilización terminal.]
2. **Esterilización terminal**, la cual incluye la preparación magistral con ingredientes de partida estériles o no estériles y la esterilización posterior con un proceso destinado a obtener una PNSU de 10^{-6} (p. ej., calor seco, vapor, irradiación).

La esterilización terminal es el método de esterilización preferido a menos que la PME o el sistema de envase-cierre en concreto no toleren la esterilización terminal. La *Tabla 11* permite asignar FLU más prolongadas a las PME elaboradas con esterilización terminal que a las PME procesadas asépticamente porque la esterilización terminal aplicando métodos verificados ofrece una garantía razonable sobre la esterilidad de la PME.

COMPONENTES DE PARTIDA

El uso de uno o más componentes de partida no estériles es un factor de riesgo que se debe considerar cuando se está elaborando una PME. La *Tabla 11* permite asignar FLU más prolongadas a las PME elaboradas con procesamiento aséptico a partir de componentes de partida estériles de fabricación convencional que a aquellas en las que se han utilizado uno o varios componentes de partida no estériles.

PRUEBAS DE ESTERILIDAD

Las pruebas de esterilidad (ver 12.2 *Pruebas de Esterilidad*) de una PME pueden ofrecer una garantía adicional sobre la ausencia de contaminación, si bien el hecho de superar una prueba de esterilidad no garantiza que todas las unidades de un lote de PME sean estériles porque la contaminación puede no estar distribuida uniformemente en todo el lote. La *Tabla 11* permite asignar FLU más prolongadas si los resultados de las pruebas de esterilidad se encuentran dentro de los límites aceptables.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Se ha demostrado que el almacenamiento en condiciones más frías [es decir, en un frigorífico o un congelador (ver *Requisitos de Envasado y Almacenamiento* (659))] reduce la velocidad de crecimiento de la mayoría de los microorganismos. No obstante, debe tenerse en cuenta la estabilidad química y física de una PME y sus componentes antes de almacenarla en condiciones más frías (p. ej., algunas formulaciones pueden precipitar si se almacenan en un frigorífico o un congelador). La *Tabla 10* y la *Tabla 11* permiten asignar FLU más prolongadas a las PME almacenadas en condiciones más frías que a las PME almacenadas a temperatura ambiente controlada.

Si la PME se almacenará en estado de congelación, el sistema de envase-cierre debe poder soportar el estrés físico (es decir, no romperse ni agrietarse) durante el almacenamiento en un congelador. La PME se debe descongelar en las condiciones apropiadas para evitar comprometer la estabilidad física y química de la preparación y sus componentes (p. ej., no calentar en un microondas). Una vez descongelada la PME, ésta no se debe volver a congelar.

Las PME se pueden almacenar en distintas condiciones de almacenamiento antes de usarse (p. ej., se pueden congelar primero, descongelar después en el refrigerador, y finalmente guardar a temperatura ambiente controlada antes de administrarlas). El tiempo de almacenamiento de una PME no debe superar la FLU original indicada en la PME para las condiciones de almacenamiento declaradas, y las FLU no deben ser acumulativas. Por ejemplo, una PME elaborada con procesamiento aséptico a partir de uno o varios componentes de partida no estériles no se puede almacenar durante 45 días en un congelador, refrigerar después durante 4 días, y guardar después 1 día a temperatura ambiente controlada sumando así un total de 50 días. Una vez se ha almacenado una PME en una condición que requiere una FLU más breve (es decir, a temperatura ambiente controlada), la PME se debe utilizar dentro del margen de tiempo indicado para esta condición de almacenamiento (en este ejemplo, 1 día).

14.3 Establecimiento de una FLU para una PME

Las FLU para PME se deben establecer teniendo en cuenta la *Tabla 10* para las PME de Categoría 1 y la *Tabla 11* para las PME de Categoría 2. Un día equivale a 24 horas.

Las FLU para PME indicadas en la *Tabla 10* y la *Tabla 11* están basadas en el riesgo de contaminación microbiana o de no obtener la esterilidad a pesar de implementar todos los requisitos descritos en este capítulo. Por lo tanto, se asume que la formulación de la PME permanecerá química y físicamente estable, y que el envasado mantendrá su integridad hasta la FLU.

Se deberá asignar una FLU más breve cuando la estabilidad de una PME o sus componentes sea menor que las horas o días indicados en la *Tabla 10* o la *Tabla 11*. Asimismo, una FLU no debe superar la fecha de caducidad ni la FLU restante más breve de cualquiera de los componentes de partida, independientemente de su procedencia.

La *Tabla 10* indica las máximas FLU permitidas para las PME de Categoría 1. Las PME de Categoría 1 pueden elaborarse en un SCA o en un área limpia (ver 4.2 *Diseño de la Instalación y Controles Ambientales*).

Tabla 10. FLU para las PME de Categoría 1

	Condiciones de Almacenamiento	
	Temperatura Ambiente Controlada (20°–25°)	Refrigerador (2°–8°)
FLU	≤12 horas	≤24 horas

La *Tabla 11* indica las máximas FLU permitidas para las PME de Categoría 2. Las PME de Categoría 2 deben ser elaboradas en un área limpia (ver 4.2 *Diseño de la Instalación y Controles Ambientales*).

Tabla 11. FLU para las PME de Categoría 2

Características de la Preparación		Condiciones de Almacenamiento		
Método de Preparación Magistral	Pruebas de Esterilidad Realizadas y Aprobadas	Temperatura Ambiente Controlada (20°–25°)	Refrigerador (2°–8°)	Congelador (–25° a –10°)
PME de procesamiento aséptico		Elaboradas con uno o varios componentes de partida no estériles: 1 día	Elaboradas con uno o varios componentes de partida no estériles: 4 días	Elaboradas con uno o varios componentes de partida no estériles: 45 días
	No	Elaboradas solo con componentes de partida estériles: 4 días	Elaboradas solo con componentes de partida estériles: 10 días	Elaboradas solo con componentes de partida estériles: 45 días
	Sí	30 días	45 días	60 días
PME con esterilización terminal	No	14 días	28 días	45 días
	Sí	45 días	60 días	90 días

14.4 PME Multidosis

Los envases multidosis de preparación magistral están diseñados para contener más de 1 dosis y destinados a ser atravesados o perforados en múltiples ocasiones, y suelen contener un conservante. El objetivo de los conservantes es inhibir el crecimiento de microorganismos y minimizar el riesgo de contaminación. El uso de conservantes debe ser apropiado para la formulación de la PME y la vía de administración. Por ejemplo, el conservante no se debe inactivar al estar en contacto con ninguno de los ingredientes de la PME y algunos conservantes no siempre son apropiados para un tipo de pacientes (p. ej., recién nacidos) o vía de administración (p. ej., inyecciones intratecales u oftálmicas). El uso de conservantes, no obstante, no debe considerarse un sustituto de la técnica aséptica.

Las PME multidosis deben prepararse como PME de Categoría 2. Asimismo, las PME multidosis deben superar las pruebas de eficacia antimicrobiana descritas en *Pruebas de Eficacia Antimicrobiana* (51). El preparador puede confiar 1) en pruebas de eficacia antimicrobiana llevadas a cabo (en la instalación o por contrato) individualmente para cada formulación en el sistema de envase-cierre en el que se envasará o 2) en resultados de pruebas de eficacia antimicrobiana facilitados por una instalación registrada en la FDA o publicados en literatura con revisión de pares si la formulación de la PME (incluidos todos los conservantes) y el sistema de envase-cierre son exactamente los mismos que los analizados en las pruebas, a menos que se realice un estudio de las condiciones más extremas de la preparación (bracketing). Las pruebas de eficacia antimicrobiana se pueden realizar con una concentración baja y una concentración alta del ingrediente activo en la formulación para determinar la eficacia del conservante con varias concentraciones de la misma formulación (p. ej., condiciones más extremas). La concentración de todos los demás ingredientes (conservantes incluidos) debe ser la misma durante todo el estudio de las condiciones más extremas de la preparación.

Una vez abierto o perforado un envase multidosis, éste no se debe utilizar pasada la FLU asignada o después de 28 días si así lo confirman los resultados de las pruebas de eficacia antimicrobiana (ver (51)) de la PME, cualquiera sea la opción más breve.

El sistema de envase-cierre utilizado para envasar las PME multidosis debe ser evaluado para comprobar la integridad del envase-cierre (ver *Evaluación de la Integridad del Envase—Productos Estériles* (1207)). La prueba de integridad del sistema de envase-cierre únicamente se necesita llevar a cabo una vez para cada formulación y volumen de llenado en el sistema de envase-cierre particular en el que se va a envasar la PME multidosis.

15. USO DE PRODUCTOS DE FABRICACIÓN CONVENCIONAL COMO COMPONENTES

Esta sección informa sobre el tiempo durante el cual se puede usar un producto de fabricación convencional que se ha abierto o perforado.

15.1 Uso de Envases Monodosis de Fabricación Convencional

Un envase monodosis de fabricación convencional es un sistema de envase-cierre que contiene una medicación estéril para administración parenteral (inyección o infusión) y que no necesita cumplir con los requisitos de las pruebas de eficacia antimicrobiana. Si se ha abierto o perforado un vial monodosis únicamente en un ambiente con aire de limpieza ISO Clase 5 o superior, el vial se puede seguir usando durante un máximo de 12 horas tras haberlo abierto o perforado siempre y cuando se mantengan los requisitos de almacenamiento durante este periodo de 12 horas. Las ampollas monodosis abiertas no se deben almacenar por ningún periodo.

15.2 Uso de Envases Multidosis de Fabricación Convencional

Un producto de fabricación convencional en un envase multidosis está diseñado para contener más de 1 dosis de un medicamento (ver *Requisitos de Envasado y Almacenamiento* (659), *Definiciones Generales, Sistemas de Envases de Inyectables*). Una vez abierto o perforado un envase multidosis por primera vez, éste no se debe utilizar durante más de 28 días (ver (51)) excepto si se especifica lo contrario en el etiquetado del fabricante.

15.3 Uso de Empaques a Granel para Farmacias de Fabricación Convencional

Un empaque a granel para farmacias de fabricación convencional es un envase de un producto estéril para uso parenteral que contiene varias dosis individuales. El contenido está destinado a su uso en un programa de mezclas de farmacia y está restringido a la preparación estéril de mezclas para infusión o, a través de un dispositivo de transferencia estéril, al llenado de envases estériles vacíos. El empaque a granel para farmacias se debe utilizar siguiendo las instrucciones del etiquetado del fabricante (ver *Requisitos de Envasado y Almacenamiento* (659), *Definiciones Generales*, *Sistemas de Envases de Inyectables*). El empaque a granel para farmacias se debe abrir o perforar solo en un CIP ISO Clase 5.

16. USO DE LAS PME COMO COMPONENTES

Esta sección describe el uso de PME (p. ej., PME multidosis, PME monodosis, y soluciones madre de la preparación magistral) como componentes para la elaboración de PME finales.

Cuando una PME se utiliza como componente, se debe trabajar con cuidado para minimizar el riesgo de contaminación tanto de la PME que servirá de componente de partida como de la PME final. La FLU de una PME preparada a partir de uno o varios componentes elaborados como preparaciones magistrales no puede exceder la FLU más breve de ninguno de los componentes de partida individuales (ver 14. *Establecimiento de Fechas Límite de Uso*).

16.1 Uso de PME Multidosis de Preparación Magistral

Las PME multidosis están diseñadas para contener más de 1 dosis de medicación y destinadas a ser abiertas o perforadas en múltiples ocasiones, y suelen contener un conservante. Las PME multidosis deben cumplir con los criterios de las pruebas de eficacia antimicrobiana (ver (51)) y con los requisitos en 14.4 *PME Multidosis*. Las PME multidosis se deben almacenar en las condiciones que se han utilizado para asignar sus FLU (p. ej., refrigerador, temperatura ambiente controlada). Una vez abierta o perforada una PME multidosis por primera vez, ésta no se debe utilizar pasada la FLU asignada o 28 días, cualquiera sea la opción más breve.

16.2 Uso de PME Monodosis de Preparación Magistral y Soluciones Madre de la PME

Cuando se utiliza una PME monodosis o una solución madre de la PME como componente para elaborar PME adicionales, dicha PME monodosis o solución madre de PME original se debe abrir o perforar en un ambiente con aire de calidad ISO Clase 5 o superior y almacenar en las condiciones que se han utilizado para asignar sus FLU (p. ej., refrigerador, temperatura ambiente controlada). La PME que sirve como componente se puede utilizar para elaborar preparaciones magistrales estériles durante un máximo de 12 horas o hasta la FLU asignada, cualquiera sea la opción más breve, y se deberá desechar cualquier resto.

17. POE

Las instalaciones que elaboran PME deben desarrollar POE sobre el proceso de preparación magistral y otras actividades de apoyo. Una persona designada debe garantizar que los POE son apropiadas, que están siendo implementadas y que el personal ha demostrado competencia en la realización de todos los procedimientos relacionados con su función laboral. En caso de problemas, desviaciones, incumplimientos, o errores, la persona designada debe hacer un seguimiento para garantizar que se están aplicando acciones correctivas. Se debe documentar cualquier acción correctiva.

Todo el personal que realice o supervise actividades de preparación magistral o de apoyo debe haber recibido capacitación sobre los POE. Todo el personal de preparación magistral debe:

- Ser capaz de reconocer potenciales problemas, desviaciones, incumplimientos, o errores asociados con la preparación de una PME (p. ej., aquellos relacionados con el equipo, instalaciones, materiales, personal, proceso de preparación magistral o pruebas) que podrían resultar en la contaminación de la PME u en otro tipo de impacto negativo de la calidad de la PME.
- Informar a la persona o personas designadas cuando suceda cualquier problema, desviación, incumplimiento o error.

Los POE deben ser revisados por la persona o personas designadas por lo menos una vez cada 12 meses para garantizar que reflejan las prácticas actuales y se debe documentar la revisión. Cualquier cambio o modificación de un POE debe ser realizado y documentado solo por la persona designada. Las revisiones de los POE se deben comunicar a todo el personal implicado en estos procesos y procedimientos y el personal debe documentar la recepción de la información.

18. GARANTÍA DE CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD

La QA es un sistema de procedimientos, actividades, y supervisión que garantiza que el proceso de preparación magistral cumple consistentemente con los estándares de calidad. El QC es el muestreo, las pruebas, y la documentación de resultados que, en su conjunto, garantizan que se han cumplido las especificaciones antes de la liberación de una PME. Ver *Garantía de Calidad en la Preparación Magistral* (1163).

Los programas de QA y QC de una instalación se deben establecer formalmente y documentar en POE que garanticen que todos los aspectos de la elaboración de PME se llevan a cabo de acuerdo con los requisitos expuestos en este capítulo y con las leyes y normas de la jurisdicción reguladora aplicable. Una persona designada debe garantizar que la instalación cuenta con programas de QA y QC formales y por escrito destinados a establecer un sistema de:

1. Cumplimiento de los procedimientos

2. Prevención y detección de errores y de otros problemas de calidad
3. Evaluación de quejas y eventos adversos
4. Investigaciones y acciones correctivas apropiadas

Los POE deben describir los roles, las tareas, y la capacitación del personal responsable para cada aspecto del programa de QA. El programa general de QA y QC debe ser revisado por la persona o personas designadas por lo menos una vez cada 12 meses. Se deben documentar los resultados de la revisión y tomar las acciones correctivas apropiadas si es necesario.

18.1 Notificación y Retiro de PME Dispensadas que no Cumplen las Especificaciones

Si una PME se dispensa o administra antes de conocer los resultados de las pruebas de liberación, la instalación debe disponer de procedimientos para:

1. Notificar inmediatamente al prescriptor del incumplimiento en las especificaciones y de que existe la posibilidad de provocar daño al paciente (p. ej., esterilidad, concentración, pureza, endotoxinas bacterianas, u otros atributos de calidad), y
2. Determinar si es necesario retirar la PME.

Un POE sobre el retiro de PME dispensadas que no cumplen las especificaciones debe contener:

- Procedimientos para determinar la gravedad del problema y la urgencia de implementación y finalización del retiro
- Procedimientos para determinar la distribución de cualquier PME afectada, incluida la fecha y la cantidad de la distribución
- Procedimientos para identificar a los pacientes tratados con la PME
- Procedimientos para la disposición y conciliación de la PME retirada

La instalación de preparación magistral estéril debe documentar la implementación de los procedimientos de retiro. Se debe informar a los cuerpos reguladores apropiados del retiro según estipulen las leyes y normas de la jurisdicción reguladora correspondiente (p. ej., consejos estatales de farmacia, departamento estatal de salud).

18.2 Gestión de Quejas

Las instalaciones de preparación magistral deben desarrollar e implementar POE sobre la gestión de quejas. Las quejas pueden incluir, entre otros, preocupaciones o quejas relacionadas con la calidad, el etiquetado, o posibles reacciones adversas relacionadas con una PME específica.

La persona designada debe revisar todas las quejas con el fin de determinar si indican un posible problema de calidad de la PME en cuestión. De ser así, se debe iniciar y completar una investigación exhaustiva sobre la causa del problema. Dicha investigación debe considerar si el problema de calidad afecta a otras PME. En caso de ser necesaria una acción correctiva, ésta se debe aplicar a todas las PME potencialmente afectadas. Considerar si es preciso iniciar un retiro de las PME potencialmente afectadas y si cabe detener el proceso de preparación magistral estéril hasta que se hayan identificado y corregido todos los problemas subyacentes.

La instalación debe conservar un registro escrito o electrónico de fácil recuperación sobre cada queja, independientemente de la fuente de la queja (p. ej., correo electrónico, teléfono, correo postal). El registro debe contener el nombre de la persona que ha emitido la queja o un identificador único, la fecha de recepción de la queja, la naturaleza de la queja, y la respuesta a la queja. Asimismo, y siempre y cuando se disponga de esta información, el registro deberá incluir también: el nombre y contenido de la PME y el número de identificación interno asignado (p. ej., prescripción, pedido o número de lote).

El registro también debe incluir los resultados de cualquier investigación y seguimiento. Los registros de quejas deben ser fáciles de recuperar para poderlos revisar y poder evaluar posibles tendencias y se deben conservar de acuerdo a lo estipulado en los requisitos de manutención de registros expuestos en 20. *Documentación*. Si se ha devuelto una PME relacionada con una queja, la preparación se debe poner en cuarentena hasta destruirla tras completar la investigación y de acuerdo con las leyes y normas de la jurisdicción reguladora correspondiente.

18.3 Informes de Eventos Adversos

Se debe informar de los eventos adversos potencialmente asociados con la calidad de una PME de acuerdo con los POE de la instalación y todas las leyes y normas de la jurisdicción reguladora correspondiente. Asimismo, cualquier evento adverso potencialmente asociado con la calidad de una PME debe ser notificado al cuerpo jurisdiccional regulador correspondiente (p. ej., consejos estatales de farmacia, departamentos estatales de salud, la FDA mediante el programa MedWatch para medicamentos para humanos y mediante el formulario FDA 1932a para medicamentos para animales).

19. MANIPULACIÓN, ALMACENAMIENTO, ENVASADO, ENVÍO, Y TRANSPORTE DE PME

Los procesos y técnicas de manipulación, almacenamiento, envasado, y transporte de PME se deben resumir en los POE. El personal que vaya a manipular, almacenar, envasar, y transportar PME dentro de la instalación debe recibir capacitación de conformidad con los POE pertinentes y se debe documentar la capacitación.

19.1 Manipulación y Almacenamiento de PME

Las PME se deben manipular de forma que se mantenga la calidad de las mismas y la integridad de los envases. Para ayudar a garantizar que se mantiene la calidad de las PME durante el almacenamiento en la instalación de preparación magistral, el personal debe supervisar las condiciones en las áreas de almacenamiento. Se debe establecer y monitorear un área de

temperatura controlada (ver ⟨659⟩) para garantizar que la temperatura se mantiene dentro del intervalo apropiado para la PME. La temperatura se debe supervisar cada día, ya sea manualmente o mediante un dispositivo de registro continuo. Los resultados de las lecturas de temperatura deben ser documentados en un registro de temperatura por lo menos una vez al día o almacenados en un dispositivo de registro de temperatura continuo y esta información debe ser recuperable. Se debe verificar la precisión de los dispositivos de supervisión de temperatura por lo menos cada 12 meses o según indique el fabricante.

La instalación de preparación magistral debe detectar y minimizar las variaciones de temperatura que no estén dentro de los límites de temperatura dentro de las áreas de temperatura controlada. En el caso de que una PME haya sido expuesta a temperaturas inferiores o superiores a su límite de temperatura de almacenamiento de las PME, la persona designada debe determinar (p. ej., consultando bibliografía o mediante pruebas analíticas) si se espera que la PME mantenga su integridad o calidad. Si no es posible determinarlo, debe desecharse la PME.

19.2 Envasado de PME

Los materiales de envasado deben proteger las PME de daños, fugas, contaminación, degradación, y adsorción a la vez que previenen que el personal de transporte pueda estar expuesto inadvertidamente. La instalación debe seleccionar los envases de transporte y los materiales de envasado adecuados en función de las especificaciones del producto, la información de los proveedores, y el modo de transporte.

Puede ser necesario utilizar modos alternativos de transporte o un envasado especial (p. ej., cierres que evidencian alteración intencional) para proteger la calidad de las PME. Si la PME es sensible a la luz, se deben utilizar materiales de envasado resistentes a la luz. En algunos casos, las PME se deben envasar en un envase especial (p. ej., una hielera) para protegerlo de fluctuaciones de temperatura.

19.3 Envío y Transporte de PME

El personal de preparación magistral debe seleccionar modos de transporte que permitan entregar las PME debidamente embaladas sin que hayan sufrido daños y en condiciones estériles y estables. Un transporte inapropiado puede afectar adversamente a la calidad de las PME. Por ejemplo, se debe considerar específicamente cada preparación y cómo reaccionará con la agitación física que puede tener lugar durante el transporte mediante tubo neumático o debido a la exposición indebida al calor, el frío o la luz. Cuando se envíen o transporten PME que requieran una manipulación especial (p. ej., PME con preocupaciones sobre la estabilidad), el personal debe incluir las instrucciones de manipulación específicas en el exterior del envase.

20. DOCUMENTACIÓN

Todas las instalaciones en las que se elaboren PME deben tener y guardar documentación escrita o electrónica que demuestre que cumplen con los requisitos de este capítulo. Esta documentación debe incluir, entre otra, la siguiente información:

- Capacitación del personal, evaluaciones de competencia, y registros de calificaciones, incluidas las acciones correctivas para cualquier incumplimiento encontrado
- Registros de certificación, incluidas las acciones correctivas para cualquier incumplimiento encontrado
- Procedimientos y resultados del monitoreo del aire ambiental y las superficies
- Registros del equipo (p. ej., calibración, verificación, e informes de mantenimiento)
- Recepción de componentes
- POE, Registros Maestros de Formulación (si se han utilizado) y Registros de Preparaciones Magistrales
- Registros de inspección y pruebas de liberación
- Información relacionada con quejas y eventos adversos
- Resultados de investigaciones y acciones correctivas

La documentación debe acatar las leyes y normas de la jurisdicción aplicable. Los registros deben ser legibles y almacenarse de modo que se prevenga su deterioro o pérdida. Todos los registros de preparación magistral necesarios para una PME particular (p. ej., Registro Maestro de Formulación, Registro de Preparación Magistral, y resultados de las pruebas de liberación) deben ser fáciles de recuperar durante por lo menos los 3 años siguientes a su preparación o durante el tiempo que exijan las leyes y normas de la jurisdicción reguladora correspondiente, cualquiera sea mayor.

21. PREPARACIÓN MAGISTRAL DE EXTRACTOS DE ALÉRGENOS

Los extractos de alérgenos autorizados se mezclan y diluyen en sets de prescripción para un paciente en concreto, a pesar de que estas combinaciones de extractos de alérgenos no están especificadas en las licencias aprobadas para los productos biológicos autorizados [p. ej., Solicitud de Autorización para Productos Biológicos (BLA, por sus siglas en inglés)]. Dado que los pacientes deben seguir recibiendo una dosis de mantenimiento de extractos de alérgenos concentrados preparados durante un periodo de tiempo superior a las FLU especificadas para la Categoría 1 y la Categoría 2, los sets de prescripción requieren FLU más extensas para lograr un tratamiento efectivo.

Los sets de prescripción de extractos de alérgenos deben ajustarse a estándares que sean por lo menos igual de rigurosos que los descritos en esta sección:

Calificación del Personal

1. Una persona designada con capacitación y experiencia en inmunoterapia con alérgenos será la responsable de garantizar que se forme, evalúe y supervise al personal encargado de preparar los productos para inmunoterapia con alérgenos.
2. Antes de empezar a preparar extractos de alérgenos de forma independiente, todo el personal de preparación magistral debe finalizar la capacitación y ser capaz de demostrar conocimiento de los principios y tener las habilidades necesarios para elaborar preparaciones magistrales estériles.
3. Se debe documentar la capacitación y la competencia anual del personal. El personal debe demostrar que es idóneo en estos procedimientos superando una evaluación escrita o electrónica antes de tener autorización para elaborar preparaciones magistrales de sets de prescripción de extractos de alérgenos.
4. Antes de permitirles elaborar preparaciones magistrales de forma independiente, todos los preparadores deberán superar con éxito el muestreo de las puntas de los dedos enguantados en ambas manos (ver la *Casilla 2-1* y la *Tabla 1*), por lo menos en 3 ocasiones distintas. Cada muestreo de las puntas de los dedos enguantados debe tener lugar tras realizar un procedimiento completo y por separado de higiene de manos y vestimenta. Tras la evaluación de competencia inicial, el personal de preparación magistral debe completar con éxito un muestreo de las puntas de los dedos enguantados por lo menos cada 12 meses.
5. El personal de preparación magistral debe demostrar cada 12 meses que domina la técnica estéril y las prácticas relacionadas superando una prueba de llenado de medios (ver la *Casilla 2-2*).
6. El personal que no supere las evaluaciones de competencia debe superar las reevaluaciones en las áreas deficientes antes de poder volver a elaborar preparaciones magistrales de sets de prescripción de extractos de alérgenos. La persona o personas designadas deben identificar la causa del incumplimiento y determinar los requisitos apropiados de la nueva capacitación.
7. El personal que no haya elaborado preparaciones magistrales de sets de prescripción de extractos de alérgenos desde hace más de 6 meses debe volver a ser evaluado en todas las competencias principales antes de volver a sus responsabilidades de preparación magistral.

Higiene Personal y Vestimenta

8. Antes de iniciar la preparación magistral de los sets de prescripción para inmunoterapia con alérgenos, el personal debe realizar los procedimientos de higiene de manos (ver la *Casilla 3-1*) y uso de vestimenta según indiquen los POE de la instalación.
9. Los requisitos mínimos de la vestimenta incluyen:
 - Vestimenta con mangas que no desprenda mucha pelusa, que ajuste de manera cómoda alrededor de las muñecas y que cierre en el cuello (p. ej., batas o monos u overoles).
 - Gorras desechables que no desprendan mucha pelusa y que cubran pelo y orejas y, si corresponde, mascarillas que cubran el vello facial.
 - Máscara facial
 - Guantes estériles sin polvo
10. El personal de preparación magistral debe limpiar todas las superficies de los cuantes frotándose las manos con alcohol isopropílico estéril al 70% y dejándolas secar completamente durante todo el proceso de preparación magistral.

Instalaciones

11. El proceso de preparación magistral debe desarrollarse en un CIP ISO Clase 5 o en un área dedicada a la preparación magistral de extractos de alérgenos (AECA, por sus siglas en inglés). Los CIP o AECA utilizados para la preparación magistral de sets de prescripción deben estar situados alejados de ventanas que no estén selladas, de puertas que conecten con el exterior, y del flujo de tráfico, todos éstos pueden afectar de manera negativa a la calidad de aire. Ni los CIP ni los AECA pueden estar situados en puntos que supongan retos para el control ambiental (p. ej., baños, almacenes, o zonas de preparación de comida) y puedan afectar de forma negativa a la calidad del aire. Los CIP o las superficies de trabajo de un AECA deben estar situados al menos a 1 metro de distancia de un lavabo. El impacto de las actividades que vayan a realizarse alrededor o junto a los CIP o AECA se debe tener en cuenta cuidadosamente a la hora de diseñar este tipo de áreas.
 - En caso de utilizar un CIP, éste se debe certificar cada 6 meses (ver *5. Certificación y Recertificación*).
 - En caso de utilizar un AECA, se deben señalar sus límites con un perímetro visible.
 - El acceso al AECA durante la preparación magistral debe estar restringido a personal autorizado.
 - Durante las actividades de preparación magistral, no está permitido realizar ninguna otra actividad en un AECA.
 - Las superficies de paredes, pisos, artefactos, estantes, mostradores y gabinetes en el AECA se deben poder limpiar.
 - No está permitido colocar alfombras en un AECA.
 - Las superficies deben ser resistentes a la acción agresiva de los productos de limpieza y desinfección.
 - Las superficies del AECA sobre las cuales se preparan los sets de prescripción de extractos de alérgenos deben ser lisas e impermeables, no tener grietas ni rajaduras y no desprender partículas para facilitar su limpieza y desinfección.
 - Se debe minimizar la presencia de elementos salientes que acumulen polvo, como las tuberías de servicios, las estanterías, o las repisas de ventanas. En el caso de que haya elementos salientes o repisas, se deben poder limpiar fácilmente.
 - El AECA debe estar diseñado y controlado para ofrecer un ambiente de trabajo bien iluminado, con controles de temperatura y humedad para ofrecer condiciones adecuadas para que el personal de preparación magistral pueda trabajar cómodamente con la vestimenta requerida.

Limpieza y Desinfección

12. En un CIP, todas las superficies interiores del CIP se deben limpiar y desinfectar diariamente y cuando se sepa o sospeche que la superficie está contaminada. Aplicar alcohol isopropílico estéril al 70% a la superficie de trabajo horizontal entre cada set de prescripción.

13. En un AECA, todas las superficies del AECA en que se desarrollan las actividades directas de preparación magistral se deben limpiar y desinfectar diariamente y cuando se sepa o sospeche que la superficie está contaminada. Aplicar alcohol isopropílico estéril al 70% a la superficie de trabajo horizontal entre cada set de prescripción.

- En caso de existir paredes, puertas y marcos de puertas dentro del perímetro del AECA, éstos deben limpiarse y desinfectarse mensualmente y cuando se sepa o sospeche que la superficie está contaminada.
- Los cielos rasos dentro el perímetro del AECA se deben limpiar y desinfectar cuando se observe que están sucios y cuando se sepa o sospeche que la superficie está contaminada.

14. Los tapones de viales en los envases de ingredientes estériles de fabricación convencional se deben desinfectar frotándolos con alcohol isopropílico estéril al 70% para garantizar que los sitios críticos se han humedecido y dejado secar antes de usarlos para la preparación de sets de prescripción de extractos de alérgenos.

Establecimiento de FLU

15. La FLU para set de prescripción no debe ser posterior a la fecha de caducidad más temprana de cualquiera de los extractos de alérgenos o los diluyentes que son parte del set de prescripción y la FLU no debe exceder de 1 año desde la fecha en la que se ha mezclado o diluido el mismo.

Etiquetado

16. La etiqueta de cada vial de un set de prescripción de extractos de alérgenos debe mostrar la siguiente información de forma prominente y clara:

- Nombre del paciente
- Tipo y dilución fraccional de cada vial, con un número de vial correspondiente
- FLU
- Condiciones de almacenamiento

Envío y Transporte

17. Si se envían o transportan sets de prescripción de extractos de alérgenos, el personal de preparación magistral debe seleccionar modos de transporte que permitan entregar los sets de prescripción debidamente embalados, en condiciones estériles, estables y sin daños. Un transporte inapropiado puede afectar adversamente a la calidad de los sets de prescripción de extractos de alérgenos.

18. Cuando se envíen o transporten sets de prescripción de extractos de alérgenos que requieran una manipulación especial, el personal debe incluir las instrucciones de manipulación específicas en el exterior del envase.

Documentación

19. Todas las instalaciones en las que se elaboren sets de prescripción de extractos de alérgenos deben tener y conservar documentación escrita o electrónica que contenga, entre otros, la siguiente información:

- POE sobre todos los aspectos del proceso de preparación magistral
- Registros sobre la capacitación del personal, evaluaciones de competencia, y registros de calificación, incluidas las acciones correctivas para cualquier incumplimiento encontrado
- Registros de certificación del CIP, de usarse uno, incluidas las acciones correctivas para cualquier incumplimiento
- Registros de temperatura para los refrigeradores
- Registros de preparación magistral para los sets de prescripción de extractos de alérgenos (ver la *Casilla 21-1*)
- Información relacionada con quejas y eventos adversos
- Investigaciones y acciones correctivas

Casilla 21-1. Registros de Preparación Magistral para los Sets de Prescripción de Extractos de Alérgenos

Un Registro de Preparación Magistral debe incluir al menos la siguiente información:

- Nombre, concentración, volumen, proveedor o fabricante, número de lote, y fecha de caducidad de todos los componentes
- Fecha y hora de preparación del extracto de alérgeno
- Número de identificación interno asignado
- Un método para identificar a las personas involucradas en el proceso de preparación magistral y en la verificación de la PME final
- Cantidad total preparada
- FLU asignada y requisitos de almacenamiento
- Resultados de los procedimientos de QC (p. j., inspección visual, segunda verificación de las cantidades)

GLOSARIO

Ingrediente farmacéutico activo (IFA): Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas al uso en una preparación magistral, por el cual se convierten en el ingrediente activo de dicha preparación y pasan a proporcionar una actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades en humanos y animales o a afectar a la estructura y función del cuerpo.

Sustancias agregadas: Ingredientes necesarios para elaborar una preparación pero sin la intención ni la expectativa de causar una respuesta farmacológica si se administran aisladamente en la cantidad o concentración contenida en una dosis única de la preparación magistral. El término se usa como sinónimo de los términos ingredientes inactivos, excipientes, e ingredientes farmacéuticos.

Administración: La aplicación directa de una medicación estéril a un paciente individual mediante la inyección, infusión, u otra forma de aplicación de una medicación estéril en su forma final.

Esclusa de aire: Espacio con puertas conectadas y con enclavamiento (interlock) construidas para mantener el control de la presión del aire cuando se mueven elementos entre dos áreas contiguas (por lo general, con estándares de limpieza del aire distintos). El propósito de una esclusa de aire es prevenir el acceso de partículas y contaminación microbiana desde un área sujeta a un control menor.

Set de prescripción de extractos de alérgenos: Combinaciones de extractos de alérgenos autorizados que se mezclan y diluyen para aportar inmunoterapia subcutánea a un paciente individual, a pesar de que estas combinaciones de extractos de alérgenos no están especificadas en la BLA de los productos biológicos autorizados.

Extractos de alérgenos: Sustancias biológicas utilizadas para el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades alérgicas como son la rinitis alérgica, la sinusitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la alergia al veneno de abeja, y las alergias alimentarias.

Área para preparación magistral de extractos de alérgenos (AECA): Espacio, área o cuarto no clasificado designado, con un perímetro visible, que es adecuado para la preparación de sets de prescripción de extractos de alérgenos.

Antesala: Sala con un grado de limpieza mínimo de ISO Clase 8 con puertas y paredes fijas en la que se puede llevar a cabo la higiene de manos, los procedimientos de vestimenta, y otras actividades del personal que generan niveles altos de partículas. La antesala es la sala de transición entre el área no clasificada de las instalaciones y las zonas amortiguadoras.

Procesamiento aséptico: Método por el cual se combinan componentes estériles separados (p. ej., medicamentos, envases, o cierres) en condiciones que mantienen su esterilidad. Los componentes utilizados se pueden comprar estériles o, en el caso de partir de componentes no estériles, se pueden esterilizar por separado antes de combinarlos (p. ej., por filtración por membranas, autoclave).

Técnica aséptica: Conjunto de métodos utilizados para mantener objetos y áreas libres de microorganismos y por lo tanto para minimizar el riesgo de infección del paciente. Se obtiene mediante prácticas que mantienen el recuento microbiano a un mínimo irreducible.

Cabina de seguridad biológica (CSB), Clase II: Cabina ventilada con un frente abierto, con flujo de aire unidireccional descendente y hacia el interior con filtración HEPA y con una salida de aire con filtración HEPA. Las cabinas de seguridad biológica utilizadas para elaborar PME deben poder proveer un ambiente ISO Clase 5 o mejor para la elaboración de PME.

Hemoderivados: Cualquier constituyente terapéutico de la sangre separado por medios físicos o mecánicos (p. ej., leucocitos, eritrocitos, plaquetas, plasma, suero). No se pretende incluir los productos derivados del plasma (p. ej., albumina, factores de coagulación, inmunoglobulinas) fabricados bajo una BLA aprobada o equivalente.

Zona amortiguadora: Sala con un grado ISO Clase 7 o mejor, con puertas y paredes fijas en la que se encuentran físicamente los CIP que generan y mantienen el ambiente ISO Clase 5. La zona amortiguadora solamente es accesible a través de la antesala.

PME de Categoría 1: PME a la que se le ha asignado una FLU de 12 horas o menos a una temperatura ambiente controlada o 24 horas o menos si está refrigerada y que ha sido elaborada siguiendo todos los requisitos aplicables para las PME de Categoría 1 expuestos en este capítulo.

PME de Categoría 2: Una PME a la que se le ha asignado una FLU superior a 12 horas a una temperatura ambiente controlada o superior a 24 horas si está refrigerada y que ha sido elaborada siguiendo todos los requisitos aplicables para las PME de Categoría 2 expuestos en este capítulo.

Certificado de análisis (COA, por sus siglas en inglés): Informe del proveedor de un componente, envase, o cierre que acompaña al material del proveedor y que contiene las especificaciones y resultados de todos los análisis y una descripción del material.

Área clasificada: Área que mantiene una clasificación de la calidad del aire basada en los estándares ISO (ver también la definición de *Clase ISO*).

Agente de limpieza: Producto destinado a eliminar residuos (p. ej., suciedad, restos, microbios y fármacos o productos químicos residuales) de las superficies.

Área limpia: Área clasificada compuesta por una antesala y una zona amortiguadora.

Componente: Cualquier ingrediente usado en la elaboración magistral de una preparación, incluyendo cualquier ingrediente activo, sustancia agregada, o producto fabricado de forma convencional.

Preparación magistral estéril (PME): Preparación elaborada de forma estéril mediante la acción de combinar, añadir y mezclar, diluir, reunir, reconstituir, reenvasar, o alterar de cualquier otro modo un medicamento o una sustancia farmacéutica a granel.

Solución madre de la preparación magistral: Mezcla estéril de componentes utilizada para la elaboración magistral de PME adicionales.

Preparación magistral: El proceso de combinar, añadir y mezclar, diluir, reunir, reconstituir, reenvasar, o alterar de cualquier otro modo un medicamento o sustancia farmacéutica a granel para crear una medicación estéril.

Área para preparación magistral: Área en la que se lleva a cabo la preparación magistral (es decir, un área limpia, dentro del perímetro del SCA, o AECA).

Aislador aséptico de contención para preparación magistral (CACI, por sus siglas en inglés): Un tipo de sistema de barrera de acceso restringido que utiliza filtración HEPA para ofrecer un ambiente de aire unidireccional ISO Clase 5 y que está diseñado para la preparación magistral de HD estériles.

Aislador aséptico para preparación magistral (CAI, por sus siglas en inglés): Un tipo de sistema de barrera de acceso restringido que utiliza filtración HEPA para ofrecer un ambiente de aire unidireccional ISO Clase 5 y que está diseñado para la preparación magistral de fármacos estériles que no sean HD.

Sistema de envase-cierre: Componentes del envase que juntos contienen y protegen la forma farmacéutica. Se incluyen los componentes de los envases primarios, así como los componentes de los envases secundarios si están destinados a aportar protección adicional.

Recinto ventilado de contención: Recinto total o parcialmente cerrado que usa principios de ventilación para capturar, retener, y eliminar contaminantes del aire mediante filtración HEPA y para prevenir su liberación en el ambiente de trabajo.

Producto de fabricación convencional: Forma farmacéutica, por lo general objeto de una solicitud aprobada por la FDA, fabricada en las condiciones de buenas prácticas de fabricación vigentes.

Sitio crítico: Sitio que incluye cualquier componente o superficies de recorrido de líquidos (p. ej., septos de viales, puertos de inyección, vasos de precipitados) o aberturas (p. ej., ampollas abiertas, conos conectores de agujas) expuestos y en riesgo de contacto directo con el aire (p. ej., ambiental o filtrado por HEPA), humedad (p. ej., secreciones orales o mucosas), o contaminación por contacto.

Persona(s) designada(s): Persona o personas responsables del rendimiento y el funcionamiento de las instalaciones de preparación magistral y del personal que trabaja en la elaboración de PME.

Área directa de preparación magistral (ADPM): Un área crítica dentro de un CIP ISO Clase 5 donde los sitios críticos se exponen a aire unidireccional filtrado por HEPA, conocido también como primer aire.

Desinfectante: Agente químico o físico utilizado en superficies y objetos inanimados para destruir hongos, virus, y bacterias. Los agentes desinfectantes esporicidas se consideran una clase especial de desinfectantes que también son efectivos contra esporas bacterianas o fúngicas.

Prueba de humo para patrón de flujo de aire dinámico: Prueba del CIP en la cual se utiliza una fuente visible de humo, el cual flota de forma neutral, para observar patrones de aire dentro de un espacio unidireccional (es decir, el ADPM) en condiciones operativas dinámicas (ver *Condiciones operativas dinámicas*). Esta prueba no es apropiada para salas limpias ISO Clase 7 o ISO Clase 8 sin flujo de aire unidireccional (ver *Estudio visual de humo*).

Condiciones operativas dinámicas: Condiciones en el área de preparación magistral en las cuales está presente el personal encargado del funcionamiento simulando o realizando una preparación magistral. Las condiciones deben reflejar el máximo número de trabajadores y el grado máximo de complejidad con los que se trabajará en las preparaciones magistrales que se espera realizar en operaciones de rutina según determine la persona o personas designadas.

Excipientes: Ver *Sustancias agregadas*.

Prueba de integridad del filtro: Prueba (p. ej., prueba del punto de burbuja) de la integridad del filtro de grado esterilizante realizada tras el proceso de filtración para detectar si se ha comprometido la integridad del filtro.

Primer aire: El aire que sale del filtro HEPA en una corriente de aire unidireccional.

Formulación: La composición cualitativa y cuantitativa específicas de la PME final.

Vestimenta: Elementos tales como guantes, ropa (p. ej., batas, monos/overol), cubrecalzados, gorras, mascarillas que cubran la barba, máscaras, y otros elementos diseñados para reducir el desprendimiento de partículas del personal y para minimizar el riesgo de contaminación de la PME.

Fármaco peligroso (HD, por sus siglas en inglés): Cualquier fármaco identificado por al menos uno de los seis criterios siguientes: carcinogenicidad, teratogenicidad o toxicidad en el desarrollo, toxicidad reproductiva en humanos, toxicidad a dosis baja en órganos humanos o animales, genotoxicidad, o fármacos nuevos que mimeticen la estructura o toxicidad de fármacos peligrosos existentes.

Filtración de aire de alta eficiencia para partículas (HEPA, por sus siglas en inglés): Elemento que es, utiliza o contiene un filtro diseñado para eliminar el 99,97% de las partículas del aire de 0,3 micrones de diámetro o mayores que lo atraviesan.

Zona de flujo laminar vertical integrado (IVLFZ, por sus siglas en inglés): Área ISO Clase 5 designada, que sirve como CIP dentro de una zona amortiguadora ISO Clase 7 o mejor. En una zona de flujo laminar vertical integrado, el flujo de aire unidireccional se crea colocando filtros HEPA sobre toda la superficie de las mesas de trabajo y con la colocación eficaz de retorno de aire.

Clase ISO: Clasificación de calidad del aire de la International Organization for Standardization (Organización Internacional para la Normalización).

Sistema de flujo laminar (LAFS, por sus siglas en inglés): Dispositivo o zona dentro de una zona amortiguadora que provee un ambiente con una calidad del aire ISO Clase 5 o superior para la elaboración de preparaciones magistrales estériles. El sistema está provisto de un flujo de aire unidireccional con filtración HEPA.

Cabina de flujo laminar (CFL): Dispositivo que es un tipo de sistema de flujo laminar que ofrece un ambiente con una calidad del aire ISO Clase 5 o superior para la elaboración de preparaciones magistrales estériles. El dispositivo está provisto de un flujo de aire unidireccional con filtración HEPA.

Línea de demarcación: Línea visible en el piso que separa la parte limpia y la parte sucia de la antesala.

Paño de poca pelusa: Un paño que presenta pocas, o ninguna, fibras u otros tipos de contaminación visibles sin necesidad de utilizar medios de aumento y que pueden, con facilidad, separarse o arrancarse del material del paño en estado seco.

Prueba de llenado de medios: Simulación utilizada para cualificar los procesos y el personal implicados en la elaboración de preparaciones magistrales estériles para garantizar que los procesos y el personal son capaces de elaborar PME sin contaminación.

Envase multidosis: Envase de medicación estéril para administración parenteral (p. ej., inyección o infusión) diseñado para contener más de 1 dosis de la medicación. Normalmente es necesario que los envases multidosis cumplan con los criterios de pruebas de eficacia antimicrobiana. Ver *Requisitos de Envasado y Almacenamiento (659)*, *Sistemas de Envases de Inyectables*, *Envase Multidosis*.

Limpiador desinfectante de un solo paso: Producto presentado como artículo registrado en la EPA (o equivalente) que puede limpiar y desinfectar una superficie no porosa con un grado de suciedad orgánica entre leve y moderado sin necesidad de aplicar un paso de limpieza por separado.

Cabina de transferencia de materiales: Recinto con puertas selladas a ambos lados que deben tener enclavamiento/interbloqueo. La cabina de transferencia de materiales se coloca entre dos espacios con el objetivo de minimizar la transferencia de partículas al transferir materiales de un espacio a otro.

Perímetro: Demarcación visible que define los límites del SCA o el AECA (p. ej., una línea visible o una pared).

Empaque a granel para farmacias: Producto estéril de fabricación convencional para uso parenteral que contiene varias dosis individuales para el uso en un programa de mezclas de farmacia. Un empaque a granel para farmacias puede utilizarse tanto para preparar mezclas para infusión como, mediante un dispositivo de transferencia estéril, para llenar envases estériles. Ver *Requisitos de Envasado y Almacenamiento (659)*, *Sistemas de Envases de Inyectables*, *Envase a granel para farmacias*.

Aislador farmacéutico: Recinto provisto de aire unidireccional de calidad ISO Clase 5 con filtrado HEPA que funciona a una presión continuamente más alta que su ambiente y se descontamina mediante un sistema automático. Utiliza únicamente interfaces descontaminadas o puertos de transferencia de materiales. [NOTA—Los CAI y los CACI no son aisladores farmacéuticos.]

Cuarto de presión positiva: Cuarto mantenido a una presión más alta que los espacios adyacentes; por lo tanto, el flujo neto de aire es hacia afuera del cuarto.

Conservante: Sustancia añadida para inhibir el crecimiento microbiano.

Control de ingeniería primario (CIP): Dispositivo o zona que ofrece un ambiente con una calidad del aire ISO Clase 5 para la elaboración de preparaciones magistrales estériles.

Probabilidad de una unidad no estéril (PNSU, por sus siglas en inglés): La probabilidad de que un elemento no sea estéril tras haber sido expuesto a un proceso de esterilización verificado. Un valor PNSU solo puede aplicarse a la esterilización terminal. [NOTA—Este concepto también se denomina nivel de garantía de esterilidad (SAL, por sus siglas en inglés).]

Pirógeno: Sustancia que induce una reacción febril en un paciente.

Garantía de calidad (QA, por sus siglas en inglés): Sistema de procedimientos, actividades, y supervisión que garantiza que el proceso de preparación magistral cumple consistentemente con los estándares de calidad.

Control de calidad (QC, por sus siglas en inglés): Muestreo, pruebas, y documentación de resultados que, en su conjunto, garantizan que se han cumplido las especificaciones antes de liberar una PME.

Reconstitución: El proceso de añadir un diluyente a un producto de fabricación convencional con el fin de preparar una solución o una suspensión estériles.

Inspección y pruebas de liberación: Inspección visual y pruebas realizadas para garantizar que una preparación cumple con las características de calidad apropiadas.

Reenvasado: Acción de retirar un producto o preparación estéril de su envase primario original y colocarlo en otro envase primario, normalmente de dimensiones menores, sin manipulación adicional.

Sistema de barrera de acceso restringido (RABS, por sus siglas en inglés): Recinto provisto de aire unidireccional de calidad ISO Clase 5 con filtrado HEPA que permite la entrada o salida de materiales a través de aberturas definidas diseñadas y validadas para evitar la transferencia de contaminación y que por lo general no deben abrirse durante las operaciones. Los CAI y los CACI son ejemplos de sistemas de barrera de acceso restringido.

Control de ingeniería secundario (CIS): Área en el que se sitúa el CIP (p. ej., un área limpia o un SCA). Incorpora el diseño específico y los parámetros operativos requeridos para minimizar el riesgo de contaminación dentro del área de preparación magistral.

Área segregada para la elaboración de preparaciones magistrales (SCA, por sus siglas en inglés): Espacio, área, o cuarto no clasificado designado, con un perímetro definido que contiene un CIP y es adecuado únicamente para la preparación PME de Categoría 1.

Envase monodosis: Envase de medicación estéril para administración parenteral (p. ej., inyección o infusión) diseñado para utilizarse con un único paciente como inyección/infusión única. Los envases monodosis no suelen contener conservantes. Ver *Requisitos de Envasado y Almacenamiento* (659), *Sistemas de Envases de Inyectables*, *Envase monodosis*.

Especificación: Pruebas, métodos analíticos, y criterios de aceptación a los cuales debe ajustarse cualquier IFA u otro componente, PME, sistema de envase-cierre, equipo, u otro material utilizado en la elaboración de PME para que se considere que es aceptable para su uso previsto.

Agente esporicida: Agente químico o físico que destruye esporas bacterianas o fúngicas cuando se utiliza en una concentración suficiente durante un tiempo de contacto específico. Se espera que elimine todos los microorganismos vegetativos.

Estabilidad: Grado de conservación, dentro de los límites especificados, de las propiedades y características físicas y químicas de un producto hasta su fecha de caducidad o FLU.

Esterilidad: La ausencia de microorganismos viables.

Nivel de garantía de esterilidad (SAL, por sus siglas en inglés): Ver *Probabilidad de una unidad no estéril (PNSU, por sus siglas en inglés)*.

Esterilización por filtración: Pasaje de un gas o un líquido a través de una membrana de grado esterilizante para producir filtrados estériles.

Membranas de grado esterilizante: Membranas de filtro para las que se ha documentado que retienen el 100% de un cultivo de 10^7 microorganismos de una cepa de *Brevundimonas diminuta* por centímetro cuadrado de superficie de membrana bajo una presión de no menos que 30 psi (2,0 bar). Dichas membranas de filtro tienen un tamaño de poro nominal de 0,22 μm o 0,2 μm .

Esterilización terminal: La aplicación de un proceso letal (p. ej., calor seco, vapor, irradiación) a envases sellados con el objetivo de lograr una PNSU predeterminada superior a 10^{-6} o una probabilidad de una unidad no estéril inferior a una en un millón.

Espacio no clasificado: Espacio que no debe cumplir con ningún grado de limpieza del aire según la clasificación ISO.

Flujo de aire unidireccional: Aire dentro de un CIP que se mueve en una sola dirección de forma uniforme y a una velocidad suficiente para apartar las partículas del ADPM.

Sistema de gestión del flujo de trabajo: Tecnología compuesta de equipo y software que permite aplicar automatización para facilitar la verificación de componentes de las PME y la preparación de PME y para documentar componentes y procesos.

Verificar: Confirmar que un método, proceso, sistema, o equipo tendrá un rendimiento conforme al esperado en condiciones reales de uso.

Estudio visual de humo: Prueba, utilizada en cuartos ISO Clase 7 e ISO Clase 8 sin flujo de aire unidireccional, en la que se utiliza una fuente de humo visible, el cual flota de forma neutral, para verificar la ausencia de un flujo de aire estancado en el que puedan acumularse partículas. Esta prueba no necesita realizarse en condiciones operativas dinámicas y no es apropiada para los CIP (ver *Prueba de humo para patrón de flujo de aire dinámico*).

APÉNDICES

Acrónimos

DAP	Dispositivo automatizado de preparación magistral
CAPH	Cambios de aire por hora
AECA	Área para preparación magistral de extractos de alérgenos
IFA	Ingrediente farmacéutico activo
BLA	Solicitud de Autorización para Productos Biológicos
BMBL	Bioseguridad en Laboratorios de Microbiología y Biomedicina
CSB	Cabina de seguridad biológica
FLU	Fecha límite de uso
CACI	Aislador aséptico de contención para preparación magistral
CAI	Aislador aséptico para preparación magistral
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades)
CETA	Controlled Environment Testing Association (Asociación de Pruebas de Ambiente Controlado)
ufc	Unidades formadoras de colonias
COA	Certificado de análisis
PME	Preparación magistral estéril
CVE	Recinto ventilado de contención
ADPM	Área directa de preparación magistral
VDE	Vial para desafío de endotoxinas
EPA	Environmental Protection Agency (Agencia de Protección Ambiental)
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos)
HD	Fármaco peligroso
HEPA (filtro)	(Filtro de) aire de alta eficiencia para partículas
HVAC	Calefacción, ventilación, y aire acondicionado
IPA	Alcohol isopropílico
ISO	International Organization for Standardization (Organización Internacional para la Normalización)
Zona de flujo laminar vertical integrado	Zona de flujo laminar vertical integrado
Sistema de flujo laminar	Sistema de flujo laminar
CFL	Cabina de flujo laminar
MEA	Agar con extracto de malta
CIP	Control de ingeniería primario
PNSU	Probabilidad de una unidad no estéril
EPP	Equipo protector para el personal
QA	Garantía de calidad
QC	Control de calidad
Sistema de barrera de acceso restringido	Sistema de barrera de acceso restringido
SAL	Nivel de garantía de esterilidad
SCA	Área segregada para la elaboración de preparaciones magistrales
SDA	Agar sabouraud dextrosa
CIS	Control de ingeniería secundario
POE	Procedimiento operativo estándar
TSA	Agar tripticasa de soja▲ (Postpuesto el 1-Dic-2019)