

**NORMAS PARA LA ELABORACIÓN
DE PREPARADOS CITOSTÁTICOS EN RECETARIOS DE FARMACIA.**

PROYECTO DECRETO:

APRUEBA NORMA TÉCNICA N° _____,
PARA LA ELABORACIÓN DE PREPARADOS CITOSTÁTICOS
EN RECETARIOS DE FARMACIA.

VISTOS:

1. Lo dispuesto en el artículo 4º del Libro I del decreto con fuerza de ley N° 1, de 2005 y del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto con fuerza de ley 2.763, de 1979 y de las leyes 18.469 y 18.933;
2. Las disposiciones de los decretos supremos N° 79, de 2010, N° 3 de 2010 y N° 466, de 1984, todos del Ministerio de salud; y,
3. Lo señalado en la Resolución N° 7 de 2019 de la Contraloría General de la República que fija normas sobre exención del trámite de toma de razón.

CONSIDERANDO:

1. Que, de acuerdo al literal m), del artículo 6º, del reglamento aplicable a la elaboración de preparados farmacéuticos en recetas de farmacia, aprobado a través del decreto supremo N° 79, de 2010, del Ministerio de Salud, deben existir normas técnicas asociadas a la elaboración de los preparados farmacéuticos, las que deben dictarse a través de decretos exentos del Ministerio de Salud, y serán empleadas como referencia para la autorización o fiscalización respectiva.
2. Que, en razón de lo anterior, es necesario aprobar la Norma Técnica en cuestión la cual contiene las consideraciones técnicas para el funcionamiento de Unidades de Elaboración de Preparados Citostáticos, incluyendo aspectos asociados a la planta física, equipamiento, medicamentos, materiales, personal, elementos de protección, limpieza y desinfección, proceso de elaboración, evaluación farmacéutica de la prescripción, documentación y registro, almacenamiento, dispensación y transporte, elaboración por recetas de farmacia externas y garantía de calidad.
3. Que, de acuerdo a lo anterior y teniendo presentes las facultades concedidas en el decreto supremo N° 28 de 2009 del Ministerio de Salud, dicto el siguiente:

DECRETO.

ARTÍCULO PRIMERO.- APRUÉBASE como Norma Técnica emitida en aplicación de las disposiciones contenidas en la letra m), del artículo 6º, del Decreto Supremo N° 79 de 2010, del Ministerio de Salud, las "**NORMAS PARA LA ELABORACIÓN DE PREPARADOS CITOSTÁTICOS EN RECETARIOS DE FARMACIA**".

La norma técnica, aprobada por este Decreto, está constituida por XX páginas, constituida por un cuerpo principal y XX anexos

ARTICULO SEGUNDO.- Una copia debidamente visada de la norma técnica que se aprueba y de este decreto, se mantendrán en el Departamento de Políticas y Regulaciones Farmacéuticas, de Prestadores de Salud y Medicinas Complementarias de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción de la Subsecretaría de Salud Pública, entidad que a su vez deberá velar por su oportuna publicación en la página web del Ministerio de Salud, www.minsal.cl, para su adecuado conocimiento y difusión, debiendo además asegurar que las copias y reproducciones que se emitan guarden estricta concordancia con el texto original aprobado.

ARTICULO TERCERO.- La Norma Técnica que se aprueba a través del presente Decreto, comenzará a regir al sexto mes siguiente desde la fecha de su publicación en el Diario Oficial.

ARTÍCULO TRANSITORIO: Las unidades de elaboración de preparados citostáticos de recetas de farmacias autorizadas a la fecha de publicación del presente decreto en el Diario Oficial tendrán un plazo de 18 meses para dar cumplimiento a lo dispuesto en la Norma Técnica que se aprueba por este acto.

Sin perjuicio de lo anterior, las unidades de elaboración de preparados citostáticos de recetas de farmacias autorizadas con antelación a la fecha de entrada en vigencia del presente decreto y que no cuenten con flujo unidireccional en sus operaciones, deberán indicar en sus procedimientos que el ingreso del personal, insumos y medicamentos a la Unidad se realiza por faena -una sola vez- y el egreso solo podrá efectuarse cuando las actividades de elaboración hayan sido concluidas, tomando las previsiones para la salida de los desechos, cumpliendo en lo que corresponda las normativas de residuos peligrosos y empleando algún método de contención. Asimismo, estas unidades ya autorizadas podrán protocolizar las acciones que se asocian en esta norma a las áreas de contención y control de calidad, para su ejecución fuera de la Unidad, en caso que ésta no las disponga.

**NORMAS PARA LA ELABORACIÓN
DE PREPARADOS CITOSTÁTICOS EN RECETARIOS DE FARMACIA
NORMA TÉCNICA N° _____**

ÍNDICE TEMÁTICO

**AMBITO DE APLICACIÓN
ANTECEDENTES LEGALES
INTRODUCCIÓN**

Capítulo I	PLANTA FÍSICA
Capítulo II	EQUIPAMIENTO
Capítulo III	MEDICAMENTOS Y MATERIALES
Capítulo IV	PERSONAL IV.1. Requerimientos del Personal IV.2. Funciones del Personal
Capítulo V	ELEMENTOS DE PROTECCIÓN
Capítulo VI	LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN VI.1 Superficies VI.2 Personal VI.3 Medicamentos y Materiales
Capítulo VII	PROCESO DE ELABORACIÓN VII.1 Evaluación farmacéutica de la prescripción VII.2 Preparación VII.3 Rotulación VII.4 Automatización VII.5 Control de calidad
Capítulo VIII	EVALUACIÓN FARMACÉUTICA DE LA PRESCRIPCIÓN
Capítulo IX	DOCUMENTACIÓN Y REGISTRO
Capítulo X	ALMACENAMIENTO, DISPENSACIÓN Y TRANSPORTE
Capítulo XI	ELABORACIÓN POR RECETARIOS DE FARMACIA EXTERNOS AL ESTABLECIMIENTO DONDE SE EMPLEEN.
Capítulo XII	ELIMINACIÓN DE DESECHOS
Capítulo XIII	MANEJO DE DERRAMES
Capítulo XIV	GARANTÍA DE CALIDAD XIV.1. Características del Programa de Aseguramiento de Calidad XIV.2 Control de Calidad en Áreas y Ambientes XIV.3 Control de Calidad en el Equipamiento de la Unidad XIV.4 Control de Calidad en Medicamentos y Materiales XIV.5 Calidad en Capacitación del Personal XIV.6 Calidad de los Elementos de Protección XIV.7 Calidad en Limpieza y Desinfección XIV.8 Control y Garantía de Calidad en los Procesos Productivos XIV.9 Calidad en Evaluación Farmacéutica de la Prescripción XIV.10 Control de Calidad en Documentación y Registro XIV.11 Control de Calidad en Almacenamiento, Transporte y Dispensación XIV.12 Encargo de elaboración a empresas externas al establecimiento XIV.13 Manejo de Derrames XIV.14 Programa Garantía de Calidad

ANEXOS

Anexo I: Desinfectantes; Anexo II: Flujo Elaboración; Anexo III: Propuesta de Formato tipo de planilla de elaboración; Anexo IV: Planilla de verificación de validación farmacéutica de la prescripción; Anexo V: Programa de validación microbiológica; Anexo VI: Prueba de llenado de medios; Anexo VII: N° Puntos de Muestreo relacionados con área de contaminación controlada.

NORMAS PARA LA ELABORACIÓN DE PREPARADOS CITOSTÁTICOS EN RECETARIOS DE FARMACIA.

AMBITO DE APLICACIÓN.

La presente norma establece las metodologías y estándares de estructura, procesos y personal que intervienen en la elaboración, almacenamiento y distribución de preparados citostáticos estériles –en adelante PC-, con la finalidad de garantizar que su calidad sea uniforme y satisfactoria, dentro de los límites aceptados y vigentes.

Para efectos de esta norma, dentro de los preparados citostáticos se incluyen tanto medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores e inmunosupresores como medicamentos antivirales y anticuerpos monoclonales de uso oncológico y también en general cualquier producto farmacéutico que se encuentre dentro del concepto de “citostáticos” incorporado en el “Protocolo de vigilancia epidemiológica de trabajadores expuestos a Citostáticos” aprobado mediante la Res. Ex. N° 1093 de 21.09.2016, del Ministerio de Salud o el que lo reemplace.

Los productos que se regulan por la presente norma corresponden a un preparado farmacéutico magistral estéril de la categoría 3D, de acuerdo a la reglamentación correspondiente, ya sea cuando éstos son elaborados a partir de diversos principios activos ajustando sus concentraciones a lo prescrito para un paciente determinado o cuando son desarrollados a partir de productos farmacéuticos terminados, que requieren procesos de preparación, fraccionamiento, dilución u otro similar, previo a su administración, también de acuerdo a lo prescrito por un profesional habilitado.

Esta norma técnica tiene alcance sobre los Recetarios de Farmacias que elaboran preparados citostáticos, en las modalidades antes descritas, tanto respecto de aquellas farmacias que funcionan de manera independiente como de las farmacias que pertenecen a establecimientos asistenciales de salud. Asimismo, esta norma técnica regula las actividades de encargo de elaboración desde establecimientos asistenciales a aquellos Recetarios de Farmacia que prestan dichos servicios de conformidad al artículo 4° del Decreto Supremo N°79, de 2010, del Ministerio de Salud.

ANTECEDENTES LEGALES.

- Reglamento aplicable a la elaboración de preparados farmacéuticos en Recetarios de Farmacias aprobado según el Decreto Supremo N° 79 de 2010, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de fecha 22 de enero de 2011 (en adelante “DS N°79/2010”).
- Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, aprobado por el Decreto Supremo N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud publicado en el Diario Oficial de fecha 25 de junio de 2011 (en adelante también “DS N°3/2010”).
- Reglamento de farmacias, droguerías, almacenes farmacéuticos, botiquines y depósitos autorizados, aprobado por Decreto Supremo N° 466, de 1984, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de fecha 12 de marzo de 1985 (en adelante también “DS N°466/1984”).
- Protocolo de vigilancia epidemiológica de trabajadores expuestos a citostáticos, aprobado mediante la Resolución Exenta MINSAL N° 1093, de 21 de septiembre 2016.
- Norma General Técnica N° 51: Normas para la manipulación de medicamentos antineoplásicos en la farmacia de los hospitales, aprobada por la Resolución Exenta N° 562 de 19 de febrero de 1998.

INTRODUCCIÓN

La elaboración de un Preparado Farmacéutico Citostático (PC) obedece a la prescripción de una fórmula magistral y debe enmarcarse dentro de los principios básicos de una correcta elaboración para evitar errores y riesgos de contaminación.

Las normas de elaboración que se contienen en esta norma se deben aplicar rigurosamente en los Recetarios de Farmacia, sean éstos pertenecientes a una entidad pública o privada, y por todos quienes los elaboran, con la finalidad de disponer de un producto final que cumpla con requisitos de calidad, seguridad y eficacia. Asimismo, dicho proceso de elaboración debe cumplir con los procedimientos y controles de ingeniería adecuados que minimicen la exposición del operador y del medio ambiente, los que no forman parte de esta norma y se regulan mediante el “Protocolo de vigilancia epidemiológica de trabajadores expuestos a citostáticos”, aprobado mediante la Resolución Exenta MINSAL N° 1093, de 21 de septiembre 2016 o la que la reemplace.

El Instituto de Salud Pública de Chile, según lo establece la legislación vigente, es la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos.

El Reglamento aplicable a la elaboración de preparados farmacéuticos en Recetarios de Farmacia, aprobado por el DS N° 79/2010 y publicado en el Diario Oficial del 22 de enero del 2011, establece en su artículo 33° que la elaboración de un preparado farmacéutico, su control, envasado y etiquetado se realizarán en cumplimiento de normas de específicas. A este respecto, en su artículo 6°, letra m), el reglamento define a las Normas para la Elaboración de Preparados Farmacéuticos en Recetario de Farmacia, como normas técnicas mínimas para el desarrollo de las actividades antes señaladas, siendo propuestas por el Instituto de Salud Pública de Chile y aprobadas mediante Decreto del Ministerio de Salud.

La presente norma responde a esta exigencia regulatoria y su propuesta inicial fue desarrollada por la Agencia Nacional del Medicamento (ANAMED) del Instituto de Salud Pública de Chile, contribuyendo así a la correcta elaboración de Preparados Farmacéuticos Estériles en Recetarios de Farmacia, del tipo 3D, de acuerdo a la clasificación establecida en el referido reglamento –DS N° 79/2010-, específicamente de los Preparados Citostáticos y es aplicable a toda Farmacia con Recetario que las elabore.

En lo que respecta a las Farmacias con recetarios pertenecientes a los establecimientos públicos de salud, esta norma reemplaza a la Norma General Técnica N° 51 del año 1998 del Ministerio de Salud.

El principal objetivo a alcanzar con esta norma, es lograr la correcta elaboración de estos productos y disponer de preparados citostáticos seguros, eficaces y de calidad para el paciente. La importancia de conseguir dicho objetivo, se debe principalmente a que estos medicamentos presentan un particular mecanismo de acción y un estrecho margen terapéutico que, por su acción –en general- no selectiva sobre células tumorales, condicionan su toxicidad, tanto aguda como crónica, en términos de exposición. Actualmente el alto grado de complejidad de utilización de medicamentos antineoplásicos y el elevado número de actuaciones sucesivas e interrelacionadas de los diferentes profesionales de la salud demanda comunicación horizontal para un óptimo manejo de los esquemas farmacoterapéuticos en el paciente oncológico, abarcando desde el diagnóstico e indicación, la elaboración, hasta la administración y seguimiento del paciente.

Visto así, esta norma aborda la preparación desde la perspectiva de la seguridad, eficacia y calidad del producto.

CAPÍTULO I: PLANTA FÍSICA

La Unidad de Elaboración de Preparados Citostáticos del Recetario – en adelante la Unidad de Elaboración o la Unidad- corresponderá a un área de contaminación controlada o como también se le denomina “área limpia” o “área blanca”, y deberá estar aislada físicamente de otras dependencias del establecimiento que la aloja, ya sea que esté inserta en una farmacia perteneciente a un establecimiento asistencial de salud o que dicha farmacia funcione manera independiente.

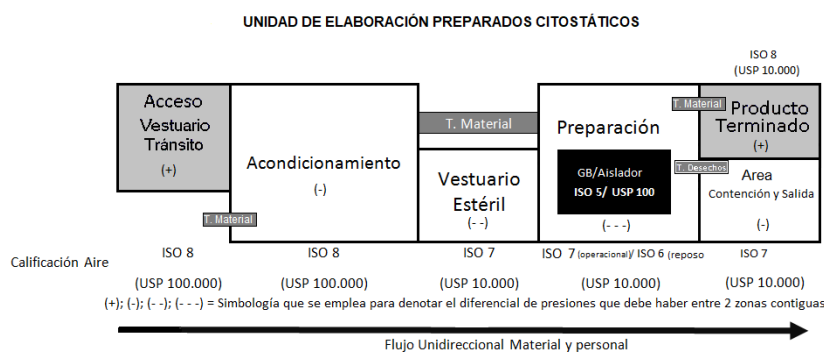
La superficie de la Unidad debe incluir áreas mínimas definidas en la presente norma, instaladas de forma tal que permitan el flujo unidireccional, tanto para el preparado que se elabora como para el personal que se desempeña en ésta.

La Unidad de Elaboración debe contar con Unidades Manejadoras de Aire (UMA) exclusivas e independientes y que abarquen al menos las áreas de trabajo que se detallan en el “Esquema de Planta Física” incorporado a continuación, en el que se incluyen además los requerimientos de calidad del aire de cada área y la unidireccionalidad del proceso.

Además de la infraestructura y áreas indicadas, se debe contar con una zona destinada al almacenamiento de medicamentos y de los materiales que se emplearán en la Unidad (o bodega) y de una oficina(s) para el personal; las cuales pueden ser contiguas a la Unidad de Elaboración propiamente tal o ubicarse en algún otro sector del establecimiento respectivo.

La Unidad debe ser un área de acceso restringido a la cual sólo podrá ingresar personal autorizado y deberá estar internamente separada en áreas debidamente delimitadas (ver Esquema). Además, la Unidad deberá contar con la señalética respectiva de acceso restringido y hacer alusión al riesgo, nivel de contención, número telefónico de contacto y responsable de la unidad, según la normativa aplicable.

Esquema de la Planta Física: Área de Contaminación Controlada – Unidad de Elaboración



I.1 Áreas de la Unidad de Elaboración

La Unidad debe estar separada en las siguientes áreas de trabajo, debidamente delimitadas y señalizadas, para proteger los procesos asépticos:

I.1.1 Área de Acceso/ Vestuario Tránsito: Corresponde a un sector desde el cual el personal y materiales pueden ingresar y ser ingresados al área de acondicionamiento. Esta área también es el lugar de cambio de ropa de tránsito o circulación, así como para la colocación de cubrecalzado, gorro desechable y mascarilla; y debe además incorporar una barrera física justo antes del ingreso.

El ingreso de medicamentos, insumos y materiales al área de acondicionamiento desde este sector, debe realizarse vía transfer.

Esta área debe disponer de manómetro que defina presión diferencial respecto al área de acondicionamiento.

- I.1.2 Área de Acondicionamiento:** Corresponde a un sector destinado al acondicionamiento previo de los medicamentos, materiales e insumos a utilizar en la preparación.

Para el ingreso de medicamentos, insumos y materiales debe contar con un transfer y además debe contar con doble transfer de interconexión (salida) con el área de preparación y así continuar con el flujo unidireccional del preparado.

Adicionalmente, debe contar con: mobiliario para insumos y productos refrigerados, si corresponde; mesones; un lavadero de material; un lavamanos para el lavado quirúrgico de manos del personal; y, un manómetro diferencial de presión respecto del área de Vestuario Estéril.

- I.1.3 Área de Vestuario Estéril:** Corresponde a un sector destinado a la colocación de vestuario estéril del personal, necesario para acceder al área de preparación. Debe contar con: repisas de fácil limpieza y desinfección, destinadas al almacenamiento del vestuario estéril y elementos de protección personal; y, también debe disponer de un manómetro diferencial de presión respecto del Área de Preparación.

- I.1.4 Área de Preparación:** Lugar que debe contar con el o los equipamientos en los cuales se realizan las preparaciones, pudiendo ser Gabinete de Bioseguridad (GB) o un Aislador, cualquiera de éstos con clasificación clase ISO 5 o USP 100.

El área debe contar con un manómetro diferencial de presión respecto del área siguiente.

El área puede contar con mesones y debe tener uno o doble transfer que la comunique con el área de acondicionamiento, otro de salida hacia el área de control de producto terminado que dé cuenta de la unidireccionalidad de éste y un tercer transfer con el objetivo de retirar el material contaminado, accediendo al área de contención o descontaminación.

- I.1.5 Área de control de producto terminado:** Corresponde al sector destinado a realizar el control del producto terminado, debiendo estar contiguo a la Unidad de Elaboración y comunicado por un Transfer.

Debe estar equipada con manómetro, mesones de superficies lavables y resistentes a los desinfectantes; y, otros equipos e instrumentos definidos por el procedimiento del caso, según preparación manual o automatizada.

- I.1.6 Área de Contención y Salida:** Físicamente ubicada a la salida del área de preparación; útil para retirarse la vestimenta desechable y elementos de protección utilizados en el proceso de preparación, así como también para eliminar los desechos producidos durante el proceso.

Todas las áreas descritas y los transfers señalados deben ser herméticos y contar con un sistema de alarma que alerte sobre la pérdida de ésta o ruptura de los sellos respectivos.

I.2 Características generales de la Unidad de Elaboración, que corresponde a un Área de Contaminación Controlada:

I.2.1 Debe estar dedicada exclusivamente a actividades relacionadas con la manipulación de productos estériles en la elaboración de PC. Por consiguiente será un área de acceso restringido únicamente al personal capacitado.

I.2.2 La construcción debe ser de estructura sólida, con paredes lisas y uniones o bordes redondeados para facilitar la limpieza y desinfección, así como con pinturas o revestimientos resistentes a estos procesos.

En especial las uniones de los cielos rasos con las paredes deben ser abovedadas o enmasilladas para evitar la formación de grietas donde pudiese existir acumulación de polvo. Si los cielos rasos poseen paneles incrustados, éstos deben ser impregnados con algún polímero para hacerlos impermeables e hidrófobos. Además se deben sellar todas sus uniones.

Los pisos deben cubrirse con planchas anchas de revestimiento vinílico, soldadas térmicamente y arqueadas hacia los zócalos.

Deben evitarse las tuberías al aire, ya que son fuente de acumulación de polvo.

Las cubiertas de los mesones deben ser de material resistente a los procesos de descontaminación, limpieza y desinfección (postformado de alta densidad o acero inoxidable).

Por otro lado, las ventanas deben estar selladas con bordes lisos y redondeados, y su tamaño debe permitir el control visual de todas las áreas y entre éstas, exceptuando las áreas de vestuario.

I.2.3 Las puertas y marcos deben tener cantos redondeados, sin celosías y con cerraduras de fácil apertura en la dirección o sentido del flujo de personal y materiales; además se debe contar con sistema que asegure que no se abran 2 puertas que comunican áreas adyacentes en forma simultánea, sin perjuicio de lo estipulado en el numeral 1.2.7.

I.2.4 La iluminación debe ser de una potencia entre 500 – 700 Lux, en paneles empotrados al cielo raso, con juntas o uniones selladas y lisas. Su recambio y mantención se sugiere sea realizado por el entretecho o que su ejecución se realice previo a un aseo terminal de la Unidad.

I.2.5 La temperatura ambiental no debe superar temperaturas entre los $20 \pm 2^\circ \text{C}$, debiendo buscar el rango apropiado para el desarrollo confortable de las actividades. Se debe contar con registros diarios de temperatura máxima y mínima, medidas como mínimo al inicio y término de la jornada laboral.

I.2.6 La humedad relativa del aire debe ser inferior 70%, con registros diarios, realizados como mínimo al inicio y término de la jornada laboral, y medido a lo menos en las áreas de acondicionamiento y de preparación.

- I.2.7 La puerta de acceso debe permanecer cerrada en todo momento, de tal modo que sólo ingrese el personal autorizado y se mantengan los flujos de aire.

Se debe contar con un sistema de cierre hidráulico u otro sistema indicador de apertura de puertas (alarmas sonoras o visuales, por ejemplo), que asegure que no se abran dos puertas al mismo tiempo. En su defecto, los procedimientos que se dispongan en la Unidad deberán precaver medidas para evitar que se abran dos puertas al mismo tiempo.

- I.2.8 La construcción debe ubicarse preferentemente cercana al exterior, con el fin de optimizar los procesos ingenieriles para el recambio de los ciclos de aire, y facilitar y disminuir los costos de mantención.

Asimismo, la Unidad debe estar alejada de las áreas de comida y descanso del personal y de las áreas para visitantes o de pacientes.

- I.2.9 Las áreas de acondicionamiento y preparación de la Unidad deben disponer de un sistema de intercomunicación manos libres.

- I.2.10 Todas las áreas deben contar con manómetros de presión visibles, pudiendo ser visualizados mediante un panel de control ubicado al ingreso de la Unidad o alternativamente, en cada área bajo control.

- I.2.11 La Unidad debe disponer de algún tipo de fuente alternativa de energía eléctrica que asegure suministro ininterrumpido, ante cortes del suministro habitual.

- I.2.12 Los procesos de eliminación de residuos de la Unidad deben establecerse en el respectivo procedimiento, concorde con la normativa vigente que regula dicha materia.

I.3 Características específicas de cada área de la Unidad.

- I.3.1 El Área de Acceso/Vestuario corresponde a la esclusa de cambio de ropa.

Esta área debe tener presión positiva en relación al área de acondicionamiento;

El aire en esta área debe ser reciclado hasta un 80%.

El área debe ser al menos ISO Clase 8 (clase 100.000).

- I.3.2 El Área de Acondicionamiento debe estar comunicada con el área de preparación a través de transfer.

La clasificación de aire debe ser ISO Clase 8 (Clase USP 100.000) y el área debe tener presión negativa con respecto a la anterior.

El área debe contar con un doble transfer hacia el área de preparación dotado –opcionalmente- de luz ultravioleta (UV) germicida.

El transfer permitirá el ingreso de materiales y además, por su segunda puerta, el retiro de material de desecho o contaminado.

Para evitar que en algún momento ambas puertas del transfer puedan ser abiertas al mismo tiempo, se debe instalar un sistema de cierre hidráulico o de

alarma visual y/o auditiva para evitar una desestabilización de los flujos y presiones de aire. En su defecto y para el mismo objetivo, podrá contarse con procedimientos de flujo de materiales y personas.

- I.3.3 El área de vestuario estéril debe tener diferencial de presión negativa con respecto al área de acondicionamiento; la calidad del aire debe ser ISO clase 7; y con al menos 30 renovaciones de aire por hora.

La presión diferencial debe ser a lo menos entre 0,01 y 0,03 pulgadas de agua (2,4-7,4 pascales es igual a $2,4 \times 10^{-5}$ – $7,4 \times 10^{-5}$ bar).

Esta área no debe incluir desagües.

- I.3.4 El área de preparación es donde debe ubicarse el Gabinete de Bioseguridad (GB) o Aislador.

En el caso de Unidades donde se instale más de un equipo, éstos deben estar a una distancia mínima de un metro. Esta área debe cumplir con los requisitos de un área biolimpia o de contaminación controlada, es decir:

- I.3.4.1 Con paredes sin ventanas o con ventanas de cierre hermético; uniones o bordes redondeados de fácil limpieza y desinfección.

- I.3.4.2 Los suministros de aire deben contemplar sistemas de extracción del mismo a través de filtros certificados, con capacidad de retener el 99,97% de las partículas mayores de 0,3 micrómetros de diámetro; distribuidos en el techo, para provocar un barrido y recambio uniforme y unidireccional del aire en la sala.

Los filtros deben revisados de manera periódica, contemplando además el respectivo plan de mantenimiento, según las especificaciones de proveedor.

- I.3.4.3 La presión de esta área debe ser negativa con respecto a las áreas de apoyo (vestuario estéril y acondicionamiento), donde la diferencia de presión con éstas debe ser entre 0.01 y 0,03 pulgadas de agua como mínimo, medida con las puertas cerradas.

En el área se debe contar con un recambio del aire a lo menos de 30 cambios/hora o bien, 20 pulgadas/hora en reposo y 70 pulgadas/hora en movimiento (proceso de producción)

- I.3.4.4 La calidad del aire de esta sala será ISO Clase 7 en operación (proceso dinámico) o ISO clase 6 en reposo (clase USP 1.000); en tanto el interior del Gabinete de Bioseguridad o equipamiento similar, debe ser ISO Clase 5 (clase USP 100).

- I.3.4.5 Deberá contar con una balanza, en caso de disponer de control gravimétrico de los preparados.

- I.3.5 Área de contención y salida: Debe disponer de inyección de aire para conseguir presión negativa respecto del área de preparación. Y la calidad del aire debe ser ISO 8.

Debe tener contenedores para los desechos (residuos peligrosos), según proceda de acuerdo a la normativa.

- I.3.6 El Área de control de producto terminado debe disponer de inyección de aire para obtener presión positiva con respecto a sus áreas adyacentes siendo la calidad de este ISO clase 8.

En esta área deberá existir un refrigerador o vitrina, para almacenar las preparaciones que requieran refrigeración (2-8°C), sólo en caso que éstas no sean despachadas inmediatamente.

- I.3.7 En el caso de tenencia de dispositivos automatizados de preparación (DAP) magistral, éstos deben ser verificados en la exactitud de sus funciones. Se deberá disponer de los procedimientos adecuados de funcionamiento y los programas de calibración, mantención y validación respectivos, para el uso del referido equipamiento y según proceda.

Los DAP están diseñados para agilizar los procesos de preparación magistral, administrando automáticamente los componentes individuales de un preparado, en una secuencia predeterminada, todo ello bajo control computarizado o informatizado.

La exactitud de un DAP debe ser evaluada para asegurar que se suministren las cantidades correctas de componentes individuales. En esta actividad debe verificarse la exactitud del volumen y peso que se entrega.

- I.3.8 Cualquier área de las descritas, excepto el Área de Preparación, donde se ubican los Gabinetes de Bioseguridad (GB) o Aislador, podrá mantener equipos computacionales, siempre y cuando se encuentren instalados de forma que no dificulten o impidan el cumplimiento de los requisitos técnicos del área y procedimientos que allí se realizan. Lo anterior, no obsta a la tenencia de pantallas táctiles e impresoras de etiquetas, siempre y cuando éstas no interfieran con la calidad del aire.

- I.3.9 Debe existir extintor o red seca, de acuerdo a planes de prevención de riesgos de cada Unidad, y se deberá instalar de acuerdo a las características específicas de las instalaciones y riesgos asociados.

Para los medicamentos y materiales que se empleen en la elaboración de preparados citostáticos deberá contarse con una bodega o sección de esta, debidamente identificada y cumpliendo con las normas de almacenamiento correspondientes.

I.4 Características específicas de áreas externas a la Unidad de Elaboración.

Las oficinas que se destinen al personal de la Unidad servirán para al desempeño de sus labores administrativas y contarán con lo necesario para efectuar las siguientes labores: la recepción de las recetas; su evaluación farmacéutica; registro de las prescripciones; cálculos correspondientes; programación del trabajo diario; y cualquier otra actividad de orden administrativo, involucrada en la preparación.

Las dimensiones de esta(s) oficina(s) debe(n) ser acordes al número de personas que trabajen en la Unidad de Elaboración, conforme a las normas aplicables sobre la materia.

Para los medicamentos y materiales que se empleen en la elaboración de preparados citostáticos deberá contarse con una bodega o sección de esta, debidamente identificada y que cumpla con las normas de almacenamiento vigentes.

Además, en caso que se requiera de equipamiento para el almacenamiento en refrigeración, éste será seleccionado de acuerdo a la naturaleza de los medicamentos, insumos o preparaciones relacionados con la Unidad.

BORRADOR

CAPITULO II: EQUIPAMIENTO

El equipamiento mínimo requerido por cada área, para garantizar la esterilidad y calidad de las preparaciones, es el siguiente:

II.1. Área de Acceso del personal: Esclusa de cambio de ropa

- II.1.1 Repisa para almacenar ropa de circulación interna o ropa de tránsito.
- II.1.2 Repisa para guardar la ropa de calle o externa.
- II.1.3 Dispensador no rellenable con antiséptico en base alcohólica (ej. alcohol gel u otro similar).

A esta área se debe ingresar con manos limpias.

II.2. Área de Acondicionamiento y lavado.

- II.2.1 Estante o carro acondicionado, de fácil limpieza y bordes redondeados, para el almacenamiento de medicamentos, insumos y paquetes de ropa estéril.
- II.2.2 KIT portátil de derrames.
- II.2.3 Ducha de lavado ocular, en esta área.
- II.2.4 Lavamanos con agua corriente con chorro único, temperatura regulable, grifo accionable a codo, pedal, rodilla o haz eléctrico, de acero inoxidable, especialmente resistente a la limpieza y desinfección, que permita un cómodo y correcto lavado quirúrgico de manos.
- II.2.5 Dispensador no rellenable de antiséptico.
- II.2.6 Lavadero de uso exclusivo para el lavado de material, con dos cubetas amplias con espacio suficiente para el desarrollo del lavado, enjuague y/o desinfección de insumos farmacéuticos que ingresarán a área de preparación.
- II.2.7 Toallas/compresas desechables o reutilizables esterilizadas, que no desprendan partículas.
- II.2.8 Mesones de fácil limpieza, superficie no porosa, lisa y con bordes redondeados (material postformado de alta densidad).
- II.2.9 Sistema de comunicación manos libres.
- II.2.10 Refrigerador (opcional).

II.3. Área de vestuario estéril.

- II.3.1 Repisas necesarias para ubicar los paquetes con la ropa estéril y demás elementos que el personal requiere usar para su ingreso al área de preparación.
- II.3.2 Estas repisas deben ser lisas, sin aristas y de bordes redondeados.

II.4. Área de Preparación

- II.4.1 El Gabinete de Bioseguridad (GB) debe contar con un 100 % de extracción y 0% de recirculación de aire, tipo IIB. La alternativa de equipamiento para reemplazar al GB mencionado es un Aislador (GB Tipo III).

El GB o Aislador debe ubicarse de forma tal, respecto de los equipos con filtros HEPA de inyección de aire en el techo, que permita un flujo de aire adecuado, con generación mínima de turbulencias para obtener un barrido del aire unidireccional dentro de la sala.

El equipamiento antes mencionado debe contar con un plan de mantención y certificación, según se describe en el capítulo XIV.

La calidad del aire de estos equipos debe ser ISO clase 5, tanto en reposo como en operación. Estos equipos deben estar perfectamente ventilados en un 100% hacia al exterior a través de filtros HEPA.

La iluminación dentro del equipo será mayor o igual a 800 lux, para asegurar la buena visibilidad de las preparaciones.

El GB deberá ponerse en funcionamiento por al menos 30 minutos antes de comenzar la preparación, salvo que éste se mantenga en funcionamiento ininterrumpido.

La lámpara de luz UV germicida de 200-254 nm dentro del GB o Aislador, será opcional y debe estar encendida sólo cuando el personal esté fuera de la sala por no más de 20 min.

Se debe llevar un registro del uso diario de estas lámparas UV para programar su reemplazo, cuando corresponda según la referencia de la vida útil señalada por el fabricante.

- II.4.2 Mesones de superficies, superior e inferior, lisas con bordes redondeados de fácil limpieza y desinfección (material post-formado de alta densidad o acero inoxidable o similar), sellados en las uniones con material resistente a la limpieza y desinfección.
- II.4.3 Sillas ergonómicas con ruedas de un material que permita su limpieza adecuada.
- II.4.4 Carro de acero inoxidable u otro material, de fácil limpieza y desinfección, resistencia a los desinfectantes y de uso exclusivo para el área.
- II.4.5 Sistema de comunicación manos libres, adecuado a la criticidad de actividades.
- II.4.6 Kit portátil para lavado ocular en esta área.

Opcionales:

- Equipo de llenado automático con sensibilidad definida según el volumen a preparar (el que debe encontrarse dentro del GB).
- Balanza para control gravimétrico.
- Agitador automático.
- Selladora de plásticos.
- pHmetro o cintas pH de rangos reducidos, si procede.

II.5 **Área de control de producto terminado.**

- II.5.1 Mesones de superficies, superior e inferior, lisas con bordes redondeados de fácil limpieza, y desinfección, sellados en las uniones con material resistente a la desinfección.
- II.5.2 Vitrina refrigerada, Refrigerador de grado médico o maquinaria afín, si corresponde para el almacenamiento de productos terminados, con su respectivo registro de temperatura.

Se deberán llevar dos registros diarios de temperatura, los cuales deberían fluctuar en entre 2° - 8° C.

Alternativamente, el almacenamiento del producto terminado pudiera realizarse en un área clínica, previo a su administración.

- II.5.3 Selladora para plástico (opcional) con superficies lisas, de fácil limpieza y desinfección y resistente a los desinfectantes; o bolsas con cierre hermético.
- II.5.4 pHmetro o cintas pH de rangos reducidos, si procede.
- II.5.5 Contenedores de tránsito de material rígido, seguro y lavable, para almacenamiento de preparaciones no refrigeradas

II.6 Zona de Contención y salida.

- II.6.1 Contenedor adecuado para eliminación de vestuario y elementos de protección empleados durante la preparación
- II.6.2 Contenedor de eliminación de residuos de materiales, insumos y preparados, seleccionados de acuerdo con la normativa que regula la materia.

II.7. Zona de almacenamiento para medicamentos y materiales.

- II.7.1 Refrigerador de grado médico, vitrina refrigerada o maquinaria afín, si procede, debiendo ser de uso exclusivo, con control manual o automático de temperatura (el termómetro debe contar con su respectiva certificación), con bandejas desplazables de acero inoxidable, puerta de vidrio y alarma de temperatura.
- II.7.2 Estantes lisos, de material impermeable, fáciles de limpiar y desinfectar, no deben ser porosos ni desprender partículas y deben incluir pestaña antivuelco y cierre hermético (puertas).
- II.7.3 Carro de transporte, de fácil limpieza y desinfección.
- II.7.4 Cajoneras para ampollas (opcional).
- II.7.5 Todos los materiales deben almacenarse retirados del suelo y tratándose de los medicamentos, éstos deben almacenarse de forma tal que se eviten derrames o rupturas en casos de caída de envases y a una distancia entre 20 y 30 centímetros del suelo; así como también disponerse en estantes que cuenten con algún mecanismo de sujeción y bordes frontales elevados .

II.8 Oficina de la Unidad de Elaboración o área de registros

- II.8.1 Computadores, pantallas y teclados.
- II.8.2 Escritorios.
- II.8.3 Impresora/Etiquetadora.
- II.8.4 Sistema de registro manual o automatizado.
- II.8.5 Sillas ergonómicas.
- II.8.6 Sistema de comunicación externa (teléfonos o internet).
- II.8.7 Sistema de comunicación hacia el área de preparación
- II.8.8 Estantería para registros, copias de normas aplicables y bibliografía.

Esta oficina debe ser de acceso restringido, solo para circulación de personal autorizado y contar con la señalética apropiada.

Solo en las áreas administrativas de la Unidad podrán incorporarse elementos de seguridad contra incendios o incidentes de riesgo, que sean requeridos para cumplir con la normativa vigente.

CAPITULO III: MEDICAMENTOS Y MATERIALES

III.1 Los Medicamentos

Los medicamentos que debe utilizar la Unidad deben tener registro sanitario o autorización de uso, vigentes y otorgados por el Instituto de Salud Pública de Chile, según corresponda y ser acordes a las preparaciones a realizar. Lo anterior quiere decir que los medicamentos a emplear en la preparación, deben ser productos de calidad garantizada por el proveedor, de acuerdo a lo autorizado en el respectivo registro o autorización, según proceda.

Deberá controlarse, además, la calidad de los elementos o insumos que se empleen en la preparación y también aquellos que facilitan su administración, tales como las bolsas estériles, que incorporan dispositivos para su aplicación o conexión a equipos de infusión.

El personal involucrado en la preparación debe verificar que los medicamentos, materias primas e insumos utilizados tengan la identidad y calidad correctas, utilizando la información provista en el rotulado del producto, certificados de análisis, análisis fisicoquímicos, si se desarrollaran, y el conocimiento de las condiciones de almacenamiento de los mismos; cumpliendo con lo estipulado en la reglamentación vigente, sean medicamentos o materiales adquiridos en el país o importados.

Los materiales desechables, que se empleen en el proceso de preparación tales como jeringas, agujas, bajadas de suero, guantes, deben ser estériles para asegurar que la esterilidad del PC se mantenga hasta su administración al paciente. Es imprescindible contar con un registro de estos insumos por lote para su trazabilidad.

Aquellos materiales que no puedan ser estériles en su superficie externa, como los frascos de medicamentos, deben ser sometidos a un proceso de lavado y posterior desinfección con alcohol 70° antes de su uso.

La calidad de los materiales y medicamentos utilizados en la preparación se debe revisar mediante un programa documentado de control de calidad, generado localmente en la Unidad de Elaboración y ejecutado en intervalos regulares (Ver Capítulo XIV).

III.2 Información de medicamentos.

Cada Unidad de elaboración deberá mantener una ficha técnica de cada medicamento en uso, donde bajo la responsabilidad del Químico Farmacéutico a cargo se registrará, a lo menos y según corresponda, lo siguiente:

- III.2.1 Nombre del medicamento, presentación y forma farmacéutica.
- III.2.2 Forma de reconstituir, indicando solución para reconstitución y volúmenes o concentraciones.
- III.2.3 Estabilidad en solución y dilución, para cada medicamento y proveedor/fabricante.
- III.2.4 Interacciones.
- III.2.5 Incompatibilidades con otros medicamentos o insumos (p.e. material de bajadas).
- III.2.6 Vehículo o solvente compatible.
- III.2.7 Vía de administración.
- III.2.8 Condiciones de conservación y almacenamiento.
- III.2.9 Procedimiento en caso de extravasación, cuando corresponda.
- III.2.10 Proveedores y su calificación

III.2.11 Hoja de seguridad.

III.3 Los materiales e insumos.

Deben ser al menos:

- III.3.1 Compresas o paños absorbentes y resistentes, que no desprendan partículas.
- III.3.2 Campos estériles para área de trabajo, con capacidad absorbente, y cara impermeable que no desprendan partículas.
- III.3.3 Sachet de alcohol isopropílico o gasas embebidas en alcohol.
- III.3.4 Jeringas Juer Lock de varias capacidades, con envases primarios de fácil limpieza y desinfección.
- III.3.5 Agujas de distinto calibre, según requerimientos.
- III.3.6 Cánula o trocar de distinto calibre, según requerimientos
- III.3.7 Tapas de jeringas.
- III.3.8 Sellos estériles para el tapón de goma del frasco ampolla.
- III.3.9 Sistemas cerrados desechables para extracción de citotóxicos.
- III.3.10 Pinzas, tijeras y copelas de acero inoxidable.
- III.3.11 Bandejas de acero inoxidable u otro soporte para traslado de productos o materiales.
- III.3.12 Equipos de perfusión desechable estéril (bajada de suero), con filtro incorporado con terminación cerrada, sin toma de aire y libre de PVC, según corresponda.
- III.3.13 Filtros de retención de partículas para administración, según corresponda.
- III.3.14 Equipos de perfusión portátiles (infusores o bombas) para distinto volumen, según corresponda.
- III.3.15 Papel absorbente estéril.
- III.3.16 Vasos precipitados o botellas graduadas, de vidrio o material similar, de diferentes tamaños, de acuerdo a las necesidades de la elaboración que se realice.
- III.3.17 Soporte para matraces de suero, si es necesario.
- III.3.18 Recipiente o Caja de seguridad para eliminar el material cortopunzante, generado durante la elaboración de preparados citotóxicos, y que cumpla con las características establecidas en el Reglamento sobre manejo de residuos de establecimientos de atención salud (REAS).
- III.3.19 Bolsas estériles (de Etilvinil Acetato o similar) o de calidad superior (bolsa multicapas), con envoltorios, preferentemente de material plástico que permitan una fácil limpieza y desinfección, y sus respectivos accesorios; si corresponde .
- III.3.20 Bolsas plásticas de diferentes tamaños de acuerdo a las necesidades.
- III.3.21 Bolsas Fotoprotectoras
- III.3.22 Basureros plásticos con tapa y accionados por pedal, para materiales desechables no contaminantes.
- III.3.23 Dispositivos de transferencia para seguridad, si corresponde.

III.4 Otros

- III.4.1 Matraces de sueros, colapsables, de diferentes volúmenes, tipos y materiales, según necesidad.
- III.4.2 En el caso de utilizar calculadora dentro del área de preparación, esta debe ser introducida en bolsa estéril sellada o sanitizable.
- III.4.3 Tijeras de material inoxidable.
- III.4.4 Etiquetas autoadhesivas y lápiz para rotular, de tinta permanente.

CAPITULO IV: PERSONAL

La Unidad debe contar con al menos un profesional Químico Farmacéutico (QF) responsable de los procesos que en ella se desempeñan, con experiencia de al menos 1 año en labores similares, además de personal técnico y auxiliar.

El personal técnico debe revestir la calidad de Auxiliar Paramédico de Farmacia, de acuerdo al Decreto Supremo N° 90 de 2015, del Ministerio de Salud que aprueba el reglamento para el ejercicio de las profesiones auxiliares de la Medicina, Odontología, Química y Farmacia y otras, o aquella norma que lo reemplace.

Además, el profesional QF antes aludido debe obrar como encargado o supervisor del Recetario, rol que podrá asumir también el QF Director Técnico de la Farmacia correspondiente, según se organice el servicio de elaboración; debiendo velar por la capacitación continua de todo el personal técnico, en las materias que trata la presente norma y además debe establecer procedimientos de evaluación periódica para demostrar la competencia de su personal.

Solo el personal evaluado positivamente por el QF responsable, podrá acceder a la Unidad de Elaboración.

La capacitación teórica y práctica es fundamental para todo personal que participa en la elaboración de PC. Este tipo de capacitación puede ser realizada por el profesional a cargo o desarrollarse con agentes externos de experiencia reconocida en materia de elaboración de preparados farmacéuticos estériles, pudiendo ser inclusive personal con experiencia perteneciente a otros establecimientos que cuenten con Unidades de Elaboración ya autorizadas.

En general, el personal que se desempeña en un área de contaminación controlada debe demostrar competencias que les permitan:

- Mantener la calidad del aire.
- Velar por la calidad de los productos elaborados.
- Asegurar la adecuada ejecución de los procedimientos que efectúan.
- Mantener, entender y respetar las normas y políticas de prevención de riesgos necesarias para trabajar en esta unidad.

Todo el personal que está involucrado en los procesos de elaboración PC debe contar con las competencias adecuadas y estar capacitados.

La dotación de personal se debe adecuar a lo dispuesto en el "Protocolo de vigilancia epidemiológica a trabajadores expuestos citostáticos", aprobado mediante la Resolución Exenta N° 1093, del año 2016 o aquella que lo reemplace.

IV.1 Requerimientos del personal

El personal involucrado en la elaboración de este tipo de preparaciones debe:

- IV.1.1 Cumplir con las disposiciones reglamentarias vigentes.
- IV.1.2 Contar con una salud compatible con las funciones a realizar, es decir no tener procesos infecciosos ni lesiones en la piel; en caso que los padezcan deben ser apartados temporalmente de sus funciones hasta su completa recuperación.
- IV.1.3 Demostrar la competencia necesaria para las labores que desempeña (Ver Capítulo XIV).

- IV.1.4 El personal debe cumplir un programa de entrenamiento continuo, teórico-práctico, en disciplinas relacionadas con la correcta elaboración de productos estériles y procedimientos asociados, incluyendo la evaluación periódica de su desempeño. El programa debe ser desarrollado por el Director Técnico o Químico Farmacéutico a cargo de la Unidad, de acuerdo con las funciones para éste indicadas.
- IV.1.5 Las temáticas de capacitación se relacionarán con aspectos relativos al manejo de medicamentos citotóxicos, atención del usuario interno, técnicas de autocuidado y eliminación de desechos (residuos peligrosos), entre varios.
- IV.1.6 El personal no podrá comer, mascar chicle, fumar o beber cualquier tipo de líquido en la Unidad; así como tampoco podrán mantener almacenados comestibles y otros productos ajenos a la Unidad. Asimismo, el personal que labora en esta unidad no debe usar joyas ni maquillaje durante el proceso de elaboración o acondicionamiento de material.

IV. 2 Funciones del Personal.

IV.2.1 Del Químico Farmacéutico.

Son funciones del Químico Farmacéutico a cargo de la Unidad aquellas contenidas en los artículos 29º y 30º, ambos del DS N° 79/2010 y la reglamentación sanitaria general en materia de establecimientos farmacéuticos (DS N° 466/1984 y DS N° 3/2010), las que se expresan técnicamente en las siguientes acciones:

- IV.2.1.1 Velar por el cumplimiento de la presente norma y la reglamentación vigente, en especial en lo que se refiere a las responsabilidades que en su función se le asignan.
- IV.2.1.2 Establecer las acciones necesarias para garantizar la calidad, seguridad, estabilidad, compatibilidad y composición adecuada de los preparados.
- IV.2.1.3 Desarrollar procedimientos e instructivos de los procesos que se llevan a cabo en la Unidad y otras áreas asociadas.
- IV.2.1.4 Llevar registros y notificar las Reacciones Adversas a Medicamentos – RAM- y demás eventos adversos relacionados con el uso de los preparados que realiza o supervisa su preparación.
- IV.2.1.5 Efectuar y/o supervisar la reconstitución y fraccionamiento de medicamentos.
- IV.2.1.6 Interpretar, revisar y realizar la evaluación farmacéutica de las prescripciones, aplicando el formulario incluido en esta norma, según corresponda, y verificando en especial el medicamento prescrito, dosis, compatibilidad, estabilidad y conservación del preparado elaborado, empleando como referencia el protocolo clínico correspondiente.
- IV.2.1.7 Desarrollar, mantener, actualizar y supervisar que se cumplan los Procedimientos Operativos Estándares (POE).
- IV.2.1.8 Mantener un registro y sistema de evaluación de proveedores.
- IV.2.1.9 Controlar los inventarios de medicamentos, insumos y materiales.
- IV.2.1.10 Elaborar o supervisar y mantener actualizados los registros y llevar estadísticas respecto de las distintas etapas del proceso de elaboración; así como garantizar la trazabilidad de los mismos.
- IV.2.1.11 Prever y solicitar al responsable del establecimiento, por escrito y fundadamente los requerimientos físicos, de personal y demás establecidos en las normas relacionadas a la elaboración de preparados farmacéuticos, que se requieran para el adecuado funcionamiento de la(s) unidad(es) a su cargo.

- IV.2.1.12 Definir y difundir al servicio clínico y equipo clínico tratante o al adquirente, según corresponda, las condiciones sobre manejo, estabilidad, conservación de los preparados, y fecha de vencimiento, respectivas.
- IV.2.1.13 Velar por que se cumplan los procedimientos y normativa de la eliminación de desechos generados en la Unidad.
- IV.2.1.14 Definir y supervisar el programa de Aseguramiento de Calidad.
- IV.2.1.15 Registrar, supervisar y validar los registros de elaboración, según proceda.
- IV.2.1.16 Mantener actualizados los registros requeridos por la normativa.
- IV.2.1.17 Confeccionar el perfil del recurso humano requerido que va a trabajar en la Unidad.
- IV.2.1.18 Orientar, entrenar y supervisar al recurso humano del recetario, velando por la evaluación, diseño y desarrollo de un programa de capacitación y formación anual para el personal que trabaja en la Unidad y el personal externo involucrado. Asimismo, determinar y requerir por escrito, sus propias necesidades de capacitación.
- IV.2.1.19 Establecer las especificaciones técnicas de medicamentos, materiales y verificar su cumplimiento y mantener las fichas técnicas respectivas.
- IV.2.1.20 Definir la rotulación de los preparados, así como elaborar o supervisar la confección de los mismos.
- IV.2.1.21 Garantizar que las preparaciones se realicen siguiendo las normas y procedimientos definidos de acuerdo a esta norma, especialmente en lo relativo a: limpieza y desinfección de las distintas áreas, empleo de técnica aséptica, uso de las áreas y equipos, elaboración, evaluación fisicoquímica y microbiológica del producto terminado, según corresponda.
- IV.2.1.22 Velar por la mantención del equipamiento, su calificación y calibración, así como por la tenencia de elementos de protección y limpieza, material clínico, insumos básicos de controles de calidad y servicios, así como cualquier otro que se relacione y sea necesario para el correcto funcionamiento de la Unidad.
- IV.2.1.23 En el caso de encargar parte de la elaboración a entidades externas - terceros-, liderar la evaluación técnica de esta provisión, verificando el cumplimiento de requisitos técnicos asociados a esta norma y de las respectivas autorizaciones sanitarias. Asimismo, velar por la adecuada recepción, almacenamiento y dispensación de estos preparados.

Algunas de las funciones señaladas podrán ser delegables en otro profesional, el que deberá tener la calidad profesional de Químico Farmacéutico, que se haga cargo de la Unidad, siempre que se relacionen con lo dispuesto en el artículo 30 del DS N° 79/2010.

En cumplimiento de lo dispuesto en esta Norma Técnica y en la letra b) del artículo 29, del DS N° 79/2010, corresponde que el Químico Farmacéutico a cargo de la Unidad velar por la tenencia y ejecución de un programa de entrenamiento continuo teórico-práctico en disciplinas relacionadas con la correcta elaboración de productos estériles y procedimientos asociados, incluyendo la evaluación periódica del desempeño de los operarios.

El programa de entrenamiento debe incluir: aspectos relativos a áreas de contaminación controlada; control de calidad del aire; equipamiento (GB o Aislador); limpieza y desinfección; higiene y fundamentos básicos de microbiología y técnica aséptica; conceptos de compatibilidad e incompatibilidad de medicamentos y de estabilidad de los mismos; cálculo farmacéutico elemental, incluyendo unidades de medida, equivalencias, conversiones, de velocidad de administración de fluidos intravenosos (IV), rango de dosis de medicamentos IV, sistemas de perfusión continua,

intermitente u otra, conceptos de control de calidad y medidas de precaución de contaminación física o microbiológica, almacenamiento de material estéril y REAS, entre otros.

El Programa de Entrenamiento Continuo o Capacitación debe estar documentado e incluir registros de las evaluaciones correspondientes.

IV.2.2 Auxiliar Paramédico de Farmacia / Técnico de Nivel Superior –TENS- de Farmacia

Son funciones del Auxiliar Paramédico de Farmacia o TENS que se desempeñe en la Unidad, aquellas detalladas en el artículo 32º del DS N° 79/2010, las que se expresan técnicamente de la siguiente forma:

- IV.2.2.1 Cumplir con las normas establecidas e instrucciones dispuestas por el QF a cargo de la Unidad.
- IV.2.2.2 Recibir, revisar y registrar los medicamentos e insumos.
- IV.2.2.3 Preparar el área de trabajo con todo el material necesario para los procedimientos de elaboración, utilizando las técnicas de limpieza y desinfección adecuadas y aquellas instruidas por los profesionales a cargo del establecimiento.
- IV.2.2.4 Desarrollar las etapas de proceso de elaboración, que les sean indicadas y supervisadas por el QF responsable.
- IV.2.2.5 Entregar a los requirentes o su personal de apoyo las preparaciones, de acuerdo a procedimientos establecidos y mantener el registro correspondiente actualizado, para facilitar la trazabilidad.
- IV.2.2.6 Lavar, preparar y acondicionar el material no desechable para esterilización (material de vidrio, de acero inoxidable, entre otros) de acuerdo a la normativa y procedimientos internos establecidos
- IV.2.2.7 Informar al encargado de la Unidad sobre los incidentes y/o accidentes ocurridos en la manipulación de estos medicamentos.
- IV.2.2.8 Apoyar el proceso de control de inventario de medicamentos e insumos de la Unidad, informando oportunamente al QF, en el periodo previamente establecido, de las faltas de éstos, dejando registro de ello.
- IV.2.2.9 Controlar la caducidad de los medicamentos e insumos que se empleen en la Unidad, informando al QF aquellos cuya expiración está cercana para que se tomen las medidas del caso.
- IV.2.2.10 Registrar todos los controles que se efectúen en las áreas, equipos, medicamentos e insumos y de los procesos que determine el QF a cargo y de aquellos que se encuentren establecidos en el sistema de gestión de la calidad de la Unidad.
- V.2.2.11 Ejecutar los procedimientos destinados al acopio y eliminación de residuos potencialmente tóxicos y cortopunzantes, según corresponda y de acuerdo a la regulación vigente y al procedimiento respectivo.
- IV.2.2.12 Limpiar y desinfectar las superficies de trabajo y equipos, de acuerdo a las pautas fijadas para el aseo en áreas biolimpias.
- IV.2.2.13 Apoyar o realizar directamente los registros de preparaciones, lotes de productos utilizados y vencimientos, entre varios.
- IV.2.2.14 Realizar otros registros que sean establecidos por el Químico Farmacéutico a cargo de la Unidad.
- IV.2.2.15 Cuando parte del servicio de elaboración se encuentre externalizado, recibir las preparaciones de acuerdo a los procedimientos de revisión de integridad y otros establecidos por el QF a cargo de la Unidad y efectuar el correspondiente registro.
- IV.2.2.16 Seguir los procedimientos establecidos para la Unidad.

Les quedará estrictamente prohibido realizar las funciones propias de los Químicos Farmacéuticos.

IV.2.3. Auxiliar de Servicio calificado

El Auxiliar de Servicio calificado es aquel personal que, sin calificación de Auxiliar Paramédico de Farmacia o similar y contando con la capacitación y calificación del profesional a cargo de la Unidad, apoya las labores de la Unidad de Elaboración, que no se relacionen con la elaboración de preparados propiamente tal;. En tales condiciones, estos Auxiliares de Servicio pueden realizar las siguientes funciones:

- IV.2.3.1 Cumplir con las normas establecidas e instrucciones dispuestas por el QF.
- IV.2.3.2 Efectuar las tareas de traslado y almacenamiento de medicamentos, insumos y otros artículos clínicos y no clínicos.
- IV.2.3.3 Limpiar y desinfectar las superficies de trabajo y equipos, de acuerdo a los procedimientos implementados para la limpieza en las áreas de contaminación controlada. Después de finalizado el proceso de elaboración diario, proceder a la ejecución de aseo con agua y agente de limpieza, enjuague y secado, finalizando con proceso de aplicación de desinfectante en todas las superficies y equipos de trabajo del área de contaminación controlada.
- IV.2.3.4 Efectuar la limpieza o aseo terminal y diaria de las áreas de contaminación controlada, de acuerdo a programación y validación microbiológica de éstas, así como según lo establecido en los protocolos internos de la institución.
- IV.2.3.5 Trasladar la ropa no desechable (ropa de circulación interna) desde y hacia lavandería y/o ropería.
- IV.2.3.6 Retirar y acopiar las cajas con material cortopunzante y contaminado, según corresponda y de acuerdo a la regulación vigente y al procedimiento institucional respectivo.
- IV.2.3.7 Informar al encargado del recetario los incidentes y accidentes ocurridos en la manipulación de los residuos peligrosos y demás actividades que realice.
- IV.2.3.8 Efectuar otras tareas de transporte y almacenamiento que se le encarguen.
- IV.2.3.9 Lavar, preparar y acondicionar el material no desechable para el proceso de esterilización posterior (material de vidrio, de acero inoxidable, vestimenta, entre otros) de acuerdo a los procedimientos de la institución.
- IV.2.3.10 Registrar las actividades que realice, según se establezca en los procedimientos e instrucciones impartidas por el QF de la Unidad.
- IV.2.3.11 Las demás actividades o tareas que le sean encomendadas por el QF a cargo de la Unidad de Elaboración, tales como registros.

CAPITULO V: ELEMENTOS DE PROTECCIÓN

La potencial toxicidad de los preparados de que trata esta norma, debido a su mecanismo de acción, puede implicar un riesgo para el personal que los manipula, consideración bajo la cual el uso de Elemento de Protección –EPP- es esencial.

El personal que ingrese a la Unidad contará con elementos de protección de las siguientes características.

Los elementos de protección, tales como gorro desechable, mascarilla, gafas de seguridad con protección lateral, ropa de circulación que no desprenda partículas, batas reforzadas desechable o buzo, cubre calzado y guantes, así como también el kit de derrame; deben corresponder con las especificaciones del Protocolo de Vigilancia Epidemiológica de trabajadores expuestos a citostáticos.

Las batas deben ser remplazadas de acuerdo a la información del proveedor, considerando la impregnación de sus materiales. En caso de no contar con la información antes aludida, las batas deberán cambiarse al menos cada 3 horas o inmediatamente después de un derrame o salpicadura.

El uso de mascarilla en la unidad es de carácter obligatorio, tanto durante la elaboración como en los procesos en la limpieza y descontaminación, realizados al inicio y término de la jornada de trabajo. La mascarilla de protección respiratoria será de clase P100 o P3. No se deberá usar una mascarilla más de 8 horas continuas y debe ser reemplazada inmediatamente si aumenta su resistencia al respirar o si se humedece.

Los guantes deben cambiarse cada 30 min de uso o, al menos, cada vez que se manipulen drogas altamente lipofílicas (como por ejemplo Mitoxantrona).

Al ingresar a la sala de preparación, debe usarse doble cubre calzado o cubrecalzado sobre los zapatos de circulación interna. Este segundo par debe ser eliminado al salir de la sala.

Tabla N° 2: Elementos de protección según clases ISO 7 y ISO 8

<i>ISO clase 5/6</i>	<i>ISO clase 7/8</i>
Gorro desechable o escafandra estéril	Gorro desechable
Mascarilla de protección respiratoria (solo en caso de uso de gorro desechable)	Mascarilla de protección respiratoria
Buzo estéril o bata desechable estéril	Ropa de circulación que no desprenda partículas
Cubrecalzado estéril o calzado de circulación interna desinfectable	Cubrecalzado o calzado de circulación interna
Guantes estériles libres de polvo	Guantes de procedimiento (libres de polvo)

CAPITULO VI: LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN

VI.1 Superficies

La limpieza y desinfección de superficies comprende: mesones, paredes, pisos, techos, ventanas, transfers, mobiliario y equipamiento de la Unidad y del Gabinete o Aislador.

La limpieza y desinfección debe realizarse según los procedimientos definidos por la institución para un área de contaminación controlada, establecidos según normas estandarizadas enumeradas en el capítulo de Garantía de Calidad de la presente norma.

Para asegurar la calidad microbiológica y de recuento de partículas se debe aplicar un procedimiento normalizado de limpieza y desinfección, y los controles respectivos que aseguren la efectividad de éstos.

El personal responsable de la limpieza debe estar capacitado y tener la competencia para garantizar el cumplimiento de las normas establecidas.

Cualquier aseo de superficies, sean estas superficies de trabajo, pisos, paredes, equipos u otras, debe efectuarse en húmedo para, entre otras cosas, evitar que el polvo o pelusas que se depositan en las superficies horizontales queden en suspensión en el ambiente y se transformen en un vehículo de transporte para los microorganismos.

Los antisépticos, detergentes y desinfectantes a utilizar en las áreas de contaminación controlada, dependen de su compatibilidad, eficacia y si generan residuos inapropiados o tóxicos (Ver Anexo). La selección de éstos, debe realizarse en función de la carga biológica, el tiempo de exposición, la aplicación del producto, su procedencia, equipos utilizados y los problemas eventuales de resistencia. Se recomienda mantener el control y rotación del uso de éstos, para detectar oportunamente posibles resistencias microbianas y revisar el proceso de limpieza y desinfección.

Los materiales de limpieza y desinfección utilizados son: paños que no desprendan partículas, de uso exclusivo de superficies, y un trapeador para pisos.

Para la limpieza de superficies de muros, pisos y cielos de estas áreas, deben usarse doble cubo de limpieza de uso exclusivo (un cubo para el detergente y/o desinfectante y otro cubo para el agua), y, mopa estéril de material que no desprenda partículas (pañó de limpieza, esponja y/o trapero).

Las mopas deben desecharse después de su uso, por considerarse material altamente contaminado con restos de citotóxicos (residuos peligrosos).

La frecuencia mínima de limpieza y desinfección considera lo siguiente:

- Diaria: Mesones, pisos y GB/Aislador, antes y después de elaborar las preparaciones.
- Semanal (Aseo Terminal): mesones, paredes, pisos, techos, ventanas, transfers, y GB/Aislador. La frecuencia del aseo terminal puede variar, según procedimiento establecido.

No se debe realizar cualquier proceso de limpieza, mientras se están efectuando labores de elaboración de preparados.

VI.2 Personal

El personal que labora en esta Unidad no debe usar joyas ni maquillaje durante el proceso de elaboración o acondicionamiento de material.

El personal de aseo debe tener la capacitación necesaria para desarrollar esta actividad, y tener conciencia y certeza de la importante función que realiza.

La higiene de manos y brazos, así como el uso correcto de los elementos de protección debe realizarse según un procedimiento estandarizado previamente establecido. La limpieza comprende el lavado clínico y quirúrgico de manos (ver Tabla N°3).

Tabla N° 3: Tiempo de duración /tipo de lavado de mano

Lavado	Descripción	Duración
Clínico	Lavado superficial con jabón	1 min
Quirúrgico	Lavado con jabón antiséptico	3 min

Los tiempos indicados pueden variar de acuerdo a la composición y especificaciones de uso proporcionadas por el proveedor de los productos que se empleen.

VI.3 Medicamentos y Materiales

Se debe retirar todo tipo de embalaje y envases secundarios de los medicamentos y materiales (tales como frascos y ampollas), antes de su ingreso al área de acondicionamiento de material

En el área de acondicionamiento se realizará la limpieza/desinfección de los medicamentos y materiales, para evitar la emisión de partículas, restos de polvo y trazas de citotóxicos en los envases primarios. Este proceso debe realizarse siempre utilizando los elementos de protección que se señalan en el Protocolo de Vigilancia Epidemiológica vigente.

El lavado y desinfección del exterior de los envases de medicamentos se debe realizar con agua por arrastre y frotación con alcohol al 70% o similar. Los matraces de sueros a emplear se deben lavar con solución desinfectante de nivel bajo o intermedio, además de enjuague y frotado con alcohol al 70%. Los insumos restantes, que dispongan de doble empaque, deben limpiarse por frotación con alcohol al 70%.

El ingreso de todo tipo de medicamento, material o insumo siempre deberá pasar por los procesos anteriormente descritos para luego ser ingresado a través del transfer.

CAPITULO VII: PROCESO DE ELABORACIÓN

La elaboración de preparados debe considerar múltiples aspectos, entre ellos, la protección eficaz y estricta del personal que los manipula, la garantía de calidad de la preparación, en lo concerniente a la esterilidad, la dosificación y, en su caso, la ventaja económica al minimizar las pérdidas del medicamento.

El proceso comprende las etapas de evaluación farmacéutica de la prescripción, realización de cálculos, preparación y elaboración de etiquetas (rotulación), los controles de calidad, almacenamiento, transporte y dispensación; siendo todos de responsabilidad del Químico Farmacéutico a cargo de la Unidad.

La Unidad debe mantener un libro de registro de recetas, foliado y autorizado por la autoridad sanitaria correspondiente, que cumpla con lo estipulado en la reglamentación vigente, conforme a lo dispuesto en el artículo 18 del DS N°79/2010 o la que lo reemplace.

El personal debe estar en conocimiento del proceso de elaboración, el cual se debe cumplir estrictamente.

Los requerimientos de este proceso, dependerán si se trata de un procedimiento manual o automatizado.

Si la elaboración es automatizada o semiautomatizada se deben tener en cuenta las características de cada preparado y la carga de trabajo. Para la elección del sistema se debe contemplar al menos precisión, exactitud, costos de los insumos, número de preparaciones, entre varias; todo ello para obtener un producto de calidad y seguridad, según se requiere.

El proceso debe controlarse sobre la base de procedimientos escritos.

El proceso considera:

VII.1 Evaluación farmacéutica de la prescripción.

1. Antes de comenzar la preparación, el QF encargado debe realizar la evaluación farmacéutica de la prescripción. En este proceso, el profesional validará la receta magistral, verificando la dosis y el esquema de tratamiento correspondiente (según protocolos previamente establecidos), considerando diagnóstico, superficie corporal o peso del paciente, según corresponda.
2. De verificar inconsistencias, no se iniciará el proceso de elaboración hasta la respectiva revisión con el prescriptor o quien lo reemplace.

VII.2 Preparación

El proceso de preparación tiene puntos críticos, que se describen a continuación (para mayores detalles ver Anexo II).

Antes de comenzar, el QF a cargo debe realizar una planilla, física o electrónica, de elaboración diaria de acuerdo a las prescripciones que se reciban. Esta planilla determina las cantidades de medicamentos e insumos a ingresar a la Unidad, los que deben ser lavados y desinfectados previo a su uso. Se debe asignar un número de registro de elaboración a cada preparación, consignándolo en la planilla correspondiente y posteriormente en el rótulo del preparado, lo que le otorga la trazabilidad al producto.

Antes del ingreso a las áreas de contaminación controlada, el personal que participa en la elaboración debe retirarse todos los accesorios que use, tales como relojes, pulseras, joyas, cosméticos, etc., los que puedan dificultar la higiene de manos o contaminar los productos que se elaboren.

No está permitido comer, fumar, beber, ni almacenar alimentos o bebidas, ni mascar chicle en ningún sector de la Unidad. Asimismo, a fin de evitar distracciones, el personal no podrá portar teléfono celular u otro dispositivo electrónico durante la duración del proceso de preparación.

Se debe colocar en funcionamiento el GB al menos 30 minutos antes de comenzar la preparación, si no es posible el funcionamiento continuo. Si la cabina posee lámpara de luz UV, ésta debe encenderse sólo cuando el personal esté fuera de la sala y por un periodo no inferior a 20 minutos.

La preparación debe realizarse con técnica aséptica para asegurar la esterilidad.

Se deberá determinar el volumen y orden de adición de los medicamentos, el que se deberá consignar en la correspondiente planilla de elaboración. Con el documento anterior, se deberán recolectar e ingresar los medicamentos e insumos requeridos para la faena de trabajo; previo lavado y desinfección, según se indicó precedentemente.

Durante la preparación dentro del Gabinete, los puntos de mayor criticidad que deben tenerse presentes para evitar la contaminación son:

- No se debe tocar el bisel de la aguja.
- No se debe tocar el tapón de los frascos ampollas y deben ser desinfectados con alcohol al 70% o con alcohol isopropílico.
- Tampoco deben tocarse el punzón y extremo distal de la bajada de suero; ni o el punto de inserción del matraz de suero o los puntos de contacto en sistemas cerrados de llenado de sueros.
- Los tapones de los frascos no deben ser tocados con las manos y en caso de rotura, salida o ingreso del tapón del frasco, el producto no se debe utilizar.
- La bolsa colapsable de suero debe ser desinfectada con alcohol isopropílico, en caso de no venir esterilizado. No se debe tocar el punto de inyección de la bolsa y en caso de ruptura se deberá descartar.
- Al realizar la conexión al suero, la espiga de la bajada no se debe tocar con las manos.

Consideraciones generales en el proceso de elaboración:

- Se debe cebar la bajada con el suero respectivo antes de agregar el medicamento
- Como controles durante el proceso de preparación debe establecerse la corroboración de medicamento, dosis, suero y paciente.
- Tomar el volumen del medicamento correspondiente a la preparación y adicionarlo al suero compatible, según indicaciones de la planilla de elaboración.
- Homogenizar la mezcla, según las características de cada medicamento.
- No se deben utilizar sistemas cerrados de preparación con productos biológicos o derivados de proteínas.
- Realizar movimientos suaves y cortos durante la preparación.

- Dentro del GB no acumular insumos o sueros que alteran el flujo laminar.
- Rotular antes de envasar en bolsa estéril y luego colocar en segunda bolsa y sellar.

VII.3 Rotulación

La elaboración del rótulo puede ser manual o informatizada para impresión.

Debe ser legible, sin uso de simbologías o abreviaciones no consideradas en esta normativa.

No debe contener ningún tipo de expresión o escritura que induzca a uso equivocado o que impida la legibilidad del texto.

El rotulado debe ser elaborado en triplicado, distribuyéndolo de la siguiente forma: uno para el preparado, otro para la ficha clínica y otro para los registros de la Unidad de la Farmacia.

El material del rótulo o etiqueta debe ser de fácil descontaminación (impreso con termolaminado) o, en su defecto, debe ser descontaminada con luz UV.

El rotulado debe contener las indicaciones señaladas en el artículo 38° del DS N° 79/2010, requisitos que de acuerdo a la naturaleza y finalidad de los preparados cuya elaboración se regula en esta norma, se traducen en las siguientes expresiones:

- VII.3.1 Identificación del producto: "Preparado Citostático"
- VII.3.2 Número de resolución de autorización sanitaria del Recetario.
- VII.3.3 Nombre y ubicación del Recetario (esta última solo en caso de preparaciones distribuidas a otros establecimientos).
- VII.3.4 Número de preparación que identifica la preparación (número de preparación o número de registro oficial de elaboración).
- VII.3.5 Identificación del paciente al que está destinada la preparación (nombre, RUT o número de historia ficha clínica, servicio clínico, sala y cama).
- VII.3.6 Nombre del profesional prescriptor.
- VII.3.7 Fecha y hora o turno de preparación.
- VII.3.8 Vía de administración.
- VII.3.9 Composición cuali-cuantitativa: nombre y cantidad del o los medicamentos contenidos y su cantidad, expresada en mg o UI según receta y por unidad preparada.
- VII.3.10 Vehículo de dilución.
- VII.3.11 Volumen total de la fórmula.
- VII.3.12 Velocidad de infusión en gotas/min o en mL/hora, calculado según el tiempo de administración.

La velocidad de infusión podrá ser definida en el Servicio Clínico donde se administre el preparado, caso en el cual el rótulo deberá indicar "A definir según protocolo".

- VII.3.13 Condiciones de conservación: requisitos del almacenamiento y transporte (temperatura, luz).
- VII.3.14 Identificación del profesional responsable de la preparación.

VII.3.15 Período de Validez Asignado (PVA): corresponde al intervalo de tiempo, contado desde la elaboración y durante el cual, en las condiciones establecidas de almacenamiento y conservación, un preparado farmacéutico puede ser utilizado.

Este es establecido por el Químico Farmacéutico a cargo de la Unidad, bajo su responsabilidad, y de acuerdo a la normativa vigente. La administración del preparado deberá realizarse dentro del período de validez asignado.

- VII.3.16 Condición de esterilidad, señalando: "Producto estéril".
- VII.3.17 Observaciones o advertencias, si éstas son necesarias, como por ejemplo indicar si el medicamento es irritante o vesicante.
- VII.3.18 Símbolo de medicamento peligroso.
- VII.3.19 La frase: "No utilizar después de su fecha de vencimiento".
- VII.3.20 Nombre del Director Técnico del Establecimiento; solo en el caso que los productos sean elaborados para su distribución a otros establecimientos.

VII.4. Automatización.

Para optimizar los tiempos, se ofrecen diferentes alternativas de equipos con sistemas automatizados y semiautomatizados para la elaboración de preparados. El uso de estos sistemas describe una metodología de preparación, lo cual no excluye del cumplimiento de todas las exigencias descritas en esta norma.

El manejo y limpieza de estos equipos queda restringido para el personal que cumpla con las competencias, conocimientos y habilidades requeridos y debidamente documentado.

La mantención de estos equipos y los materiales que se requieran para su uso, deben estar protocolizados según la recomendación del fabricante y realizada al menos una vez por año. En el procedimiento respectivo se debe puntualizar el requerimiento de mantención y calibración periódica, tanto la operación interna como la realizada por agentes externos, explicitando al responsable de su ejecución y señalando los registros que se deben efectuar. En este sentido, también se debe contar con un programa de mantención, idealmente a cargo de su fabricante.

Aquellos elementos que se usen en la mantención, calibración o reparación de equipos deben asegurar su adecuado funcionamiento y en su uso deben evitarse reacciones o contaminaciones, que persistan tras los correspondientes procesos de limpieza/desinfección.

Se debe mantener o velar por que se mantenga una hoja de vida o ficha por cada equipo de la Unidad y del Recetario Magistral, considerando: Identificación; Marca, Modelo, N° Serie y Descripción, Fechas de calibraciones y Mantenciones.

VII.5. Control de Calidad

Ver Capítulo XIV

CAPITULO VIII: EVALUACIÓN FARMACÉUTICA DE LA PRESCRIPCIÓN

La evaluación farmacéutica de la prescripción comprende la validación de ésta desde el punto de vista de la factibilidad de su elaboración y aspectos relacionados a ello, incluyendo la estabilidad y compatibilidad físico-química de los componentes y cantidades prescritas, entre otros.

Aspectos a considerar para la Evaluación Farmacéutica

La evaluación farmacéutica de la prescripción contenida en la receta magistral es un punto crítico a tener presente para evitar errores, por lo tanto, es necesario que en su ejecución se evalúen a lo menos los aspectos clínicos que se indican a continuación, respecto de todos los cuales deberá guardarse confidencialidad de acuerdo a las disposiciones de la ley N° 19.628 y ley N° 20.584.

La evaluación farmacéutica considerará:

- VIII.1.1 Identificación del paciente (nombre, Rut o ficha clínica).
- VIII.1.2 Diagnóstico y nombre protocolo de tratamiento seleccionado.
- VIII.1.3 Revisión de datos antropométricos del paciente: peso, talla, superficie corporal, crea y AUC.
- VIII.1.4 Protocolo seleccionado y revisión de los medicamentos, sueros, dosis, volumen de dilución y vía de administración.
- VIII.1.5 Cálculo de dosis según corresponda.
- VIII.1.6 Verificar que no se utilicen abreviaciones ni expresiones respecto a los medicamentos y dosis. Ya que se debe evitar todo lo que pudiera generar confusión.
- VIII.1.7 Las unidades de medida utilizadas deben ser las estandarizadas.
- VIII.1.8 No utilizar cifras significativas (ej: utilizar 5 mg en vez de 5.0 o 5,0 mg).
- VIII.1.9 En caso de decimales, no omitir el cero antes de la coma (ej: utilizar 0,5 o 0.5 en vez de .5).
- VIII.1.10 Determinación de las condiciones de conservación y administración según corresponda.
- VIII.1.11 Identificación del profesional que prescribe, su firma y fecha.
- VIII.1.12 Se debe verificar el tiempo de validez de la receta, referido a cada paciente y protocolo en específico.
- VIII.1.13 En aquellos casos en que haya sido necesario corregir una receta, debe reescribirse una nueva receta, dejando registro correspondiente en el libro de recetas, tanto de la receta rechazada y los aspectos que motivaron su no dispensación, como respecto de la nueva receta y su evaluación correspondiente.

Sin perjuicio de lo anterior, si la corrección de la receta es menor podrá realizarse la respectiva enmienda por el profesional prescriptor incluyendo su firma.

El Químico Farmacéutico debe llevar un registro de esta actividad incluyendo el registro de los cálculos y la evaluación farmacéutica de la prescripción y su preparación.

Para efectuar una validación correcta e integral de la prescripción, se debe conocer al paciente a través de: los análisis bioquímicos, el balance hídrico, la evolución de su patología de base y la asociada, tipificación de efectos adversos, según corresponda.

Cualquier desviación de las políticas y protocolos establecidos requiere la intervención del químico farmacéutico para valorar la compatibilidad físico-química y las posibles interacciones entre medicamentos y/o fármaco – nutrientes. Esto último debe ser considerado sobre todo en el caso de administración de citotóxicos vía oral.

BORRADOR

CAPITULO IX: DOCUMENTACIÓN Y REGISTRO

Una buena documentación escrita de forma clara y detallada evita los errores propios de la comunicación oral y permite la trazabilidad en un proceso.

Los registros deben cumplir una serie de requisitos, tales como ser permanentes, legibles, exactos, puntuales, claros, consistentes, completos y verídicos; todo ello para asegurar la trazabilidad en un proceso.

IX.1. Características de la documentación:

Las fórmulas, especificaciones, métodos e instrucciones de elaboración, procedimientos y registros son fundamentales para garantizar la calidad, siendo entonces esenciales en la Unidad de elaboración, ya que permiten:

- IX.1.1 Trazabilidad de la información.
- IX.1.2 Mantener los procesos replicables.
- IX.1.3 Asegurar el control del proceso de elaboración y dispensación.
- IX.1.4 Obtener información real y fidedigna del producto y del proceso.
- IX.1.5 Pesquisar errores durante el proceso de prescripción, transcripción y preparación.
- IX.1.6 Evaluación del aseguramiento de calidad.
- IX.1.7 Auditar los procesos y las actividades realizadas.

El esquema prescrito, el método y las instrucciones son los que establecen las operaciones a realizar en la elaboración del PC hasta su acondicionamiento y envasado final.

Las especificaciones son las que establecen los requisitos a cumplir de cualquier material y/ o insumo que se utilizará en la elaboración de un PC. Es lo que servirá de base para evaluar la calidad.

El protocolo de análisis de los elementos que se empleen, es el respaldo de calidad de los materiales o medicamentos a utilizar en la elaboración, éste debe ser exigido al proveedor respectivo y cumplir con los límites y especificaciones establecidas según las farmacopeas oficiales y el respectivo registro o autorización sanitaria de uso, según corresponda.

Los registros son necesarios en todas las etapas involucradas en un proceso y tienen una especial importancia porque además de ordenarlo y dejar constancia escrita de una determinada actividad, son las evidencias auditables.

Se debe disponer de un sistema de registro interno que permita verificar la exactitud de éstos.

Los registros, físicos o electrónicos, deben guardarse a lo menos 5 años.

Los documentos deben ser diseñados, codificados, elaborados, fechados, firmados y revisados por el QF encargado del Recetario y deben ser redactados de forma clara, precisa y sin ambigüedades. Dicha documentación se debe revisar y mantener actualizada.

La primera versión de un documento es versión 0, por lo tanto cuando se deba modificar un documento esto dará origen a la versión siguiente y la versión no vigente se debe guardar en un archivo histórico.

En los procedimientos debe existir un registro de control de los cambios, siendo su numeración secuencial y progresiva. Asimismo, debe existir un procedimiento de modificación de documentos y de los registros respectivos.

Los datos relativos al registro del proceso de elaboración en sus distintas etapas, pueden ser manuscritos o electrónicos. Si la información se maneja a través de medios electrónicos, el acceso debe restringirse mediante el uso de contraseñas u otro medio que permita comprobar la identidad e independencia del operador o profesional que registran y además toda modificación debe poder reflejarse en el sistema, con indicación de su autor. En el caso de registros electrónicos, el sistema debe disponer de una copia de resguardo de la información registrada, de fácil acceso y seguridad, que permita su obtención durante el periodo de resguardo indicado.

Los Procedimientos Operativos Estándares (POE) son instrucciones detalladas que describen cómo efectuar una tarea, quién la llevará a cabo, por qué se realiza, si hay límites y qué hacer si ocurre una desviación

Los Procedimientos Operativos Estándares (POE) involucrados en la elaboración deben ser a lo menos los siguientes, contenidos en uno o varios documentos: Generales, De ingreso a las áreas, De acondicionamiento de material, De Elaboración, De Limpieza y desinfección, De Salida de áreas y De controles de calidad.

Para evidenciar consistencia en las actividades de aseguramiento de calidad, las Unidades de Elaboración deben disponer a lo menos de los siguientes registros:

IX.2. Registros del Personal:

- IX.2.1 Exámenes médicos pre-ocupacionales para dar cumplimiento al protocolo de vigilancia epidemiológica de trabajadores expuestos a citostáticos.
- IX.2.2 Tiempo de exposición en GB (horas) a través del Índice de Contacto Citotóxico (ICC)
- IX.2.3 Capacitación y entrenamiento.
- IX.2.4 Competencias del operador.
- IX.2.5 Calificación de competencias del operador, según corresponda.
- IX.2.6 Accidentes del personal.
- IX.2.7 Estadísticas laborales (Nº de preparaciones diarias y mensuales).

IX.3. Registros de Funcionamiento:

- IX.3.1 Temperatura ambiente y de los refrigeradores de la Unidad.
- IX.3.2 Presión diferencial de la GB y de las áreas de trabajo.
- IX.3.3 Condiciones de almacenamiento (temperatura ambiente y humedad).
- IX.3.4 Controles microbiológicos de áreas y ambiente (Ver Capítulo XIV)
- IX.3.5 Controles químicos del operador (Ver Capítulo XIV)
- IX.3.6 Calibraciones / Certificaciones de equipos y salas.
- IX.3.7 Mantenimiento de equipos y salas.

- IX.3.8 Limpieza y desinfección de áreas, superficies y equipos.
- IX.3.9 Registro de calificación anual de la Unidad, según corresponda.

IX.4 Registros de Elaboración

- IX.4.1 Planilla de elaboración diaria con el respectivo código que da la trazabilidad al PC según lo establece la reglamentación vigente.
- IX.4.2 Evaluación Farmacéutica y cálculos de elaboración.
- IX.4.3 Estadísticas de la producción diaria, por paciente y por servicio, si corresponde.
- IX.4.4 Suspensión de producción,
- IX.4.5 Devoluciones y registros de sus causales.
- IX.4.6 Número de convenios vigentes en caso de encargo de elaboración a entidades externas y los respectivos documentos.
- IX.4.7 Libro de registro de recetas, foliado y autorizado por la autoridad sanitaria correspondiente y que cumpla con lo estipulado en el Reglamento, pudiendo ser electrónico, de acuerdo a lo que establezca la autoridad sanitaria respectiva.

IX.5. Registro de Almacenamiento, Transporte y Dispensación:

- IX.5.1 Condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad).
- IX.5.2 Incidentes (formato de notificación).
- IX.5.3 Recepción de medicamentos e insumos especificando lo descrito en el Capítulo XIV (fechas de vencimiento, lote, laboratorio, entre otros).
- IX.5.4 Condiciones de recepción óptima y/o no conformidad del PC.
- IX.5.5 Condiciones de transporte y estado de conservación en caso de compra externa.
- IX.5.6 Accidentes y derrames (formato de notificación).
- IX.5.7 Factura, boleta o guía de despacho cuando se trate de compra externa, según corresponda.

IX.6. Registro de Pacientes

- IX.6.1 Registro de los pacientes.
- IX.6.2 Duración de la terapia.
- IX.6.3 Registro de efectos adversos y de las notificaciones efectuadas al Instituto de Salud Pública de Chile.

IX.7 Registro de Aseguramiento de Calidad

- IX.7.1 Documentos proporcionados por el proveedor, tales como certificado de análisis de calidad de cada lote de medicamentos e insumos recibidos, según lo establece la reglamentación vigente.

- IX.7.2 Recepción de medicamentos e insumos especificando fechas de vencimiento, lote, proveedor, entre otros, según lo establece la reglamentación vigente.
- IX.7.3 Controles de producto terminado, para detectar cambios de coloración y asegurar ausencia de partículas, cristalización y filtraciones del envase.
- IX.7.4 Baja de inventario, por vencimientos de medicamentos e insumos.
- IX.7.5 Monografía de cada medicamento de cada proveedor.
- IX.7.6 Evaluación farmacéutica de la receta.
- IX.7.7 Control de rotulado.
- IX.7.8 Reclamos.
- IX.7.9 Pautas de autoevaluación realizadas.
- IX.7.10 Recepción de producto externalizado, si corresponde.
- IX.7.11 Estadística mensual de la cantidad y tipo preparados, individualizadas por paciente y servicio, si corresponde.
- IX.7.12 Notificación a la autoridad sanitaria correspondiente, de problemas que se detecten en torno a la calidad del preparado farmacéutico y a los efectos secundarios y reacciones adversas que se hayan generado en el paciente, de acuerdo a lo establecido en la reglamentación vigente.
- IX.7.13 Resultados fuera de especificación de las áreas, superficies y producto terminado.

CAPITULO X: ALMACENAMIENTO, DISPENSACIÓN Y TRANSPORTE.

El personal a cargo de preparar y dispensar los PC debe almacenarlos estrictamente conforme a las condiciones especificadas en la rótulo del medicamento según cada proveedor o el rótulo del preparado, con el fin de asegurar que las condiciones ambientales de temperatura, humedad y ventilación sean óptimas para su conservación siempre dando cumplimiento a buenas prácticas de almacenamiento.

En la Unidad de Elaboración debe existir, para cada medicamento o insumo, un registro con su nombre genérico; presentación; y, código interno, todo ello para el control de inventario.

El personal al recibir estos medicamentos o insumos, debe registrar además:

- X.1 Fecha de recepción y adquisición, si corresponde.
- X.2 Cantidad recibida.
- X.3 Nombre comercial.
- X.4 Nombre genérico o equivalente, según corresponda.
- X.5 Presentación.
- X.6 Proveedor.
- X.7 Revisión del material e integridad física del envase.
- X.8 Fecha de vencimiento.
- X.9 N° de lote.

Para el almacenamiento de medicamentos y materiales que requieran refrigeración, se debe disponer de un refrigerador exclusivo para éstos, con registro de control de la temperatura que les corresponda. Para los medicamentos que, según el fabricante, necesiten almacenarse a temperatura ambiente se debe disponer de un mueble exclusivo claramente identificado, según lo mencionado en Capítulo II.

Para el almacenamiento de los sueros e insumos, se debe disponer de un lugar exclusivo con temperatura y humedad controlada, y separado del piso.

Ningún medicamento o insumo se dejara en contacto directo con el suelo de acuerdo a normativa vigente y las características técnicas de cada producto.

El personal a cargo de preparar y dispensar los preparados debe almacenarlos estrictamente conforme a las condiciones especificadas de su rótulo y en el instructivo respectivo, con el fin de asegurar que las condiciones ambientales de temperatura, humedad y ventilación sean óptimas para su conservación.

El transporte de los medicamentos desde la bodega hacia la Unidad de Elaboración debe considerar un recipiente desechable o de uso exclusivo (caja), de material resistente, lavable, con cierre seguro, con una unidad refrigerante -cuando se requiera- y rotulado con señalética "peligro citostático"; todo esto sobre un carro de transporte que permita su traslado seguro (ruedas no trabables, lavable, con barandas o profundidad).

El personal encargado del traslado de estas preparaciones debe estar entrenado en esta actividad, utilizar los EPP correspondientes y conocer el procedimiento de transporte para evitar accidentes o derrames.

El transporte externo del PC (fuera de la Institución que lo elabora), se debe realizar en recipientes sellados y herméticos, preferentemente desechables, dotados de control de temperatura, según corresponda. Si se trata de una empresa externa que elabore estos productos, debe adjuntar una copia de la planilla de elaboración para mantener trazabilidad. El recipiente debe tener la siguiente leyenda: "Precaución, contiene sustancia peligrosa".

La dispensación se debe realizar según procedimiento escrito, en envases unitarios por dosis, protegidos de la luz, con bolsa fotoprotectora y etiquetados con todas las indicaciones necesarias para su correcta administración y las demás que se establecen en esta normativa.

Además estos preparados deben entregarse totalmente listos para su uso, con el equipo de administración (bajada de suero) instalado y cebado sólo con suero.

El personal a cargo de preparar y dispensar es quien debe colaborar en la enseñanza y capacitación del personal ajeno a la Unidad de elaboración, en las etapas de almacenamiento, dispensación, transporte y administración, según corresponda.

Esta condición, se aplica al paciente que se encuentra con hospitalización tradicional o domiciliaria, según lo establece la reglamentación vigente.

CAPITULO XI: ELABORACIÓN POR RECETARIOS DE FARMACIA EXTERNOS AL ESTABLECIMIENTO DONDE SE EMPLEEN.

Conforme a lo dispuesto en el artículo 4º del DS N° 79/2010, toda Farmacia con Unidad de Elaboración perteneciente a un establecimiento asistencial de salud puede encargar parte de su producción, previo convenio, a otra entidad que cuente con la autorización sanitaria correspondiente.

El convenio deberá suscribirse y, previo a su ejecución, ser informado a la autoridad sanitaria correspondiente por quien elaborará el preparado encargado. La finalidad del convenio será la de abastecer de los preparados farmacéuticos que sean necesarios para la atención de los pacientes sujetos a tratamiento del establecimiento requirente, ya sea aquellos en régimen de hospitalización en el mismo establecimiento o en forma domiciliaria, todo ello en aplicación al artículo 8º del DS N°79/2010.

El convenio deberá cumplir con todas las exigencias regulatorias y establecer las responsabilidades de cada entidad respecto del producto y su uso.

Las actividades previas, referentes a la evaluación farmacéutica de la prescripción y acciones relacionadas, serán de responsabilidad del Director Técnico a cargo de la Unidad que elaboró los preparados.

CAPÍTULO XII: ELIMINACIÓN DE DESECHOS.

Los residuos citotóxicos tienen potencial riesgo de mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis, por lo que es de vital importancia vigilar la disposición, tratamiento y eliminación de ellos por parte de los establecimientos de salud, la que debe realizarse de acuerdo a las normas específicas que regulan la materia y vigilarse por parte de la autoridad sanitaria regional correspondiente.

BORRADOR

CAPÍTULO XIII: MANEJO DE DERRAMES

En caso de derrame es fundamental actuar en forma rápida y comunicarlo inmediatamente al profesional responsable. Los recetarios categoría 3D deben contar con procedimientos escritos que indiquen cómo actuar ante este tipo de situaciones.

Las acciones ante derrame serán aquellas establecidas en el protocolo de vigilancia epidemiológica a trabajadores expuestos a citostáticos, quedando su fiscalización bajo la competencia de las autoridades sanitarias regionales.

BORRADOR

CAPITULO XIV GARANTÍA DE CALIDAD.

La calidad está involucrada en cada uno de los procesos de la elaboración de los Preparados, dada su condición de preparado magistral. Por lo tanto, es necesaria la existencia de un Programa de Aseguramiento de Calidad, diseñado y aplicado globalmente cuyo sistema debe estar documentado en todos sus aspectos y procesos, para poder verificar su efectividad.

XIV.1 Características del Programa de Aseguramiento de Calidad.

Este programa tiene como objetivo asegurar que los procesos estén de acuerdo con los estándares de calidad exigidos, incorporando las Normas de Elaboración autorizadas e incluyendo las siguientes características:

- XIV.1.1 Registros.
- XIV.1.2 Procedimiento y registros de todos los aspectos de la elaboración y dispensación.
- XIV.1.3 Procedimiento y registros de los aspectos de almacenamiento, transporte y capacitación.
- XIV.1.4 Evaluación y prevención de los problemas de calidad de un preparado, así como registro de los efectos adversos presentados por el paciente.
- XIV.1.5 Descripción de las actividades específicas, su control y evaluación.
- XIV.1.6 Especificación de cómo se deben informar y evaluar los resultados.
- XIV.1.7 Identificación de las medidas a tomar cuando se exceden los límites o umbrales de acción.
- XIV.1.8 Descripción de las personas responsables en cada aspecto del programa de garantía de calidad.
- XIV.1.9 Definición de indicadores y objetivos medibles para las actividades de monitoreo.
- XIV.1.10 Aspectos involucrados en la compra de medicamentos, sueros e insumos necesarios para la elaboración.
- XIV.1.11 Procedimiento de muestreo ambiental.
- XIV.1.12 Evaluación al menos anual del programa de garantía de calidad
- XIV.1.13 Protocolo de seguimiento clínico de pacientes, para detección de posibles infecciones transmitidas por contaminación de las Preparaciones.

Por tanto se debe cumplir con los siguientes controles:

XIV.2 Control de Calidad en Áreas y Ambientes.

En el control de calidad de áreas y ambientes es importante definir:

- En el plan de monitoreo microbiológico, se deben establecer los niveles de alerta y acción para reaccionar de acuerdo a los resultados encontrados.
- Las partículas sobre las cuales se realizará la búsqueda y controles respectivos son las partículas viables y las no viables. Las primeras son partículas de carácter orgánico, en tanto las segundas partículas son de carácter inorgánico.

Se debe cumplir los siguientes controles:

XIV.2.1 Aire:

La determinación de la calidad del aire del área de contaminación controlada es imprescindible para mantener el número y tamaño máximo de partículas permitido en estas áreas. Para esto, es importante realizar el monitoreo microbiológico y de partículas no viables, especialmente en aquellos puntos considerados como críticos, en los cuales existe mayor flujo de personal, o menor flujo del aire, entre otros factores.

En cada instalación se debe garantizar que el GB o Aislador (ISO Clase 5, ver Tabla N° 4), estén bien ubicados, manejados, mantenidos, calibrados, supervisados y verificados.

Para mantener el número y tamaño máximo de partículas permitido en las diferentes áreas, se deben efectuar los siguientes controles de monitoreo ambiental; empleando como referencia las indicaciones de la Norma ISO N° 14.664-1, las farmacopeas oficialmente reconocidas en Chile, o aquellas indicaciones emitidas por el Instituto de Salud Pública, como Laboratorio Nacional de Referencia:

- XIV.2.1.1 Test de Uniformidad o velocidad de Aire.
- XIV.2.1.2 Test de Integridad o estanqueidad del o los filtros HEPA
- XIV.2.1.3 Test de Recuento de Partículas
- XIV.2.1.4 Test de humo o similar, para demostrar la unidireccionalidad del flujo de aire.

El programa de muestreo de partículas no viables, está planeado para medir el desempeño de los Controles de Ingeniería (CI) y se debe tomar como parte del programa integral de gestión de la calidad. Estas pruebas, deben ser efectuadas por operadores calificados, usando equipos electrónicos certificados. Estos controles, se deben llevar a cabo, como mínimo, bajo cualquiera de las siguientes condiciones:

- Como parte de la puesta en servicio y certificación de nuevas instalaciones y equipo.
- Después de cualquier reubicación o reparación importante de las instalaciones y equipos
- Como parte de la recertificación de las instalaciones y equipos, es decir al menos anualmente.
- Como parte de los controles de procesos de elaboración –en operación-.
- Cada vez que se detecten o sospechen infecciones en los pacientes receptores de los productos elaborados en la Unidad y se sospeche que éstas se relacionan con el producto.
- Cada vez que se identifiquen preparados contaminados.

Tabla N° 4: Clasificación del límite de Partículas no Viables en el Aire Ambiental

Clase ISO	Clase USP	Límites Recuento de Partículas (ISO) (menor a $0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$)
5	100	≤ 3.520
6	1000	≤ 35.200
7	10000	≤ 352.000
8	100000	$\leq 3.520.000$

Adaptado Capítulo 797; USP 41 (pág. 2)

La metodología para el control de partículas no viables, se debe desarrollar según lo establecido por la ISO 14644-1 actualizada (Cleanrooms and Associated Controlled Environments) (Ver Anexo VII que incluye aspectos de los puntos de muestreo).

Para el monitoreo microbiológico, se debe establecer un plan de muestreo en base a una evaluación de riesgo de las actividades realizadas, por cada área de la unidad de elaboración, poniendo énfasis en lugares propensos a la contaminación tales como: áreas de turbulencia dentro de la cabina, zonas de trabajo clase 5, 7 y 8, mostradores cercanos a la puerta, transfer, entre otros (ver Capítulo <797> USP 41).

Una vez establecidos los puntos de muestreo, se debe evaluar la calidad del aire, medir el número total de partículas y determinar el número de microorganismos viables encontrados en el ambiente controlado del área de elaboración. Los datos de muestreo se deben recolectar y revisar en forma periódica, para evaluar el control general del ambiente.

Para el muestreo de partículas viables, se debe validar la ubicación de los puntos de muestreo en cada caso, pudiendo emplear una de las siguientes metodologías:

- **Cualitativo:** se realiza con placas Petri con medio de cultivo, las cuales son ubicadas en los puntos previamente dispuestos y determinados como críticos del área, exponiéndolas a sedimentación pasiva por 3 horas en cada punto y 1 hora en la GB (debido a que el medio de cultivo tiende a secarse por el flujo de aire).
- **Cuantitativo:** se realiza con un biorrecolector, con una sensibilidad que permita detectar menos de 4 UFC, el cual toma un volumen determinado de aire e impacta este muestreo sobre una placa u otro dispositivo con medio de cultivo. Los resultados obtenidos representan el número de partículas viables por metro cúbico de aire.
- De acuerdo a recomendaciones bibliográficas específicas acerca de elaboración de preparados magistrales estériles, contenidas en textos oficialmente reconocidos por la normativa sanitaria y de aplicación en el país.

Estos controles se deben hacer mientras se está trabajando en el área de elaboración y en la GB, es decir en condiciones de trabajo activo. Concluido el trabajo, las placas de crecimiento se tapan y se aseguran sus tapas (por ej. con cinta adhesiva), se invierten e incuban a una temperatura y por un tiempo que conduzca a la multiplicación de microorganismos.

Los medios de cultivo recomendados como mínimo son: Medio Digerido de Caseína-Soja (para todo recuento) y Medio Sabouraud o Medio de Sabouraud Modificado (Hongos y Levaduras). Los medios de cultivo a utilizar deben estar debidamente calificados, certificados por el fabricante y venir, cuando corresponda, en doble envoltorio para su ingreso seguro a las áreas de contaminación controlada.

Sin perjuicio de lo anterior, la selección de la temperatura y el tiempo de incubación, depende de las características del medio de cultivo utilizado, de la validación de los métodos microbiológicos y de los microorganismos que se pretenden detectar.

El período de incubación se debe realizar a una temperatura de 30 a 35° C durante un periodo no inferior a 72 horas para recuento total de bacterias y a una temperatura de 26 a 30° C durante al menos 7 días para hongos y levaduras. Se debe contar e informar la cantidad de colonias de microorganismos como unidades formadoras de colonias (UFC). Los recuentos de las muestras de aire se deben transformar en UFC por metro cúbico de aire y evaluar estos resultados.

El laboratorio encargado de procesar las muestras debe estar atento de informar a la brevedad cualquier posible alteración para poder tomar medidas.

El objetivo de este control microbiológico es asegurar principalmente la ausencia en el aire de al menos los siguientes microorganismos: Staphylococcus aureus, Escherichiacoli, Bacillus subtilis, Aspergillus niger y Candida albicans, Enterobacter cloacae y Baciluscereus cereus. Los microorganismos altamente patógenos (p.ej. bacilos Gram negativos, estafilococos coagulasa positivo, hongos filamentosos y levaduras) pueden ser potencialmente letales y deben ser eliminados de inmediato, independientemente del recuento de UFC, así como también se deben realizar las investigaciones y correcciones del caso, en los procedimientos o actividades de elaboración.

Los niveles de acción recomendados para contaminación microbiana, se detallan a continuación en Tabla N° 5:

Tabla N° 5: Niveles de Acción Recomendados para Contaminación Microbiana

<i>Clase ISO</i>	<i>Clase USP</i>	<i>Recuento de Partículas de ufc/m³ (1000 lt de aire por placa)</i>
5	100	>1
7	10000	>10
8	100000	>100

Adaptado Capítulo 797; USP 41 pág. 22

Se requiere de una reevaluación de las buenas prácticas de trabajo del personal, procedimientos de limpieza, procedimientos operativos y de la eficacia de la filtración de aire dentro de las instalaciones de la Unidad de Elaboración, frente a cualquier recuento de UFC, superior a los valores indicados en Tabla 5, en las respectivas clases.

Si el recuento de UFC supera los niveles de acción recomendados para la Clase ISO 5 e ISO 7 o si se identifica un agente patógeno, independiente de su concentración, las acciones correctivas a seguir deben ser:

- Acción Correctiva Inmediata: Detener la producción
- Acción Correctiva Complementaria: Re-evaluación de los procedimientos de ingreso a las áreas, cambio de prefiltros y revisión de la eficiencia de los filtros terminales y del GB o aislador.

XIII.2.2 Presión

Se debe llevar un registro de los diferenciales de presión en las distintas áreas de la Unidad, para asegurar los controles de ingeniería (CI). La diferencia de presión entre las áreas de la Unidad debe estar entre los valores de 0,02 - 0,03 pulgadas de columna de agua.

El flujo de aire diferencial debe mantener una velocidad mínima de 0,2 metros por segundo (40 pies por minuto).

XIV.2.3 Superficie

El control microbiológico de las superficies es el método que permite validar el procedimiento de limpieza y desinfección. Éste se debe realizar mediante placas de contacto o por el método del hisopado. Ambas técnicas son adecuadas y pueden complementarse entre sí.

El control de superficies en general, se debe realizar en áreas que entran en contacto con el producto y en áreas adyacentes. Las placas de contacto se usan para muestrear superficies regulares o planas (GB, área de preparación y esclusas).

El método del hisopado se puede usar para muestrear superficies irregulares, especialmente los equipos. Se usa el hisopo como complemento de las placas de contacto para superficies regulares. En general, la superficie de hisopado debe ser entre 24 y 30 cm².

En el plan de monitoreo microbiológico se deben establecer los niveles de alerta y acción para reaccionar de acuerdo a los resultados encontrados.

Los niveles de acción recomendados para contaminación microbiana de superficies, se detallan a continuación en Tabla N° 6:

Tabla N° 6: Niveles de Acción Recomendados para Contaminación Microbiana de Superficies

Clase ISO	Clase USP	Recuento /placa
5	100	>1
7	10000	> 5
8	100000	> 100

Adaptado Capítulo 797; USP 41 y Norma Técnica Buenas Prácticas de Manufactura recomendada por el informe N° 37 de la OMS

Si el recuento de UFC es mayor a lo que se indica en Tabla N°6, significa que el muestreo supera los niveles de acción recomendados para la Clase ISO 5/7, las acciones correctivas a seguir deben ser:

- Acción Correctiva Inmediata: Detener la producción. Aseo Terminal, con desinfección de superficies
- Acción Correctiva Complementaria: Re-evaluación de los procedimientos de limpieza y evaluación de la eficacia del desinfectante.

En resumen, la frecuencia mínima de monitoreo es:

Tabla N° 7: Frecuencia mínima de monitorización de Aire, Presión, Superficies y Guantes

Parámetros	Frecuencia de Monitoreo
Aire:	
Partículas viables	Semestral
Diferencial de Presión	Diaria
Superficies (partículas viables)	Semanal
Guantes	Semanal

El profesional a cargo de cada Unidad de Elaboración podrá determinar una frecuencia de monitoreo, según su programa de validación microbiológica.

XIV.3. Control de Calidad en el Equipamiento de la Unidad.

XIV.3.1 Gabinete de Bioseguridad.

El propósito del plan de calidad en los equipos, es controlar si éstos funcionan en condiciones óptimas según las especificaciones del proveedor.

Se debe realizar una serie de Controles de Ingeniería (CI) en el momento de la instalación; cuando se realicen cambios (traslado, situaciones de emergencias sanitarias o reemplazo de filtros); y, periódicamente, como parte del plan de prevención.

XIV.3.1.1 Los CI para la certificación del GB deben ser realizados de acuerdo a las indicaciones de la Norma ISO 14644-1, las farmacopeas oficialmente reconocidas en Chile o las guías técnicas autorizadas por el Instituto de Salud Pública de Chile, como Laboratorio Nacional de Referencia, y en general son los siguientes:

- XIV.3.1.1.1 Test de Uniformidad de Aire.
- XIV.3.1.1.2 Test Integridad del filtro HEPA.
- XIV.3.1.1.3 Test de Recuento de Partículas.

- XIV.3.1.1.4 Test de Ruido.
- XIV.3.1.1.5 Test de Luminosidad o Iluminancia.
- XIV.3.1.1.6 Eficiencia de Luz Ultravioleta, cuando corresponda.
- XIV.3.1.1.7 Control de Presión o Control "Inflow – Downflow"

Se debe destinar un Equipo Electrónico a las áreas de preparación, para asegurar en todo momento la continuidad del suministro de energía eléctrica.

Se recomienda mantener el GB funcionando las 24 hrs. del día y los 7 días de la semana; o en su defecto encenderlo al menos 30 minutos antes.

XIV.3.1.2 Frecuencia mínima de monitorización de los CI en la CFL (Tabla N°8)

Tabla N° 8: Frecuencia mínima de monitorización de los CI

<i>Controles de Ingeniería</i>	<i>Frecuencia</i>
Test de Uniformidad de aire	Semestral *
Test de Integridad del filtro HEPA (D.O.P)	Semestral *
Test de Recuento de Partículas	Semestral *
Test de Ruido	Semestral *
Test de Luminosidad	Semestral *
Test de Fuga (localización y tasa de fuga)	Semestral *
Gradiente de Presión	Diario

*En caso de estar validado el programa y debidamente documentado, las frecuencias semestrales pueden extenderse a una frecuencia anual.

Los controles del GB deben ser realizados por personal técnico competente y acreditado.

Cada encargado de una Unidad de Elaboración debe determinar la frecuencia de monitoreo según su programa de validación microbiológica.

XIII.3.1.3 Frecuencia mínima de monitorización microbiológica (Tabla N° 9).

Tabla N° 9: Frecuencia mínima de monitorización microbiológica en la GB

<i>Parámetros</i>	<i>Frecuencia</i>
Superficie	2 veces x semana, a lo menos
Aire	Semanal

Los controles de la GB deben ser realizados por personal técnico competente.

El profesional a cargo de cada Unidad de elaboración debe determinar la frecuencia de monitoreo según su programa de validación microbiológica. La validación de éste, se muestra con detalle en los anexos (Anexo V).

XIV.3.2 Prefiltros

Se debe controlar periódicamente la saturación e integridad de los prefiltros de áreas y GB, y procurar su recambio cuando corresponda, así como también se debe verificar la presión del GB como indicador del grado de saturación.

XIV.3.3 Diferenciales de Presión

Mantener registro de diferenciales de presión en todas las áreas de la Unidad, de manera de detectar algún cambio o valor fuera de los rangos aceptados.

Revisar a diario la presión de GB y diferenciales de presión en todas las áreas, para ser capaz de detectar oportunamente cambios bruscos que pueden indicar rotura o saturación de los filtros. De preferencia las mediciones deben realizarse en la mañana al iniciar la jornada y al término de ésta.

XIV.3.4 Refrigerador

Revisar y registrar diariamente la temperatura de los refrigeradores, al inicio y término de la jornada, empleando instrumental adecuado y debidamente calibrado.

XIV.4 Control de Calidad en Medicamentos y Materiales

Para garantizar la calidad del producto final y su trazabilidad, se debe considerar:

- XIV.4.1 Evaluación de proveedores, que incluye solicitar y revisar autorizaciones, cuando corresponda, el protocolo de análisis para respaldar la calidad del material a utilizar, certificados de procedencia del producto y control de cadena de frío, cuando corresponda.
- XIV.4.2 Control por lote de cada material a utilizar, respaldado por certificado correspondiente
- XIV.4.3 Control documentado de vencimientos.
- XIV.4.4 Control de la hermeticidad del envase, calidad del tapón y características del envase primario y secundario, según corresponda.
- XIV.4.5 Control de los rotulados.
- XIV.4.6 Especificaciones de los frascos ampollas: Presentación, Certificación de FA libre de contaminación externa.

XIV.5 Calidad en Capacitación del Personal

El personal involucrado en la preparación debe estar adecuadamente informado, instruido de sus deberes y capacitado para documentar y registrar correcta y responsablemente las actividades que realiza.

Para ello, el personal debe estar adecuadamente informado, instruido de sus deberes, capacitado para documentar y registrar correcta y responsablemente las actividades que realiza. Por esta razón que es imprescindible que antes de ingresar algún trabajador nuevo a la Unidad de Elaboración se debe realizar un proceso de inducción y capacitación periódica de acuerdo a la normativa vigente y procedimientos de la institución.

Para el personal se debe diseñar, implementar y mantener un programa anual y formal, teórico-práctico de enseñanza, capacitación y evaluación de competencias que cubra todas las funciones y tareas descritas. El alcance de este programa involucra a todo el personal que participa del proceso de elaboración.

El personal no puede hacer ejercicio de las funciones sin antes haber aprobado el programa de capacitación. Se debe llevar un registro de las capacitaciones y sus evaluaciones, así como de los programas de inducción a todo el personal que inicia labores en esta área.

El entrenamiento debe contemplar aspectos teóricos señalados en los capítulos precedentes, especialmente sobre conceptos básicos del significado de la terapia y sus riesgos: riesgo ocupacional acorde a los protocolos de vigilancia epidemiológica respectivos, limpieza y desinfección del área, técnica aséptica, medidas de protección de las materias primas y del producto final, equipos o elementos de protección para el operador, significado y comportamiento en las áreas de contaminación controlada, prevención de incidentes y accidentes, manejo de derramos y eliminación de desechos de acuerdo con la normativa, entre varios; los que deben ser evaluados en forma escrita y práctica, según corresponda.

Además el personal tanto técnico como profesional debe recibir capacitación continua.

El personal profesional que trabaja en la Unidad de Elaboración debe colaborar en la capacitación del personal del establecimiento ajeno a la preparación y que desempeña labores en los servicios clínicos donde éstas se emplean.

XIV.6 Calidad de los Elementos de Protección Personal

Verificar que los elementos de protección cumplan con las especificaciones mencionadas en el Capítulo V y en el protocolo de vigilancia epidemiológica de trabajadores expuestos a citostáticos.

XIV.7 Calidad en Limpieza y desinfección

Verificación que los insumos y materiales de limpieza y desinfección cumplan con las especificaciones mencionadas en el Capítulo VI.

La verificación del procedimiento de limpieza y desinfección está determinada por los controles microbiológicos señalados en el Capítulo XIV. El objetivo es confirmar que los contaminantes son eliminados o desactivados durante el proceso de limpieza y desinfección.

Las soluciones jabonosas y el alcohol, para la desinfección de superficies, materiales y manos de los operadores, deben cumplir con las especificaciones de calidad establecidas, sea por el personal del programa local de prevención de infecciones asociadas a la atención en salud correspondiente, lo dispuesto por las autoridades sanitarias competentes y la presente normativa (ver anexo N° 1).

XIV.8 Control y Garantía de Calidad en los Procesos Productivos: Técnica Aséptica, Preparación y Producto Terminado.

La elaboración debe corresponder a un proceso aséptico, en el que se debe aplicar y validar la técnica de llenado aséptica o "Técnica Aséptica" u otro similar. Los controles que dan garantía de calidad a estos procesos, corresponden a la certificación y validación del estado microbiológico de los mismos y del ambiente.

XIV.8.1 Control de los Procesos:

El riesgo de contaminar un preparado magistral estéril depende en gran medida de la higiene del personal, de sus manos, del uso de vestuario apropiado, de la técnica aséptica del personal, de los materiales a utilizar y de la presencia de contaminación superficial.

Cualquier recuento de unidades formadoras de colonia (UFC) que exceda su respectivo nivel de acción, debe dar lugar a una reevaluación de la aptitud de las prácticas de trabajo del personal, los procedimientos de limpieza y desinfección, los procedimientos operativos y la eficacia de la filtración de aire dentro de las instalaciones de preparación magistral aséptica.

XIV.8.1.1 Muestreo de puntas de dedos de los guantes:

Para controlar la producción aséptica se debe realizar el muestreo de la punta de los dedos de los guantes estériles usados en la elaboración, dado que la contaminación por contacto directo es la fuente más probable de introducción de microorganismos en las preparaciones magistrales estériles. Esta prueba se usa para evaluar la competencia del personal en los procedimientos de la técnica aséptica.

Tabla N° 10: Niveles de Acción
Recomendados por contaminación
Microbiana

Clasificación del Aire	Muestra Puntas dedos (ufc por placa)
ISO Clase 5 / Clase 100	>3
ISO Clase 7 / Clase 10.000	N/D
ISO Clase 8 / Clase 100.000	N/D

Adaptado Capítulo 797; USP 41 y Norma Técnica Buenas Prácticas de Manufactura recomendada por el informe N° 37 de la OMS

** ND = No detectable*

Todo el personal de preparación magistral debe completar exitosamente una evaluación inicial de competencia y un procedimiento de muestreo de las puntas de los dedos enguantados (cero UFC) por lo menos en tres oportunidades consecutivas antes de que se le permita comenzar a elaborar, así como una reevaluación de la competencia una vez al año, como mínimo, de todo el personal de preparación magistral, usando una o más muestras recolectadas durante cualquier procedimiento de prueba de llenado de medios o similar, según se indica más adelante.

Método: Inmediatamente después que el personal de preparación magistral complete la higiene de las manos y el procedimiento de vestimenta (p.ej., calzado de guantes estériles antes de cualquier desinfección con alcohol isopropílico estéril al 70% (IPA)), el evaluador recolectará la muestra de las puntas de los dedos y pulgares enguantados de ambas manos del empleado en placas de agar, presionando ligeramente el agar con cada dedo.

Las placas se incubarán durante un período apropiado y a una temperatura adecuada en relación a los microorganismos a detectar (aerobios totales y hongo y levaduras) y lo recomendado en las farmacopeas oficialmente reconocidas.

No se deben desinfectar los guantes con IPA estéril al 70% inmediatamente antes de la toma de muestras. La desinfección de los guantes inmediatamente antes de la toma de muestras proporcionará resultados falsos negativos. Cuando se tomen muestras de las puntas de los dedos del personal se usarán placas que contengan agar nutritivo con agentes neutralizantes como lecitina y polisorbato 80. El personal debe "tocar" el agar con las puntas de los dedos de ambas manos en placas separadas, de manera que se cree una ligera impresión en el agar. Después de la toma de muestras, los guantes se deben desechar de inmediato y efectuar la higiene apropiada de las manos. Las placas con agar nutritivo se deben incubar de acuerdo a lo señalado en punto Garantía de Calidad y los resultados se deben informar por separado como la cantidad de UFC por empleado y por mano (mano izquierda, mano derecha). El nivel de acción de UFC para las manos enguantadas (ver tabla N° 10) estará basado en la cantidad total de UFC en ambos guantes, no por cada mano.

Durante la producción se debe controlar las puntas de los dedos de los guantes de manera periódica a lo menos semanalmente, tal como se indica en la Tabla N° 7.

XIV.8.1.2 Verificación del proceso de llenado aséptico:

Para asegurar la correcta ejecución del proceso aséptico y que éste mantenga un adecuado control microbiológico del producto, de acuerdo con las especificaciones del caso, se requiere disponer de información periódica, ya sea realizando el método de Llenado de Medios Estériles (ver anexo correspondiente) o realizando un estudio sistemático de las preparaciones en la Unidad –seleccionando casos más críticos de preparación-, controlando su esterilidad mediante ensayos descritos en farmacopeas oficialmente reconocidas en Chile o mediante otra metodología, determinada mediante resolución del Instituto de Salud Pública de Chile, como Laboratorio Nacional de Referencia en el área.

La verificación del proceso aséptico debe entregar información suficiente para demostrar que es posible realizar Preparaciones -bajo un procedimiento estándar predefinido y con personal capacitado-, que cumplan con características aceptables de calidad microbiológica –esterilidad-.

La verificación del proceso aséptico, se realiza tanto al momento de iniciar las actividades de preparación (desarrollo e instalación del proceso por primera vez) y de manera periódica, al menos una vez al año, por cada elaborador.

En ambos casos se debe obtener información de al menos tres preparaciones procesadas y todas ellas resultantes en preparados estériles.

Para desarrollar un programa de verificación se debe considerar:

- Procedimiento de verificación, empleando metodologías señaladas de llenado de medios o pruebas de esterilidad).
- Selección de medios de cultivo, según indicaciones de Farmacopeas oficialmente reconocidas en Chile.
- Volumen de preparados.
- Incubación.

- Tiempo y temperatura de incubación.
- Inspección de unidades.
- Documentación.
- Interpretación de los resultados.
- Posibles acciones correctivas requeridas.

El proceso de verificación se debe diseñar reproduciendo una preparación en condiciones normales (contraria a la situación de reposo), es decir, con dotación completa del personal, incluyendo todos los pasos y materiales del proceso. Se recomienda que la simulación se realice en la condición más crítica posible, estimándose en ésta las mayores probabilidades de contaminación. Asimismo, los medicamentos e insumos desechables tales como jeringas, agujas, filtros, gasa, sistemas cerrados de extracción entre otros, deben ser de un solo uso y desecharse después del proceso.

Para su desarrollo se debe utilizar un medio de cultivo líquido estéril que sea capaz de promover la colonización exponencial de los microorganismos que el personal y el entorno suelen transmitir a las preparaciones, recomendándose el uso de un medio de Cultivo líquido Digerido de Caseína y Soya, sin perjuicio de los demás medios indicados en las farmacopeas oficiales y en el anexo correspondiente en esta normativa.

En la verificación, el muestreo se realizará tomando un preparado en forma completa o en una fracción o porción de éste, siempre y cuando su volumen no sea inferior a 20 mL. En cualquiera de los casos anteriores, se debe conservar una segunda muestra, de igual volumen, la que se empleará para verificar resultados de los análisis microbiológicos, en caso de un primer resultado positivo de contaminación.

XIV.8.1.3 Los controles al producto, previo a su dispensación deben ser a lo menos:

- Inspección visual para detectar cambios de coloración, asegurar ausencia de partículas, cristalización, precipitación, separaciones de fases y filtraciones del envase.
- Control del rotulado e identificación de la preparación.
- Control de integridad de la bolsa.
- Control gravimétrico (opcional).

Estos controles debe realizarlos el Químico Farmacéutico a cargo, o personal capacitado bajo su supervisión, y los resultados deben quedar registrados con el nombre, firma y fecha, respectivas.

XIV.8.1.4 Control en Proceso.

Por último, como aseguramiento de la calidad del proceso de elaboración debe incluirse un control de esterilidad, efectuado con metodología de alguna farmacopea oficialmente reconocida en el país u otra determinada mediante resolución del Instituto de Salud Pública, según se indicó precedentemente.

Atendida la naturaleza y riesgos asociados a la elaboración de preparados citostáticos, se deberá realizar un muestreo según cronograma mensual, con las siguientes consideraciones:

Las muestras a controlar podrán corresponder a un preparado completo o fracción del mismo con un volumen no inferior a 20 mL, elaborado en el proceso de rutina de producción. La muestra podrá corresponder a parte de algún preparado destinado a un paciente en específico o una réplica. En cualquiera de los casos, deberá tomarse y conservarse una segunda muestra para verificación de resultados de la primera, en caso que su resultado sea positivo para contaminación microbiológica. En caso de no emplear esta segunda muestra, ésta deberá ser mantenida al menos por 1 semana después de su fecha de elaboración, correctamente rotulada y almacenada, disponible para cualquier investigación que se requiera por parte de la autoridad y bajo la responsabilidad del profesional a cargo de la Unidad.

Los controles deberán establecerse en el respectivo cronograma mensual, a cargo del profesional responsable, y el muestreo deberá considerar variables que permitan la selección de muestras: destinadas a pacientes de diferentes servicios clínicos o establecimientos, según sea el caso; con diferentes operadores; con distintos horarios de preparación; con cargas, volúmenes o complejidad de trabajo variables cuando se muestree en diferentes faenas; u, otro criterio según corresponda el criterio técnico del Químico Farmacéutico a cargo.

Al menos deberá realizarse un muestreo semanal y dentro del cronograma mensual, al menos deberá evaluarse una vez a cada operador y turno.

Se deberán llevar los registros correspondientes, tanto de la toma de muestra como de los criterios de selección que se empleen.

Análisis se resultados.

Si el resultado de la prueba de esterilidad es positivo –preparado no es estéril– debe realizarse una investigación inmediata y sistemática del proceso, de la técnica aséptica, del control ambiental y otros controles de garantías calidad y lo que se requiera revisar para identificar la fuente de contaminación y solucionar los problemas existentes en los métodos utilizados. Asimismo debe procederse con la suspensión de la producción y el reinicio de las operaciones se hará cuando se estime que se han eliminado las fuentes probables de contaminación posibles, todo ello bajo la responsabilidad del profesional a cargo de la Unidad, quien además deberá documentar todo el proceso. En este caso, el Director Técnico correspondiente comunicará el hallazgo de manera inmediata a la Autoridad Sanitaria Regional de Salud, al Instituto de Salud Pública y a la Dirección del establecimiento asistencial en donde se encuentran los pacientes receptores de los preparados elaborados, quienes a su vez informarán a los profesionales a cargo de los programas locales de control de infecciones asociadas a la atención de salud, de la farmacia y a los profesionales prescriptores y tratantes con el propósito de fortalecer las medidas de vigilancia epidemiológica de infecciones en pacientes expuestos en el periodo que se trate y donde se sospeche existió posibilidad de contaminación, así como tomar las medidas clínicas del caso, por sospecha de contaminación, si corresponde.

Sin perjuicio de lo expuesto, cuando la sospecha de contaminación sea originada a partir de antecedentes clínicos de los pacientes receptores de las preparaciones que se preparen en la Unidad, se iniciará la respectiva

investigación de los procesos y se tomarán las medidas que se requieran, en los mismos términos señalados en el párrafo anterior.

Una vez superadas las situaciones descritas precedentemente, se intensificarán los controles de esterilidad en proceso a una periodicidad diaria, durante al menos los siguientes 7 días, pudiendo retomar a posteriori la periodicidad habitual de control según cronograma mensual, siempre y cuando se hayan obtenido controles sin hallazgo microbiológico en ese periodo. En caso contrario, ante el primer hallazgo de contaminación, se suspenderá nuevamente la producción y sólo se reiniciarán las operaciones cuando se estime que se han eliminado las fuentes de contaminación posibles.

Los controles microbiológicos indicados en esta sección podrán realizarse en Laboratorios de Control de Calidad Farmacéutica o en Laboratorios Clínicos autorizados por la Secretaria Regional Ministerial de Salud respectiva, previa habilitación del Instituto de Salud Pública, tras haber demostrado suficiencia en la implementación y verificación de alguna de las técnicas de control microbiológico oficiales para matriz farmacéutica, señaladas esta Norma; las contenidas en textos oficialmente reconocidos; o, las validadas por ISP. Misma condición aplicará a los controles de tipo microbiológico que son requeridos en otras secciones de esta Norma Técnica.

XIV.8.1.5 Contramuestras para evaluación de Procesos de Elaboración por parte del ISP.

Por cada día, equipo de preparación GB y faena de elaboración se deberá extraer al menos una contramuestra y una réplica de ésta.

Los criterios para la toma de la contramuestra deberán ser determinados por el profesional a cargo de la Unidad y establecidos en el respectivo programa, donde podrán considerarse los siguientes aspectos de selección: Preparado destinado a pacientes de diferentes servicios clínicos o establecimientos, según sea el caso; con diferentes operadores; con distintos horarios de preparación; con cargas o volúmenes de trabajo variables cuando se muestree en diferentes faenas.

Las contramuestras corresponderán a un preparado completo o fracción del mismo, dividido en 2 porciones con un volumen no inferior a 20 mL cada una, elaborado en el proceso de rutina de elaboración. Estas contramuestras no deben coincidir con alguna de las muestras seleccionadas para el aseguramiento de calidad señalado en el apartado XIII.8.1.4

Es responsabilidad del profesional a cargo de la Unidad tanto el registro, el almacenamiento, la rotulación y la mantención de las contramuestras, las cuales deberán conservarse por un periodo no inferior a una semana contado después de su preparación y tiempo en el cual deberán estar siempre disponibles para la revisión o análisis de la autoridad sanitaria.

XIV.9 Calidad en la Evaluación Farmacéutica de la Prescripción.

El objetivo es:

- Garantizar la revisión sistemática de cada prescripción, disminuyendo la probabilidad de error de medicación.
- Garantizar la estabilidad de los PC.

- Registrar las intervenciones farmacéuticas realizadas en la evaluación de la prescripción e informar de la o las no conformidades al prescriptor y solicitar una nueva prescripción, en caso de requerirse.
- Garantizar que por cada prescripción se disponga de una planilla de verificación, que corrobore la validación y se efectúe el registro de esta acción y/o modificación en ella. La planilla de verificación deberá ser un formulario, foliado y específico para tal acción (ver Capítulo VIII y anexos).

XIV.10 Control de Calidad en Documentación y Registro.

Las respectivas Unidades de Elaboración deben disponer, a lo menos, de los siguientes registros, que deben ser auditables:

XIV.10.1 Del Personal

La documentación debe considerar el entrenamiento, capacitación y calificación que recibe todo el personal involucrado en los distintos procesos realizados, tanto para el que prepara, como el personal encargado de la limpieza y desinfección, del almacenamiento, del transporte dentro y fuera de la Unidad de Elaboración. Se debe especificar la firma de quien capacita, indicar la fecha de la actividad realizada en cada caso y el resultado de la evaluación de los capacitados.

Los datos y detalles de la evaluación de la técnica aséptica del personal, que realiza preparación de PC deben quedar documentados.

En lo referido a exposición a riesgo por la manipulación de estos PC, se deben mantener los registros y ficha de salud ocupacional del personal que establezca el protocolo de vigilancia epidemiológica de trabajadores expuestos a citostáticos vigente.

XIV.10.2. Instalaciones y Funcionamiento:

Los registros obtenidos del control microbiológico de las áreas y superficies deben mantenerse por un período mínimo de cinco años. Se deben incluir el registro de las medidas a tomar cuando los resultados estén fuera de rango.

Asimismo, respecto de las instalaciones y el funcionamiento de la Unidad se deberán llevar los siguientes registros para demostrar ejecución y trazabilidad en las acciones y procesos asociados:

XIV.10.2.1 Registros de mantenciones, calibraciones y certificaciones de áreas y equipos, según corresponda. Se debe incluir en éstos: fechas, resultados, calibraciones, certificaciones y mantenciones tanto para las instalaciones como para GB.

Las faltas detectadas a las medidas de control aplicadas, así como la acción de mejoramiento resultante y detalles de su reparación, reemplazos de filtros y/o cualquier problema técnico deben quedar también documentados.

XIV.10.2.2 Presión diferencial (presión de las áreas de trabajo). El registro diario es muy importante, ya que cualquier diferencia brusca de presión advierte que el filtro o los flujos tienen algún problema.

XIV.10.2.3 Registro de temperatura y humedad relativa según corresponda.

XIV.10.2.4 Temperatura de refrigeradores.

XIV.10.2.5 Control de producto terminado y de rotulación.

- XIV.10.2.6 Limpieza y desinfección de áreas, superficies, equipos e insumos (ej. filtros). Se debe registrar la fecha y hora, el agente usado, la preparación de éste y quien lo realiza.

XIV.10.3. De Elaboración.

- XIV.10.3.1 Registro de la recepción de medicamentos
XIV.10.3.2 Registro de la recepción de otros materiales e insumos (indicando además su aprobación o rechazo).
XIV.10.3.3 Registro de evaluación farmacéutica.
XIV.10.3.4 Registro oficial de elaboración: que incluye elaboración diaria y aquella que se encarga a r un tercero.
XIV.10.3.5 Registro de entrega de los Preparados.
XIV.10.3.6 Registro de las estadísticas de producción por elaborador.
XIV.10.3.7 Registro de la suspensión del proceso de elaboración y sus causales y medidas, cuando corresponda.
XIV.10.3.8 Registro de pérdidas de producto en proceso.
XIV.10.3.9 Registro de eliminación de desechos (según normativa específica que regula la materia)
XIV.10.3.10 Registro de derrames y accidentes.
XIV.10.3.11 Registro de convenios, cuando haya externalización.

XIV.10.4. De Almacenamiento, Transporte y Dispensación.

- XIV.10.4.1 Registro de condición de almacenamiento de medicamentos e insumos (temperatura y humedad relativa).
XIV.10.4.2 Registro de distribución, cuando corresponda.
XIV.10.4.3 Registro de dispensación asociado al número de registro oficial de elaboración
XIV.10.4.4 Registro de entrega diaria de los PC.
XIV.10.4.5 Registro de las condiciones de transporte externo, si corresponde.
XIV.10.4.6 Registro de entrega o distribución diaria.
XIV.10.4.7 Registro de no conformidad en la recepción de PC y devolución, cuando corresponda.
XIV.10.4.8 Factura, boleta o guía de despacho, cuando se trate de compra externa.
XIV.10.4.9 Registro de derrames de medicamento y preparado citotóxicas (Ver Capítulo XIV)

XIV.10.5. Del paciente.

El QF a cargo de la Unidad de Elaboración, debe llevar un registro del seguimiento de las preparaciones entregadas a cada paciente, incluyendo como mínimo:

- XIV.10.5.1 Nombre completo del paciente.
XIV.10.5.2 Número de ficha clínica y RUT.
XIV.10.5.3 Servicio clínico/número de cama.
XIV.10.5.4 Edad, peso, talla y superficie corporal.
XIV.10.5.5 Alergias informadas.
XIV.01.5.6 Diagnóstico y etapificación.
XIV.10.5.7 Protocolo de tratamiento.
XIV.10.5.8 Profesional que efectúa la prescripción.
XIV.10.5.9 Medicamentos y dosis indicadas.
XIV.10.5.10 Fecha entrega del PC.
XIV.10.5.11 RAM informadas, si existiesen.
XIV.10.5.12 Registros de incidentes (opcional).

XIV.10.6. De Aseguramiento de Calidad

La calidad de los procesos se basa en efectuar un buen control y registro de éstos, ello se logra al cumplir a cabalidad con lo especificado en esta Norma Técnica en el capítulo al tema del título del acápite de este.

Verificar que existan procedimientos e instructivos que permitan asegurar la esterilidad, pureza y estabilidad durante su almacenamiento, distribución, dispensación y administración.

Cualquier alteración del producto terminado, debe ser notificada a la autoridad competente, según lo dispone la reglamentación vigente.

Considerar:

- | | |
|------------|--|
| XIV.10.6.1 | Certificados de análisis de cada lote de los medicamentos e insumos a utilizar, verificando su fecha de vencimiento. |
| XIV.10.6.2 | Monografías de cada medicamento. |
| XIV.10.6.3 | Registro de evaluación farmacéutica. |
| XIV.10.6.4 | Registro de concordancias y discrepancias al revisar la indicación médica. |
| XIV.10.6.5 | Registro del control de etiquetado. |
| XIV.10.6.6 | Controles al PC terminado. |
| XIV.10.6.7 | Registro de intervenciones farmacéuticas. |
| XIV.10.6.8 | Problemas de calidad del PC. |
| XIV.10.6.9 | Hoja de seguridad de medicamentos. |

XIV.11 Control de Calidad en Almacenamiento, Dispensación y Transporte.

La calidad de estos procesos depende de un adecuado control y registro de éstos, así como del cumplimiento de lo especificado anteriormente en el capítulo correspondiente.

El control de dispensación consiste en verificar que el paciente recibe el producto terminado según indicación médica.

Se debe verificar que existan instructivos que aseguren la esterilidad, estabilidad y administración al paciente en forma correcta de los PC.

Cualquier alteración del producto terminado debe ser notificada a la autoridad competente, según lo dispone la reglamentación vigente.

NOTA: El manejo de medicamentos citotóxicos no estériles, se aborda diferente a los medicamentos citotóxicos estériles.

XIV.12 Encargo de elaboración a empresas externas al establecimiento.

Se debe solicitar documentación que verifique que el servicio externo de elaboración cumple con lo siguiente:

- Resolución de autorización de funcionamiento del Recetario.
- Certificación de áreas y equipos vigente.
- Registro de controles microbiológicos de áreas, equipos y personal actualizados.

Se debe mantener un protocolo de registro de la recepción del PC, que contemple las siguientes etapas:

- La etiqueta del PC debe ser cotejada con la prescripción enviada al tercero.

- La etiqueta debe contener los parámetros exigidos y establecidos en el capítulo VII.
- El envase y envoltorio externo del PC se encuentren intactos.
- Que el recipiente contenedor del PC sea hermético y apropiado para mantener la temperatura indicada.
- Trazabilidad del monitoreo de la temperatura máxima y mínima del medio de transporte (envase de transporte térmico).

La calidad de este proceso se define como un adecuado control, supervisión y registro de esta actividad, así como el cumplimiento con lo especificado en el capítulo XI.

En caso de encargar la elaboración a una entidad externa al establecimiento que se trate, se deben documentar los acuerdos con la empresa externa y registrar las entregas.

XIV.13. Manejo de Derrames

La calidad de este proceso depende de un adecuado control y registro de éste, y cumplimiento con lo especificado en el capítulo correspondiente y en la normativa vigente.

Si el derrame ocurre sobre el personal, registrar el accidente y realizar seguimiento clínico correspondiente, de acuerdo con la normativa vigente.

XIV.14. Programa de Garantía de Calidad

Constituye el mecanismo a utilizar para monitorear, evaluar, corregir y mejorar las actividades y procesos establecidos en la presente Norma, a llevarse a cabo mediante auditorías de calidad.

Las auditorías se deben efectuar en forma periódica para constatar que las actividades se desarrollan conforme a las disposiciones establecidas previamente y buscan verificar si las acciones correctivas se han implementado con efectividad y, además, si están conformes a los objetivos deseados y si se da cumplimiento a la normativa vigente.

Auditorías Internas

Deben existir auditorías internas en la Unidad de Elaboración.

Los auditores internos que califican y verifican el sistema de calidad deben ser competentes para evaluar con eficiencia el Sistema de Gestión de la Calidad y su efectividad, debiendo conocer los requerimientos y procedimientos para planear y conducir una auditoría interna.

El auditor interno no podrá ser quien detente el cargo de jefe de sección o supervisor de calidad para hacerlo, pero en casos que no exista personal suficiente podrá realizarlo.

La auditoría puede establecerse a partir de las no conformidades o incumplimientos normativos establecidos en actividades de fiscalización de la autoridad sanitaria.

ANEXOS

ANEXO Nº 1: DESINFECTANTES DE NIVEL BAJO E INTERMEDIO

(USP 41 Ensayo <797>

Desinfectantes Comunes Usados en la Atención de Salud para Superficies Inanimadas y Dispositivos no Críticos y su Actividad Microbiana y Propiedades ¹

Categoría Química del Desinfectante

		Alcohol isopropílico	Peróxido de hidrógeno acelerado	Amonio Cuaternario (p.ej., cloruro de dodecildimetil amonio)	Fenólicos	Cloro (p.ej., hipoclorito o de sodio)	Yodóforos (p.ej. povidona - yodo)
Concentración Usada		60-95%	0,5% ³	0,4-1,6% aq	0,4 – 1,6 % aq	100 - 5000 ppm	30-50 ppm
Inactivación Microbiana ²	Bacterias	+	+	+	+	+	+
	Virus lipofílicos	+	+	+	+	+	+
	Virus hidrofílicos	±	+	±	±	+	±
	M. tuberculosis	+	+	±	+	+	±
	Agentes micóticos (hongos)	+	+	+	+	+	±
	Esporas Bacterianas	-	-	-	-	+	-
Propiedades Físicas & Químicas Importantes	Vida útil > 1 semana	+	+	+	+	+	+
	Efectos corrosivos o perjudiciales	±	-	-	-	±	±
	Residuo no evaporable	-	-	+	+	-	+
	Inactivado por materia orgánica	+	±	+	±	+	+
	Irritante cutáneo	±	-	+	+	+	±
	Irritante ocular	+	-	+	+	+	+
	Irritante respiratorio	-	-	-	-	+	-
Toxicidad sistémica	+	-	+	+	+	+	

Clave para las abreviaturas y símbolos: aq = diluido en agua; ppm = partes por millón; + = sí; - = no; ± = resultados variables.

¹ Modificado de World Health Organization, Laboratory Bio Safety Manual 1983 y Rutala WA, "Antisepsis, disinfection and sterilization in the hospital and related institutions," Manual of Clinical Microbiology, American Society for Microbiology, Washington, DC, 1995, páginas 227-245.

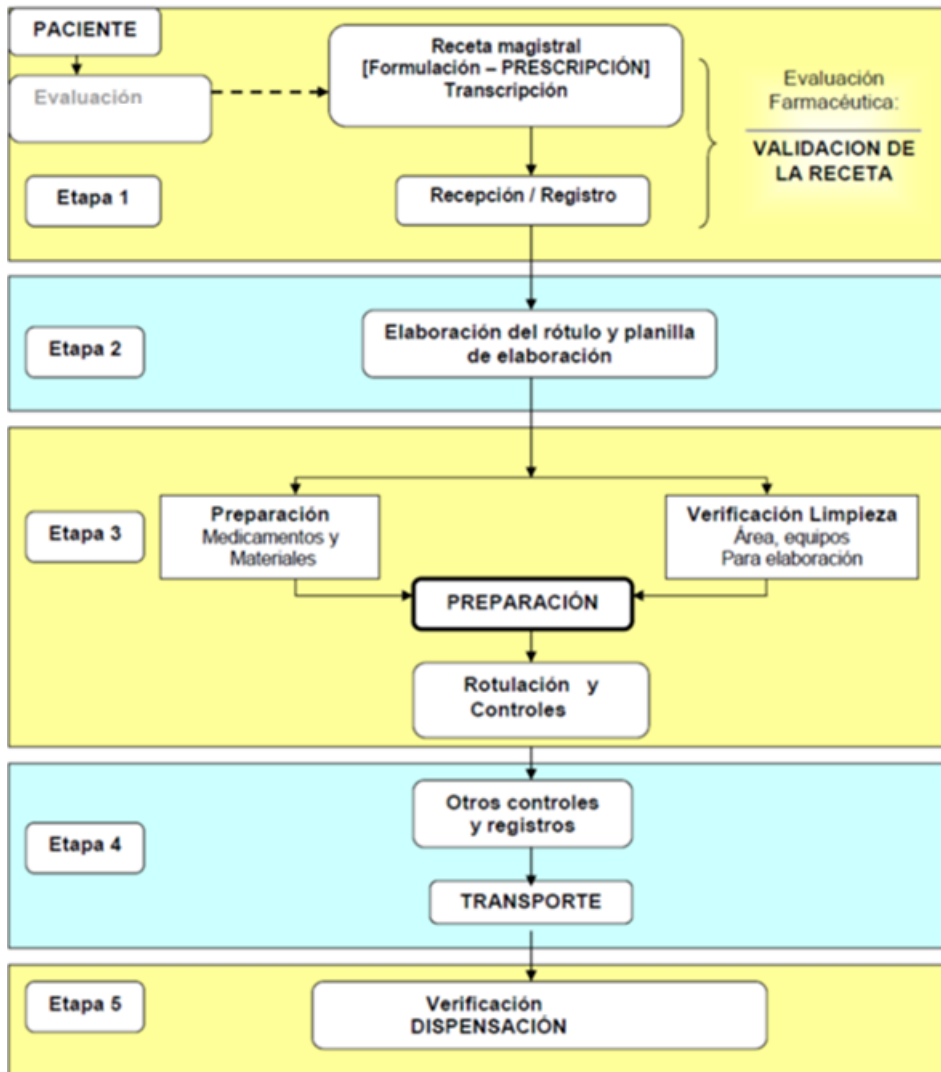
² La inactivación de los microorganismos más comunes (es decir, bacterias) ocurre con un tiempo de contacto de ≤ 1 minuto; la inactivación de esporas requiere tiempos de contacto más prolongados (p.ej., 5 a 10 minutos para solución de cloro a 5000 ppm contra esporas de *C. difficile*). Referencia: Pérez I, Springthorpe VS, Sattar SA, "Activity of selected oxidizing microbicides against the spores of Clostridium difficile: Relevance to environmental control", American journal of Infection Control, August 2005, páginas 320-325.

³ El peróxido de hidrógeno acelerado pertenece a una nueva generación de germicidas basados en peróxido de hidrógeno en los cuales la potencia y el desempeño del ingrediente activo se ha mejorado y acelerado por medio del uso de ácidos y detergentes apropiados.

BORRADOR

ANEXO II: FLUJO ELABORACIÓN

ANEXO II: FLUJO ELABORACIÓN



**ANEXO III:
PROPUESTA FORMATO TIPO DE PLANILLA DE ELABORACIÓN**

N° RP	Nombre Paciente	RUT	Servicio n° cama	Diagnóstico	Protocolo Tratamiento	Droga (s) **	Con / vol de med	Suero	Obs.	QF Valida	QF Prepara

** Medicamento (s): Registrar Nombre, Dosis, Lote, Laboratorio y Vencimiento.

BORRADOR

ANEXO IV: EVALUACIÓN FARMACÉUTICA

PLANILLA DE VERIFICACIÓN DE VALIDACIÓN FARMACEUTICA DE LA PRESCRIPCIÓN

PLANILLA DE VERIFICACION DE VALIDACION QF

CENTRO HOSPITALARIO: _____ FECHA

CODIGO PC _____ INTERNO _____ EXTERNALIZACION _____

NOMBRE _____ EDAD _____ PESO _____ TALLA _____

: _____ SC _____

SERVICIO _____ SALA _____

R1 QF RESPONSABLE DE LA VALIDACION CLINICA

R2 QF RESPONSABLE DE LA VALIDACION DEL PC

R3 QF RESPONSABLE DE LA VALIDACION EN EMPRESA TERCERIZADORA

INDICADORES DE VERIFICACION	APLICA		RESPALDO DE VALIDACION QF	APRUEBA	RECHAZA	MODIFICACION		
	SI	NO				R1	R2	R3
1.- REVISION DE PROTOCOLO DE TRATAMIENTO								
2.- CALCULO DE DOSIS, PACIENTE-PROTOCOLO								
3.- VERIFICACION DE FECHA DE ADMINISTRACION								
4.- VERIFICACION DE SOLVENTES								
5.- VERIFICACION DE TERAPIA ADYUVANTE								
OBSERVACIONES _____								
FIRMAS : R1 R2 R3								

Anexo V: PROGRAMA DE VALIDACIÓN MICROBIOLÓGICA

Un programa de monitoreo microbiológico ambiental es fundamental para obtener información sobre la calidad de áreas limpias y ambientes controlados.

El monitoreo ambiental consiste en medir el número total de las partículas y el número de microorganismos viables encontrados en el ambiente controlado del área de manipulación. Permite evaluar continua o periódicamente la eficiencia de los procedimientos de limpieza, desinfección y procesos operacionales. El programa debe proveer información suficiente sobre conformidad de las áreas y generar las acciones correctivas necesarias.

En este programa se debe establecer el plan de monitoreo ambiental de la Unidad de elaboración utilizando métodos cuantitativos de preferencia y desarrollarlo como parte de la rutina laboral.

El plan de monitoreo se basa en la recolección de una muestra ambiental, exposición a un medio nutriente y posterior incubación a temperatura y tiempo determinados, a fin de favorecer el desarrollo microbiano. Este proceso debe efectuarse durante 5 días, midiendo la biocarga en todos los puntos críticos seleccionados.

Previo a ello, se requiere determinar la carga microbiana basal o inicial en condiciones de funcionamiento pero en ausencia del personal. Se establece con ello los niveles de alerta y de acción, los que deben coordinarse con las disposiciones de la normativa vigente. La determinación de la carga basal, deberá realizarse por única vez en condiciones de reposo y operación, al habilitar las instalaciones y repetirse si existiera alguna modificación edilicia y debe encontrarse por debajo del límite establecido para cada área.

El nivel de alerta y el nivel de acción se establecerán de acuerdo a lo que indique la normativa vigente. .

La implementación de un programa microbiológico de monitoreo, conlleva el desarrollo de un plan de muestreo.

El plan de muestreo microbiológico de un proceso aséptico, es más crítico que en el proceso de esterilización final. Este contempla frecuencia y puntos de toma de muestra, selección de equipamientos de muestreo, medios de cultivo apropiados y técnicas adecuadas del laboratorio para la preparación, manipulación y evaluación de las muestras recolectadas, junto con establecer acciones correctivas cuando los límites de acción se excedan.

El plan de muestreo debe considerar:

- a. La selección del lugar de muestreo, identificando los puntos críticos
- b. La frecuencia de muestreo, lo que dependerá de los puntos críticos detectados
- c. La cantidad de muestras necesarias, que dependerá del tamaño del área, debe ser estadísticamente representativa y siguiendo recomendaciones internacionales de áreas biolimpias (ISO 14644: Cleans Room and associated controlled environments).
- d. Volumen de aire de la muestras
- e. El tamaño del área muestreada.
- f. El número de puntos será proporcional al tamaño del área
- g. El momento del muestreo: Se considerará condiciones estáticas y en reposo
- h. El instrumento de medición calibrado

Cada Unidad de Elaboración debe determinar la frecuencia de monitoreo según su programa de validación microbiológica y para estos efectos, podrán emplearse los valores obtenidos en los procesos de control de procesos.

Consistirá en establecer una metodología de frecuencia de muestreo microbiológico de áreas para detectar partículas viables, que permita asegurar el estado de no contaminación de las áreas en estado de reposo y en movimiento, reproducible en el tiempo, que dé cuenta que las áreas utilizadas para el proceso de preparación se encuentran libres de contaminación.

Cuando se implementa un programa de control ambiental el objetivo primordial es confirmar que en el área de trabajo haya niveles adecuados de carga microbiana. Otro de los objetivos es la obtención de datos históricos, a través del monitoreo rutinario. De esta manera se evaluará la eficiencia de los procedimientos operacionales propuestos y se analizarán las fluctuaciones de la carga microbiana con la relación de niveles de alerta o de acción. El monitoreo debe incluir: cuantificación del contenido microbiano del aire, aire del compresor del área crítica, superficies, equipos, recipientes de desinfección, pisos, paredes, mesas de trabajo e indumentaria del personal (ej: buzos y guantes).

Cualquier recuento de UFC, que exceda su respectivo nivel de acción, debe dar lugar a una reevaluación de la aptitud de las prácticas de trabajo del personal, los procedimientos de limpieza, los procedimientos operativos y la eficacia de la filtración de aire dentro de las instalaciones de la preparación. En todos los casos, se debe investigar la fuente de la contaminación. Las posibles fuentes de contaminación incluyen los sistemas de Control del Sistema de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado (HVAC), filtros HEPA dañados y cambios en la vestimenta o prácticas de trabajo del personal. Se debe eliminar la fuente del problema, limpiar el área afectada y tomar nuevas muestras.

La metodología podría ser la siguiente:

Muestreo microbiológico cualitativo del aire con placas y cuantitativo con el método de impactación de aire en placas de agar mediante un recolector de superficies y usando placas de contacto o hisopado para superficies, ropa y dedos enguantados, previa determinación de los puntos críticos de las áreas. Este muestreo deberá ser por un tiempo determinado, por ejemplo un periodo de 5 días seguidos, en los puntos críticos determinados, incubando las muestras. Se obtendrá la repetición sistemática de muestreo y cultivo de los puntos críticos que dará cuenta de la no contaminación de las áreas limpias. Si los resultados tienen desviaciones fuera de lo recomendado para trabajar en las áreas, se deberá corregir los procesos de limpieza y desinfección y repetir el programa hasta obtener resultados conformes a los estándares fijados como apropiados para el trabajo en las áreas. Este programa, deberá incluir un muestreo testigo (1 día), con una frecuencia mensual para establecer si existen desvíos en la validación microbiológica de las etapas de limpieza y desinfección de las áreas de producción y el personal.

La aplicación del programa, deberá ser antes del inicio de los procedimientos de preparación, una vez iniciados y readecuados de acuerdo a los resultados de reproducibilidad de los muestreos testigos. Este programa completo, se deberá repetir, a lo menos cada seis meses para asegurar que no existen desvíos en los procesos de limpieza y desinfección, que nos produzcan no conformidades, independiente del muestreo testigo.

Controles microbiológicos del GB

El control microbiológico de los Gabinetes de Bioseguridad se realiza mediante placas de exposición y el medio de cultivo utilizado es agar tripticosa soja (TSA) estéril. El funcionamiento de cada Gabinete se controlará durante la jornada de trabajo en el momento de "condiciones más desfavorables" lo cual puede ser una jornada de mucho trabajo o al final de la jornada diaria.

BIBLIOGRAFIA:

[1] Norma de Elaboración de Nutriciones Parenterales (Norma Técnica N° 206, aprobada mediante el D. Exento N° 39 de 02.07.2019).

ANEXO VI: PRUEBA DE LLENADO DE MEDIOS.

VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PREPARACIÓN Y COMPETENCIA DEL OPERADOR

La validación del proceso aséptico se puede realizar por el procedimiento de "llenado con medios de cultivo" (media fill), el mismo consiste en realizar una simulación de un procedimiento aséptico a través del uso de medios de cultivo procesados de una manera similar al procesamiento de los preparados y empleando el mismo sistema de envase/cierre.

De esta manera también se puede evaluar la Competencia en Manipulación Aséptica del Personal. Este procedimiento debe repetirse periódicamente, según lo disponga la normativa y cada vez que ingrese un nuevo operador o se modifique un proceso.

Se debe considerar lo siguiente:

- a. El procedimiento de llenado con medios de cultivo.
- b. La selección del medio de cultivo.
- c. El tiempo y la temperatura de incubación de la bolsa llenada con medio de cultivo.
- d. La inspección de las unidades llenadas.
- e. La documentación requerida, la interpretación de resultados y las posibles medidas correctivas requeridas.

Las pruebas de llenado con medios deben representar las condiciones más exigentes, difíciles o desfavorables con las que el personal puede encontrarse durante la elaboración.

Se puede emplear un medio multifuncional enriquecido como por ej.: "medio líquido de caseína de Soja", que se ha controlado para la promoción de crecimiento con una batería de micro-organismos indicadores a un nivel por debajo de 100 ufc/unidad.

Selección del medio de cultivo: Se debe utilizar un medio de cultivo que permita el desarrollo de bacterias y hongos como por ejemplo: Caldo Digerido de Caseína-Soja (Caldo tripteína soja). Este medio debe ser capaz de promover la colonización exponencial de las bacterias que el personal de preparación magistral y el entorno suelen transmitir a los preparados.

Tiempo y temperatura de incubación de la bolsa llenada con medio de cultivo: las bolsas con el medio de cultivo deben incubarse a una temperatura de 25° a 35° C, durante 14 días.

Inspección de las unidades llenadas: Después del período de incubación, se deben inspeccionar los envases conteniendo el medio, para detectar si hubo crecimiento, si el medio desarrolla una turbidez visible dentro de los 14 días, significa que no ha pasado la prueba. Los microorganismos aislados durante el llenado de medios, se deben identificar por género y cuando sea posible por especie, con el objeto de investigar las fuentes de contaminación.

Se sugiere realizar tres operaciones de llenado con medios de cultivo durante la validación inicial del proceso de llenado aséptico y revalidar con una frecuencia mínima de 1 llenado anual sin contaminación.

De acuerdo a la USP capítulo 797, los Preparados Citotóxicos presentan un nivel de riesgo medio en el entorno de preparaciones magistrales estériles. Esta prueba, u otra equivalente, se deben realizar al menos anualmente en condiciones que simulen las situaciones más difíciles o extremas que se encuentran durante la elaboración. Una vez iniciada, esta prueba debe completarse sin interrupciones.

Ejemplo de procedimiento de prueba: Dentro de un entorno de calidad de aire ISO Clase 5, transferir asépticamente por gravedad seis alícuotas de 100 mL de Medio Digerido de Caseína y Soja estéril a través de tabuladoras separadas, a sendos recipientes estériles evacuados. A continuación, distribuir los seis recipientes en tres pares y usar una combinación estéril de jeringa de 10 mL y aguja de calibre 18 para intercambiar dos alícuotas de 5mL de medio, de un recipiente al otro del par. Por ejemplo, después agregar una alícuota de 5 mL del primer recipiente al segundo recipiente del par, agitar este último durante 10 segundos, tomar una alícuota de 5 mL y volver a colocarla en el primer recipiente del par. Luego, agitar el primer recipiente durante 10 segundos y transferir la siguiente alícuota de 5 mL de vuelta al segundo recipiente del par. Después de los dos intercambios de alícuotas de 5 mL en cada par de recipientes, inyectar asépticamente una alícuota de 5 mL de medio de cada recipiente en un vial de 10 mL, transparente, vacío, sellado y estéril, usando una jeringa de 10 mL y una aguja con ventero estériles. Fijar asépticamente sellos adhesivos estériles a los tapones de goma de los tres viales llenados y luego incubar los viales entre 20° y 25° C o entre 30° y 35° C por un mínimo de 14 días. Si se usan dos temperaturas para la incubación de las muestras de llenado de medios, entonces tales envases llenos deberán incubarse durante al menos 7 días a cada temperatura. Inspeccionar los viales durante 14 días para detectar cualquier crecimiento microbiano.

Otro ejemplo es la utilización de llenado de medios listos para su uso a los que se transfiere la alícuota de 5 ml de la preparación definida

Garantía de Calidad: Los procedimientos para garantizar la calidad de los preparados además de otros, incluyen una prueba de llenado de medios más exigente, que debe realizarse como mínimo en forma anual o con mayor frecuencia. La frecuencia estará dada por las no conformidades de las pruebas de validación microbiológica.

BIBLIOGRAFIA:

[1] Norma de Elaboración de Nutriciones Parenterales (Norma Técnica N° 206, aprobada mediante el D. Exento N° 39 de 02.07.2019).

BORRADOR

ANEXO VII: N° Puntos de Muestreo relacionados con área de contaminación controlada
 Fuente: ISO 14644-1:2015

Área de contaminación controlada (m ²) menos que o igual que	Número mínimo de puntos de muestreo a ser controlados (N _L)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26
1.000	27
>1.000	Ver Fórmula A.1
Nota 1: Si el área considerada cae entre dos valores en la tabla, se debe seleccionar el mayor de ambos valores. Nota 2: En el caso del flujo de aire unidireccional, el área puede considerarse como la sección transversal del aire en movimiento perpendicular a la dirección del flujo de aire. En todos los demás casos, el área puede considerarse como el área del plano horizontal de la sala contaminación controlada.	
Formula: $N_L = 27 \times [A/1000]$ Dónde: N _L = número mínimo de puntos de muestreo A = corresponde al área de la sala contaminación controlada en m ²	