



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

DIRECCION GENERAL DE CARTERA  
BÁSICA DE SERVICIOS DEL SNS Y  
FARMACIA

SUBDIRECCION GENERAL DE CALIDAD DE  
MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

# Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria



## Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria.

### Grupo de trabajo

#### Coordinación:

M<sup>a</sup> Elena Casaus Lara  
Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia  
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

#### Grupo de expertos:

M<sup>a</sup> Luisa Tarno Fernández  
Departamento de Inspección y Control de Medicamentos  
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Ana M<sup>a</sup> Martín de Rosales Cabrera  
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Pedro García Salom  
Hospital Vega Baja – Orihuela. Alicante  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

### Colaboradores de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Carmen López Cabezas  
Hospital Clínic, Barcelona  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Carmela Dávila Pousa  
Complejo Hospitalario de Pontevedra  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

M<sup>a</sup> Nieves Vila Clérigues  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

José María Alonso Herreros  
Hospital Reina Sofía, Murcia  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

M<sup>a</sup> Sagrario Pernía López  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



## INDICE

Prólogo .....	3
Introducción .....	5
Disposiciones generales .....	7
Definiciones .....	9
<b>Capítulos</b>	
1. Personal .....	12
2. Instalaciones y equipos .....	14
3. Documentación .....	18
4. Preparación .....	26
5. Sistemas automatizados .....	29
6. Control de calidad .....	30
7. Actividades subcontratadas .....	32
8. Problemas de calidad y retirada de productos .....	33
9. Auditorías internas .....	34
<b>Anexos</b>	
Anexo 1. Matriz de riesgo para preparaciones estériles .....	36
Anexo 2. Recomendaciones específicas para preparaciones estériles .....	39
Anexo 3. Matriz de riesgos para preparaciones no estériles .....	51
Anexo 4. Recomendaciones específicas para preparaciones no estériles .....	54
Anexo 5. Recomendaciones específicas para la formación del personal .....	61
Anexo 6. Recomendaciones específicas para preparaciones estériles en las unidades de enfermería .....	63
Referencias .....	67



## **PRÓLOGO**

Los medicamentos fabricados industrialmente están predestinados a ser usados en poblaciones aproximadamente homogéneas y son el resultado de un cuidadoso proceso en el que se analizan las necesidades de los pacientes en función de sus características anatómicas y de la fisiopatología de los procesos que constituyen la indicación de aquellos. La estandarización en los procesos productivos permite homogeneidad en las formas de dosificación y fiabilidad en los resultados derivados de su utilización.

Tales atributos (homogeneidad, constancia de parámetros y reproducibilidad) son las claves de garantía de calidad de los medicamentos fabricados industrialmente. A ello cabe añadir que la producción industrial es infinitamente más eficiente que la preparación artesanal de los medicamentos. De aquí el notable éxito de la fabricación de medicamentos a escala industrial y la aceptación global de los mismos.

No obstante, el amplio número de medicamentos existentes y la diversidad en sus formas de dosificación no cubren en su totalidad las necesidades de los pacientes, aún en los casos en que éstos son tributarios de los mismos por padecer enfermedades que responden favorablemente a la intervención farmacológica. Pequeños grupos de pacientes necesitan formas de dosificación inexistentes en el mercado farmacéutico, pero que pueden prepararse con cierta facilidad a partir de medicamentos fabricados industrialmente disponibles en el mercado. Satisfacer estas necesidades terapéuticas conlleva manipular medicamentos preexistentes, fraccionándolos en numerosos casos y, en suma, adaptándolos a las necesidades del paciente individual. Este proceso de personalización de medicamentos exige personal capacitado e instalaciones adecuadas y es práctica habitual en numerosos hospitales de todo el mundo.

El legislador español ha sido sensible a esta situación y ha entendido que era necesario iniciar procedimientos normativos para otorgar fundamento legal a tales prácticas. El artículo 7 del Real Decreto Ley 16/2012, de 20 de abril, constituye la primera iniciativa a nivel legislativo para reconocer y amparar estas prácticas y conformar un marco legal de garantía de las mismas, que beneficie tanto a los pacientes como a los profesionales que desarrollan estas prácticas.

La presente Guía es la primera versión elaborada en España para dotar a los servicios farmacéuticos hospitalarios de un conjunto de directrices de obligada observación a la hora de manipular y fraccionar medicamentos fabricados industrialmente para que sean utilizados por los pacientes atendidos en el entorno hospitalario o a los que se dispense medicación en los servicios farmacéuticos propios de la institución. Esta personalización de los tratamientos farmacológicos, de larga tradición en España, dispone a partir de estos momentos de una Guía en la que se recogen los criterios y directrices a observar a efectos de que en cada uno de los pasos del proceso se extremen las garantías para el paciente, a la vez que se aportan un marco de orientación metodológica a profesionales e instituciones.

Esta Guía es el resultado del trabajo en común de expertos de reconocido prestigio y de profesionales de la función pública que prestan servicio en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y en la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. En estos trabajos se han seguido las directrices aprobadas y recomendadas por instituciones supranacionales (Consejo de Europa y PIC/S). En las sesiones de trabajo ha habido discusiones intensas cuyo calado revela la complejidad y dificultad del proceso de elaboración, así como la dificultad de alcanzar consenso en algunos aspectos puntuales sobre los que la Ciencia todavía no se ha pronunciado. Si bien estos aspectos son escasos, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia es consciente de ellos, y, como impulsora de la Guía, velará porque las futuras ediciones de la misma avancen en el consenso de estos aspectos.



Como reza el Real Decreto Ley 16/2012, el objetivo del Centro Directivo es poner a disposición de las instituciones de Gobierno responsables de la asistencia sanitaria un cuerpo documental que sirva de base para la acreditación de los servicios de farmacia hospitalarios con carácter previo a la realización de procesos de manipulación, fraccionamiento y personalización de medicamentos fabricados industrialmente para ser dispensados a pacientes de hospital. La Guía no posee carácter obligatorio pues, si así lo hubiese decidido el legislador, se habría recogido en el texto legal en la forma apropiada. Dada la velocidad en el cambio del conocimiento científico, el legislador ha considerado más oportuno atribuir la competencia de su confección y actualización a un centro directivo de la Administración Central del Estado, de modo que este proceso pueda llevarse a efecto con mayor agilidad que si se siguiera un trámite normativo de nivel reglamentario. La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia en aplicación del mandato legal, ha auspiciado la conjunción de los expertos de farmacia hospitalaria, nominados por la SEFH, y por el personal de la AEMPS cuya experiencia en guías de buena práctica es bien conocida. La coordinación y redacción de la Guía, así como la tramitación de la herramienta administrativa de adopción, han corrido a cargo de la Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios.

La adopción y publicación de la presente Guía no son el final de un proceso, sino el inicio de una actividad de seguimiento y monitorización de estos procesos en el ámbito hospitalario. El centro directivo responsable velará para recoger datos sobre la aplicación de las directrices contenidas en la Guía, contrastarlos con el avance científico y, con la periodicidad conveniente, proceder a su actualización.

El objetivo indeclinable de la Guía es contribuir a la eficiencia en el uso de los medicamentos manejados en el hospital. Uso racional y eficiencia están estrechamente entrelazados y producen beneficios terapéuticos para los pacientes, economías para el sistema sanitario y, no menos importante, evitan que cantidades importantes de medicamentos deterioren el medio ambiente. Estos beneficios se obtendrán gracias al concurso de profesionales involucrados en el buen hacer y de la promulgación y difusión de guías de general aceptación.

***Carlos Lens***  
***Subdirector General de Calidad de***  
***Medicamentos y Productos Sanitarios.***



## **INTRODUCCIÓN.**

La puesta en el mercado de un medicamento requiere una autorización de comercialización previa emitida por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios o emitida de conformidad con lo dispuesto en las normas europeas que establecen los procedimientos comunitarios para la autorización de los medicamentos y que regula la Agencia Europea de Medicamentos<sup>1</sup>. Además, el fabricante del medicamento debe contar con una autorización de fabricación previa emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y cumplir los principios y directrices de calidad que las normas de correcta fabricación de medicamentos establecen en el marco comunitario<sup>2</sup>.

El doble sistema de autorización garantiza, por un lado que los medicamentos han sido evaluados por una autoridad competente y por el otro que se han fabricado o han sido importados por fabricantes autorizados cuyas actividades están sometidas a inspecciones periódicas por las autoridades competentes. De este modo, se garantiza que los medicamentos de uso humano elaborados industrialmente cumplen las garantías legalmente exigibles: alcanzar los requisitos de calidad establecidos, ser seguros, no produciendo en condiciones normales de utilización efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura, ser eficaces en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrecen, estar correctamente identificados y suministrar la información precisa, en formato accesible y de forma comprensible por el paciente, para su correcta utilización<sup>3</sup>.

No obstante, las presentaciones disponibles de estos medicamentos no siempre se encuentran listas para administrar o en el modo requerido para cubrir las necesidades especiales de los pacientes. En consecuencia, se debe recurrir a la preparación de medicamentos, adaptados a la situación clínica del paciente y en tal forma que puedan ser administrados en las dosis precisas y durante un periodo de tiempo determinado según los requerimientos individuales.

En Europa, esta actividad no está armonizada y entra en el ámbito de competencia nacional. De acuerdo con la normativa legal vigente en España en el marco del uso racional del medicamento<sup>4</sup> la responsabilidad técnica de la preparación de medicamentos en los hospitales recae sobre los servicios de farmacia, los cuales deben encontrarse bajo la titularidad y responsabilidad de un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria<sup>5</sup>.

En enero de 2011 los representantes de los Estados parte en el Convenio sobre la elaboración de una Farmacopea Europea del Consejo de Europa adoptan la Resolución CM/ResAP (2011)<sup>6</sup>, la cual recomienda la elaboración de unas directrices prácticas sobre preparación de medicamentos con el fin de evitar diferencias de calidad y seguridad entre las preparaciones de medicamentos y los medicamentos fabricados a escala industrial.

En 2012 se adapta nuestra normativa<sup>7</sup> a la citada resolución y se establece que las comunidades autónomas podrán acreditar a los servicios de farmacia hospitalaria de su territorio para que en los mismos se puedan llevar a cabo las diversas operaciones que comprende la preparación de medicamentos, y que esta acreditación se efectuará de modo que se garantice el cumplimiento de las guías técnicas de buena práctica aplicables al caso por los servicios de farmacia hospitalaria donde se vayan a efectuar las operaciones señaladas.

Por todo ello se ha elaborado la presente Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos dando así respuesta a la necesidad de establecer unos requisitos que garanticen la calidad de los medicamentos preparados en los hospitales y la seguridad de los pacientes.

La Guía ha sido elaborada recabando al efecto la colaboración de expertos de reconocido prestigio de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y de la Sociedad



Española de Farmacia Hospitalaria, bajo la tutela de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, teniendo en cuenta las directrices recogidas en la Resolución CM/ResAP(2011)1 del Consejo de Europa y completándolas de acuerdo con estándares de calidad internacionalmente reconocidos, en especial, la Guía de la Convención de Inspección Farmacéutica y el Programa de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S) *Guide to good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments*.

En su estructura, la Guía contiene una serie de capítulos que comprenden las materias generales de las buenas prácticas de preparación de medicamentos seguidos de seis anexos que detallan de forma específica determinadas áreas de actividad. Además se incorpora un glosario general de términos.

La Guía tiene carácter de recomendación y debe ser interpretada y aplicada por los profesionales de los servicios de farmacia responsables de la preparación de los medicamentos sin perder de vista que la información que contiene está en constante evolución como consecuencia de la investigación y de los avances tecnológicos. Por ello la Guía debe estar en continua revisión y, en caso necesario, someterse a sucesivas ediciones para actualizarla.

La Guía pretende ser una herramienta para que las autoridades competentes de las comunidades autónomas puedan acreditar a los servicios de farmacia de los hospitales que así lo deseen demostrando, de este modo, que la preparación de medicamentos se realiza de conformidad con los principios y directrices de las buenas prácticas.

---

<sup>1</sup> Art. 9 Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

<sup>2</sup> Arts. 63 y 64.2 Ley 29/2006 y Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación

<sup>3</sup> Art. 10.1 Ley 29/2006, de 26 de julio.

<sup>4</sup> Art. 82.2 Ley 29/2006, de 26 de julio.

<sup>5</sup> Art. 83.1 Ley 29/2006, de 26 de julio

<sup>6</sup> *Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients (adopted by the Committee of Ministers on 19 January 2011 at the 1103rd meeting of the Ministers' Deputies)*

<sup>7</sup> Art. 7 sobre manipulación y adecuación de medicamentos del Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones



## DISPOSICIONES GENERALES.

### 1. Objetivo.

El objetivo de la presente Guía es establecer los principios y directrices de las buenas prácticas de preparación de medicamentos en los hospitales.

### 2. Ámbito de aplicación.

La presente Guía se aplica a las preparaciones de medicamentos, es decir, a los medicamentos que son preparados en los hospitales por los servicios de farmacia o bajo su responsabilidad para adaptarlos y que estén listos para su administración y/o adecuarlos a las necesidades especiales de los pacientes. Las disposiciones se aplican tanto a las preparaciones extemporáneas como las que no están destinadas a una dispensación inmediata.

La preparación de medicamentos incluye diversas operaciones tales como la personalización de dosis, fraccionamiento, la reconstitución para obtener medicamentos listos para su administración y otras operaciones de manipulación y transformación. La elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales se rige, además, por lo dispuesto en el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

### 3. Principios generales.

Las buenas prácticas de preparación de medicamentos son la parte de la garantía de calidad que asegura que la preparación de los medicamentos en los hospitales se realiza de acuerdo con unas normas de calidad apropiadas con el fin último de proteger al paciente.

El servicio de farmacia del hospital es el responsable técnico de la preparación de medicamentos por lo que debe adoptar las medidas necesarias con el objeto de garantizar que las preparaciones son adecuadas para el uso al que están destinadas y que no suponen ningún riesgo para el paciente.

Alcanzar este objetivo de calidad es responsabilidad última de la dirección del hospital quien debe asegurar que el servicio de farmacia cuenta con un sistema de calidad eficaz proporcionándole los recursos materiales y personales necesarios para ello.

El farmacéutico responsable de los servicios de farmacia debe aprobar y revisar los procedimientos relativos a la preparación de medicamentos en el hospital así como adoptar las medidas necesarias para garantizar que las personas designadas para llevar a cabo tales operaciones están debidamente cualificadas.

Para conseguir este objetivo de calidad el sistema de calidad del servicio de farmacia debe estar diseñado de forma lógica y correctamente implantado y ha de incorporar las buenas prácticas de preparación de medicamentos.

Los profesionales sanitarios (el médico prescriptor y el farmacéutico responsable de la preparación) han de asumir, de forma conjunta, a través de las comisiones y/o comités multidisciplinares la responsabilidad a la hora de decidir la conveniencia de preparar un medicamento.



La preparación de medicamentos debe aplicar los principios de gestión de riesgos para la calidad (en inglés *Quality Risk Management*, QRM) y la calidad por diseño (en inglés *Quality by Design*, QbD)

La gestión de riesgos para la calidad es un proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos para la calidad de una preparación de un medicamento a lo largo de su ciclo de vida. Antes de preparar un medicamento el servicio de farmacia del hospital debe realizar una evaluación de los riesgos asociados a la preparación con el fin de determinar el nivel de garantía de calidad del sistema que se debe aplicar. Esta evaluación debe quedar documentada. En los anexos de la Guía se incluyen dos modelos de decisión (matrices) para la evaluación de los riesgos: uno para las preparaciones estériles y otro para las no estériles.

La calidad por diseño es una sistematización en el proceso de preparación basado en el conocimiento del producto de partida, de las necesidades del paciente y del proceso en sí que permite establecer unos objetivos del control del proceso que garanticen la calidad, eficacia y seguridad del producto.



## DEFINICIONES.

A los efectos de lo recogido en la presente Guía se entiende por:

**Buenas prácticas de preparación de medicamentos:** parte de la garantía de calidad que asegura que la preparación de los medicamentos en los hospitales se realiza de acuerdo con unas normas de calidad apropiadas.

**Calidad por diseño:** sistematización en el proceso de preparación de un medicamento que se basa en un profundo conocimiento del producto de partida, de las necesidades del paciente y del proceso de preparación (en inglés *Quality by design*, QbD).

**Certificados de análisis:** documento que proporciona un resumen de los resultados de los análisis de muestras de productos o materiales junto con la evaluación del cumplimiento de una determinada especificación.

**Esclusa:** espacio cerrado con dos o más puertas, interpuesto entre dos o más salas de distinto nivel de limpieza, con el fin de controlar la circulación de aire entre ellas cuando se accede a las mismas. Las esclusas se diseñan para su uso por personas o por objetos.

**Especificaciones:** documento que describe de forma detallada los requisitos que tienen que cumplir los productos o materiales utilizados u obtenidos durante la preparación. Sirven como base de la evaluación de la calidad.

**Expediente de información de producto:** conjunto de documentos que proporcionan la información relativa a una preparación normalizada para stock o en el caso de preparaciones extemporáneas que se preparan con cierta frecuencia. Este expediente debe incluir el valor añadido de la preparación, los requisitos de calidad, la evaluación de riesgo, la documentación relativa al material de partida y material de acondicionamiento, la instrucción de preparación (que ha de incluir los controles de calidad y la validación del método), los registros, las indicaciones e instrucciones de uso del producto (incluida información para el paciente y para el profesional sanitario) y la base bibliográfica.

**Farmacéutico responsable:** el farmacéutico titular del servicio de farmacia del hospital.

**Fórmula magistral:** el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario.

**Fraccionamiento:** división de un medicamento en partes o fracciones adecuadas a las dosis individualizadas y a las necesidades específicas de un paciente (p. ej., fraccionamiento de comprimidos o de viales).

**Gestión de riesgos para la calidad (en inglés *Quality Risk Management*, QRM):** proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos para la calidad de una preparación de un medicamento a lo largo de su ciclo de vida.

**Guía de preparación de medicamentos:** documento elaborado por el servicio de farmacia del hospital que recoge todas las preparaciones de medicamentos con el nivel de riesgo asociado.

**Instrucción de preparación:** documento aprobado por el servicio de farmacia que describe los pasos necesarios para la preparación de un medicamento.



**Lote:** cantidad definida de medicamento preparado en un proceso o serie de procesos determinados, bajo condiciones constantes y cuya calidad esencial es su homogeneidad. La definición de lote aplicada a las preparaciones en los servicios de farmacia hace referencia a un número determinado de preparaciones normalizadas o serie de preparaciones, para responder a las necesidades futuras de los pacientes.

**Manual de calidad:** documento que describe el sistema de gestión de calidad del servicio de farmacia del hospital.

**Material de partida:** cualquier sustancia o materia utilizada en la preparación de un medicamento, con exclusión de los materiales de acondicionamiento. A los efectos de esta Guía no sólo son materiales de partida las materias primas sino también los medicamentos comercializados que se empleen. Las materias primas son las sustancias (activas o inactivas) empleada en la preparación de un medicamento, ya permanezcan inalteradas, se modifiquen o desaparezcan en el transcurso del proceso.

**Material de acondicionamiento:** cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los embalajes utilizados para el transporte o envío. El material de acondicionamiento se clasifica en primario (está en contacto directo con la forma farmacéutica, p. ej. el blíster de los comprimidos) o secundario (no está en contacto directo con la forma farmacéutica, p.ej. etiqueta).

**Personalización de dosis:** adecuación o ajuste de la dosis de un medicamento a las necesidades específicas de un paciente.

**Plazo de validez:** periodo durante el cual la preparación puede ser administrada o utilizada en un paciente. En la etiqueta de las preparaciones puede consignarse la fecha máxima de utilización calculada a partir del plazo de validez.

**Preparación (como acción):** toda operación que permite adecuar un medicamento a las necesidades específicas de un paciente y/o adaptarlo para su administración o utilización. Por ejemplo, personalizar las dosis o reconstituir un medicamento para que esté listo para su administración. También se incluyen las operaciones asociadas a estas actividades, como la adquisición de los materiales de partida, los controles de calidad, la aprobación de la preparación final y su almacenamiento.

**Preparación (como efecto):** es el medicamento dispuesto según dosis y presentación adecuadas a las necesidades específicas de un paciente. Una preparación es extemporánea cuando se realiza de forma individualizada y se suministra tras su preparación. Una preparación es para stock cuando se prepara con antelación a su suministro y se almacena. Una preparación está lista para administrar cuando se encuentra en su forma final y solo debe aplicarse directamente al paciente. Por ejemplo, las jeringas precargadas o las bolsas listas para la infusión.

**Procedimiento:** conjunto de operaciones que deben realizarse, precauciones que han de tomarse y medidas que deben aplicarse, relacionadas directa o indirectamente con la preparación de un medicamento.

**Producto intermedio:** producto obtenido durante la preparación de un medicamento, antes de su acondicionamiento.

**Producto terminado:** producto obtenido al final de la preparación de un medicamento, incluido el acondicionamiento.



**Reacondicionamiento:** envasado y etiquetado a que se somete una preparación cuyo material de partida ha sido un medicamento comercializado que ha sido extraído de su acondicionamiento original.

**Reconstitución:** operación que permite que un medicamento esté listo para administrar y que se realiza de conformidad con las instrucciones proporcionadas en la ficha técnica o en el prospecto o, en su defecto, en un procedimiento normalizado aprobado previamente por el servicio de farmacia.

**Registro:** recopilación manual o informática de todos los datos relativos a la preparación de un medicamento para demostrar el cumplimiento con las instrucciones o procedimientos.

**Riesgo:** combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño.

**Sala blanca (o sala limpia):** sala cuyo ambiente está controlado de forma determinada respecto a la contaminación microbiológica y por partículas. Se utiliza de forma que queda reducida la introducción, producción y retención de contaminantes en dicha zona.

**Validación del proceso:** verificación documental de que el proceso realizado en los parámetros establecidos, puede ofrecer resultados eficaces y reproducibles para preparar un medicamento que cumpla sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

**Zona confinada:** espacio dedicado exclusivamente a la preparación de medicamentos especiales, equipado con un sistema de aire y filtración tal que impide la contaminación del medio ambiente externo por agentes procedentes del interior de la zona.

**Zona de preparación:** espacio dedicado exclusivamente a la preparación de medicamentos, ubicado en el área de preparación del servicio de farmacia o en una unidad de enfermería en planta.



## **1 PERSONAL.**

### **1.1 Principios.**

El establecimiento y mantenimiento del sistema de garantía de calidad y la correcta preparación de los medicamentos depende de las personas. Por ello, debe haber personal suficiente y cualificado para realizar las funciones que correspondan.

En virtud de su formación, el farmacéutico es el profesional sanitario mejor cualificado para la preparación de medicamentos. El servicio de farmacia del hospital debe estar bajo la titularidad y responsabilidad de un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria. Es además el responsable técnico de la preparación de medicamentos en el hospital y de la formación del personal sanitario implicado en esta actividad.

### **1.2 Requisitos generales.**

1. Los servicios de farmacia de hospital deben disponer de los recursos necesarios para cumplir los siguientes requisitos generales.
2. Se debe designar un farmacéutico responsable que garantice que el personal sanitario a nivel hospitalario involucrado en la preparación de medicamentos está cualificado para ello y que conoce los principios de las buenas prácticas de preparación de medicamentos.
3. Se debe disponer a nivel hospitalario de personal cualificado y entrenado para la preparación de medicamentos. El nivel de cualificación depende de las funciones y requisitos de las actividades que vaya a llevar a cabo. El farmacéutico responsable debe definir este nivel de cualificación.
4. Debe haber personal suficiente para que la preparación de medicamentos esté bajo control.
5. Algunas tareas pueden delegarse en otras personas siempre que tengan la debida competencia. Se debe nombrar un sustituto para los casos de ausencia del farmacéutico responsable.
6. Se debe disponer de un organigrama.
7. Las obligaciones y responsabilidades de todo el personal, incluyendo las de los suplentes, debe estar recogida en una descripción de tareas o de funciones que debe definir el farmacéutico responsable.

### **1.3 Formación e higiene.**

1. El farmacéutico responsable debe garantizar que se imparte la formación inicial y continuada necesaria para el personal involucrado directamente en la preparación de medicamentos y la de cualquier otro personal cuyas actividades puedan afectar a la calidad de las preparaciones (por ejemplo, personal de limpieza).
2. El farmacéutico responsable debe supervisar la formación y acreditar el nivel de competencia del personal que interviene en la preparación de los medicamentos. El anexo 5 establece recomendaciones específicas en cuanto a la formación del personal.



3. Se debe disponer de procedimientos sobre normas de higiene y vestimenta adecuada del personal. La vestimenta debe ser conforme a las actividades a desarrollar y el ámbito y lugar de preparación de los medicamentos. Los requisitos de higiene e indumentaria durante la preparación se establecerán en función del nivel de riesgo de la preparación.
4. El riesgo de contaminación de los productos por el personal se debe minimizar con métodos adecuados. Toda persona afectada por una enfermedad infecciosa o que presente heridas abiertas en la superficie corporal debe comunicarlo al responsable, el cual debe decidir si dicha persona está en condiciones de trabajar en el área de preparación y qué medidas protectoras específicas se han de adoptar para evitar la contaminación del producto. Si no es posible una protección adecuada, no se le permitirá trabajar en esa área.
5. Se ha de garantizar que no existe riesgo de contaminación ni para el personal ni para los productos. Está prohibido comer, beber o fumar en las áreas de preparación.



## 2 INSTALACIONES Y EQUIPOS.

### 2.1 Principios.

Las instalaciones y los equipos deben ser adecuados a las operaciones de preparación de medicamentos y no deben suponer un riesgo para su calidad.

### 2.2 Requisitos generales.

1. Para reducir el riesgo de contaminación (p. ej. contaminación cruzada, polvo, suciedad) el diseño de las instalaciones y equipos debe ser adecuado y permitir su fácil limpieza. Cuando se lleven a cabo operaciones de reparación o mantenimiento de los equipos debe realizarse la limpieza y desinfección posterior.
2. Se deben tomar medidas de precaución frente a la entrada de insectos y otros animales (control de plagas).
3. Las actividades de lavado y limpieza no deben ser una fuente de contaminación en sí mismas.
4. Las zonas de preparación, almacenamiento y control de calidad han de ser de acceso restringido a personal autorizado.
5. Las condiciones ambientales durante la preparación, el control de calidad y el almacenamiento deben estar definidas y controladas. Los resultados del control deben registrarse, evaluarse y conservarse. Cuando los resultados estén fuera de los límites establecidos deben adoptarse medidas correctoras.
6. Todas las zonas deben estar limpias, ordenadas y bien iluminadas.
7. Las áreas de distinto nivel de limpieza deben estar separadas por esclusas con el fin de controlar la circulación de aire entre ellas.
8. La preparación de medicamentos debe realizarse de forma centralizada en los servicios de farmacia del hospital. No obstante, algunas operaciones de preparación de medicamentos pueden llevarse a cabo en las unidades de enfermería en planta. Sobre la base de la evaluación de los riesgos se debe determinar y documentar aquellas preparaciones que deben realizarse en el servicio de farmacia y aquellas que pueden realizarse fuera de él. En todo caso sólo las preparaciones extemporáneas de bajo riesgo (p.ej., reconstitución de medicamentos, individualización de dosis) pueden realizarse fuera del servicio de farmacia (véanse los anexos 1 y 3).

### 2.3 Preparación de medicamentos dentro del servicio de farmacia.

#### Área de preparación.

1. El área de preparación de medicamentos ubicada en los servicios de farmacia tiene que estar diseñada, construida y mantenida de forma adecuada, garantizando que es apta para las actividades previstas.
2. La capacidad del área de preparación debe ser suficiente para permitir un flujo de trabajo lógico y una adecuada separación de las actividades en distintas zonas, de tal modo que se minimice el riesgo de confusión entre medicamentos o sus componentes,



se evite la contaminación cruzada y se disminuya el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase del proceso.

3. El acceso al área de preparación de medicamentos debe estar restringido al personal implicado en la preparación. Se deben cumplir los requerimientos de vestimenta e higiene para el acceso.
4. El área de preparación se divide en diferentes zonas. Las zonas de pesada y muestreo deben estar lo suficientemente separadas de las de preparación, de manera que se evite la contaminación cruzada. Si no es posible disponer de zonas dedicadas para realizar las actividades de control de calidad, estas pueden llevarse a cabo en la zona de preparación siempre que se adopten las medidas necesarias para evitar errores y contaminaciones.
5. La zona de preparación de estériles debe estar separada del resto. Esta zona debe ser una sala blanca, mantener un nivel de limpieza adecuado y estar dotada de aire filtrado a través de filtros de eficacia apropiada. El acceso a esta zona debe realizarse a través de esclusas. Para más detalle, véase el anexo 2.
6. Las preparaciones que por sus especiales características puedan entrañar un peligro para el personal y el medio ambiente (citotóxicos y biopeligrosos) deben realizarse en las unidades centralizadas del servicio de farmacia del hospital. Para este tipo de preparaciones se debe disponer de una zona confinada y exclusiva que asegure la manipulación segura y minimice los riesgos bajo cabinas de seguridad biológica. En todo caso para este tipo de productos se debe seguir lo establecido por la normativa legal vigente.

#### **Almacenamiento.**

7. Las zonas de almacenamiento deben tener la suficiente capacidad como para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos.
8. Los materiales de partida y de acondicionamiento se deben almacenar fuera de las áreas o salas donde están ubicadas las cabinas de flujo laminar de preparación de estériles. El acceso de estos materiales para cada preparación estéril se debe realizar a través de esclusas.
9. Se debe evitar la presencia de materiales que desprenden partículas (p. ej. papel, cartón, madera) dentro de la sala blanca. Los almacenes de cada zona deberán disponer de un stock limitado suficiente para cubrir la actividad de ese día, procediendo a la reposición controlada desde otros almacenes exteriores. Los medicamentos de partida se pueden almacenar de forma ordenada en armarios o cajoneras evitando su exposición.
10. Se ha de disponer de frigoríficos y congeladores para el almacenamiento de los materiales de partida que lo precisen manteniendo el stock adecuado para la actividad controlada y una reposición ordenada desde almacenes exteriores.
11. Los productos biopeligrosos y citotóxicos deben ubicarse en un almacén separado del resto de materiales de partida. En todo caso para este tipo de productos se debe seguir lo establecido por la normativa legal vigente.



12. Las materias primas pueden almacenarse dentro de la zona de preparación de no estériles de forma ordenada en sus envases dentro de armarios o cajoneras que eviten su exposición y la posible emisión de partículas al ambiente exterior.
13. En el caso de que existan materiales o productos en cuarentena, rechazados, retirados o devueltos debe disponerse de zonas separadas para su almacenamiento y estar claramente identificadas como tales.
14. Se han de especificar y monitorizar las condiciones de almacenamiento (temperatura, protección de la luz y humedad relativa si procede) necesarias para que los materiales o la calidad de las preparaciones no se vean afectadas negativamente. Los controles deben estar enfocados a procurar tales condiciones en todas las áreas de las zonas de almacenamiento. Dichas zonas se deben equipar con registros o dispositivos de control de temperatura de tal modo que toda situación fuera de especificaciones pueda evaluarse. En el caso de materiales de partida fotosensibles se debe asegurar que todas las unidades se mantienen protegidas de la luz hasta su utilización (almacenar dentro de los embalajes originales o con material fotoprotector).

#### **Zonas auxiliares.**

15. Las zonas de descanso deben estar separadas de las zonas de preparación de medicamentos.
16. Los aseos, vestuarios y lavabos deben ser de fácil acceso y adecuados al número de usuarios. Los aseos no deben estar en comunicación directa con las zonas de preparación o almacenamiento.

#### **Equipos.**

17. Los equipos deben estar diseñados, emplazados y mantenidos de forma adecuada a su uso previsto.
18. Los equipos deben estar diseñados de forma que puedan limpiarse a fondo de forma fácil. Se han de conservar en estado limpio y seco.
19. Los equipos de medición, pesada y control deben calibrarse y comprobarse su correcto funcionamiento y recalibrarse a intervalos definidos.
20. Las instrucciones de funcionamiento y de mantenimiento han de estar siempre disponibles junto al equipo.
21. Los equipos defectuosos deben retirarse, a ser posible, de las zonas de preparación y control de calidad, o, al menos, deben quedar rotulados claramente como defectuosos.

### **2.4 Preparación de medicamentos fuera del servicio de farmacia.**

1. La preparación extemporánea de medicamentos en las unidades de enfermería debe realizarse en zonas diferenciadas dedicadas. Su ubicación y mantenimiento debe asegurar que se reduce el riesgo de contaminación:
  - Han estar alejadas de corrientes de aire permanentes, zonas de obras, cocinas, almacén de comidas, zona de muestras biológicas, zonas de atención y de paso de pacientes.



- Debe asegurarse la limpieza y desinfección diaria, tanto de las superficies de trabajo como del suelo.
  - Debe evitarse la presencia de materiales que desprenden partículas en las superficies de preparación (p. ej., papel, cartón, madera, etc.).
  - Debe asegurarse la ausencia de material potencialmente contaminante en la superficie de preparación (p. ej., material contaminado de los pacientes o de desecho, productos caducados, etc.).
2. El material y los utensilios necesarios para la preparación de medicamentos debe estar almacenado en la zona de preparación de modo que solo se utilicen para tal fin. Debe asegurarse su limpieza y desinfección tras cada uso para evitar la contaminación cruzada con otras preparaciones (p. ej., cortadores de comprimidos, recipientes de reconstitución de líquidos orales).
  3. El material de preparación no debe estar en contacto con el paciente, se debe hacer siempre una transferencia final a un envase unitario de un solo uso para el paciente, por ejemplo, a un vaso de medicación oral.
  4. Los equipos de trasvase, jeringas y agujas estériles de un solo uso deben almacenarse en la zona de preparación de forma que se asegure su calidad óptima. Una vez utilizadas, las jeringas y agujas deben desecharse en los contenedores de seguridad apropiados para evitar contaminaciones o errores por la reutilización.



### 3 DOCUMENTACIÓN.

#### 3.1 Principios.

Una buena documentación en papel o en soporte electrónico constituye una parte fundamental para garantizar la calidad y la seguridad. Una documentación escrita de forma clara y fácilmente comprensible previene de los errores de la comunicación y permite la trazabilidad de las preparaciones.

#### 3.2 Requisitos generales.

1. El servicio de farmacia del hospital debe disponer de un manual de calidad que describa el sistema de gestión de calidad. El manual debe incluir la política de calidad y sus objetivos definiendo, de una manera clara, hacia dónde desea caminar el servicio de farmacia en el área de la calidad. El manual de calidad debe incluir todas las operaciones, responsabilidades y procedimientos relativos a la preparación de medicamentos en el hospital al igual que el resto de las actividades del servicio de farmacia.
2. Debe existir una guía de preparación de medicamentos en el hospital elaborada por el servicio de farmacia que contenga los procedimientos, instrucciones y los modelos de registros de todas las preparaciones de medicamentos identificadas, habiendo analizado y documentado el nivel de riesgo asociado a cada preparación. También debe contener los requisitos de calidad relativos a las instalaciones y equipos así como el nivel de cualificación del personal para la preparación.
3. El diseño del proceso de preparación se ha de validar antes de su implantación para garantizar que cada preparación cumplirá con las especificaciones del producto terminado y responderá a las necesidades del paciente y de los profesionales sanitarios implicados.
4. Las instrucciones de preparación tienen que estar aprobadas y firmadas por el farmacéutico responsable. Deben estar identificadas de forma única, actualizadas e incluir la fecha de entrada en vigor. Han de ser legibles y su redacción debe ser ordenada, sin ambigüedades, con un lenguaje de estilo imperativo de obligatoriedad.
5. Toda preparación debe estar correctamente identificada y etiquetada. El diseño y contenido de las etiquetas debe facilitar la adecuada comprensión y conocimiento de la preparación. Las instrucciones del etiquetado de la preparación deben garantizar la inequívoca identificación del paciente y de la preparación, proporcionando la información necesaria para su correcta administración y uso.
6. La documentación que se refiere a control de calidad debe incluir las especificaciones y las instrucciones relativas a los procedimientos de muestreo y de control, incluyendo los resultados de las pruebas.
7. Todos los documentos han de garantizar la trazabilidad del proceso de preparación de un medicamento. Los registros se deben conservar al menos un año tras la fecha máxima de utilización de la preparación.
8. Se debe implantar un mecanismo de control que permita comprobar que el personal que realiza las operaciones descritas en las instrucciones y procedimientos ha leído y comprendido las indicaciones.



9. Cualquier modificación realizada en un dato escrito debe firmarse y fecharse. La modificación no debe impedir la lectura del dato inicial. En su caso, habrá que indicar la causa de la modificación.
10. En el caso de las preparaciones para stock o en el caso de preparaciones extemporáneas que se preparan con cierta frecuencia se debe elaborar un expediente de información sobre el producto, cuyo contenido debe adaptarse al tipo de preparación.

### **3.3 Documentación relativa a los materiales de partida y acondicionamiento.**

1. Los medicamentos empleados como materiales de partida en las preparaciones deben disponer de una autorización de comercialización en España.
2. Las materias primas y el material de acondicionamiento utilizados en la preparación deberán cumplir con la correspondiente monografía en vigor de la Farmacopea Europea o, en su defecto, otra farmacopea de reconocido prestigio.
3. Los principios activos utilizados como materias primas deberán cumplir las directrices relativas a materias primas, recogidas en la parte II de la guía detallada de normas de correcta fabricación que establezca la Comisión Europea, así como los anexos de dicha guía que les sean aplicables, de conformidad con lo establecido por la normativa legal vigente.
4. En el caso de que los materiales de partida sean medicamentos, los registros de la recepción deben adecuarse al procedimiento de recepción y almacenamiento de medicamentos vigente en el servicio de farmacia y deben contener, al menos, la siguiente información:
  - Fecha de recepción.
  - Nombre del medicamento.
  - Código nacional.
  - Titular de la autorización de comercialización.
  - Número de lote.
  - Número de envases.
  - Condiciones especiales de conservación, si procede.
  - Fecha de caducidad.
  - Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutico responsable o por una persona designada por éste.
5. En el caso de las materias primas los registros deben contener, al menos, la siguiente información:
  - Fecha de recepción.
  - Nombre de la materia prima (D.O.E. o, en su defecto, D.C.I.)
  - Número de registro interno.
  - Proveedor.
  - Número de lote.
  - Número de referencia del control de calidad.
  - Número de envases.
  - Condiciones especiales de conservación, si procede.
  - Fecha de caducidad o, en su defecto, del próximo control analítico.



- Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutico responsable o por una persona designada por éste.
6. Las materias primas deben disponer del certificado de análisis aportado por el proveedor, confirmando que cumple las especificaciones correspondientes y firmado por el responsable de la unidad de calidad. El servicio de farmacia deberá comprobar que todas estas especificaciones han sido controladas por un fabricante del principio activo dentro de la Unión Europea y que son las que corresponden a la monografía en vigor de la Farmacopea Europea.
  7. Debe disponerse de procedimientos escritos sobre los ensayos para el control de calidad de los materiales de partida que describan los métodos y equipos que deben utilizarse.
  8. Los ensayos para el control de calidad sobre las materias primas deben quedar registrados. Estos registros deben contener, al menos, la siguiente información:
    - Número de control interno.
    - Nombre de la materia prima.
    - Número de lote.
    - Proveedor.
    - Cantidad.
    - Fecha de caducidad o de repetición del control analítico.
    - Ensayos realizados, métodos de análisis y resultados obtenidos.
    - Condiciones de conservación.
    - Precauciones de manipulación.
    - Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutico responsable o por una persona designada por éste.
  9. En el caso del material de acondicionamiento los registros deben contener, al menos, la siguiente información:
    - Número de registro interno.
    - Identificación del producto.
    - Proveedor.
    - Número de lote.
    - Fecha de recepción.
    - Cantidad y número de envases.
    - Fecha de caducidad, si procede.
    - Condiciones de conservación, si procede.
    - Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutico responsable o por una persona designada por éste

### **3.4 Documentación relativa a las preparaciones para stock.**

1. Las preparaciones para stock son las que se realizan con antelación a su administración y se almacenan hasta que se solicita su suministro.
2. Todas las preparaciones para stock deben realizarse en las unidades centralizadas de los servicios de farmacia en base a un método de preparación normalizado, validado por el farmacéutico responsable.



3. La eficacia y utilidad de estas preparaciones debe estar basadas en documentos de referencia como la ficha técnica del medicamento, monografías, procedimientos normalizados de preparación reconocidos en formularios oficiales y en fuentes primarias y secundarias de reconocido prestigio (publicaciones en revistas de impacto, libros de referencia, etc.).
4. El diseño y la estandarización de estas preparaciones permiten al farmacéutico responsable analizar y garantizar la calidad en el producto y en el procedimiento de preparación dentro de unos límites establecidos.
5. El farmacéutico responsable debe validar el diseño del proceso para verificar documentalmente que dicho proceso, realizado en los parámetros establecidos, puede ofrecer resultados eficaces y reproducibles para preparar un medicamento que cumpla sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados (ver capítulo 4, punto 4.5 sobre las validaciones de proceso).
6. Estas preparaciones deben disponer de unas instrucciones por escrito del proceso de preparación y del proceso de acondicionamiento. Las instrucciones de preparación deben incluir, al menos, la siguiente información:
  - Nombre del producto, dosis y forma farmacéutica.
  - Medicamentos y materias primas de partida necesarios en la preparación, los cuales deben aparecer según el orden en el que se vayan a utilizar.
  - Condiciones de preparación, condiciones de vestimenta y precauciones para la protección del personal y del producto cuando proceda.
  - Utensilios, instrumentos y materiales necesarios.
  - Descripción del procedimiento en orden cronológico.
  - Tamaño del lote definido.
  - Instrucciones detalladas de los controles en proceso con los límites de aceptación establecidos tras el proceso de validación y las precauciones necesarias para los productos intermedios.
  - Condiciones de acondicionamiento primario, etiquetado y almacenamiento.
7. Las instrucciones de acondicionamiento deben incluir, al menos, la siguiente información:
  - Materiales de acondicionamiento: descripción, especificaciones, tamaño y cantidad.
  - Instrucciones detalladas de las etapas de acondicionamiento.
8. La etiqueta de estas preparaciones debe incluir, al menos, la siguiente información:
  - Nombre del producto, dosis y forma farmacéutica.
  - Materiales de partida (medicamento de partida o materias primas de declaración obligatoria)
  - Presentación.
  - Vía de administración.
  - Tamaño del envase.
  - Condiciones especiales de conservación.
  - Precauciones especiales de empleo.
  - Lote de la preparación.
  - Fecha de preparación.
  - Fecha máxima de utilización.
  - Plazo de validez en uso.



- Servicio de farmacia.
  - Expediente de información de producto.
9. Se debe mantener un registro de cada lote de preparación que incluya, al menos, la siguiente información:
- Nombre del producto, dosis y forma farmacéutica.
  - Materiales de partida: nº de lote, fecha de caducidad y cantidades utilizadas en la preparación.
  - Registros de pesadas o medidas necesarios para la preparación.
  - Lote interno de la preparación.
  - Fecha de preparación.
  - Fecha máxima de utilización.
  - Personal que interviene en la preparación.
  - Controles de calidad realizados y resultados obtenidos.
  - Decisión de aprobar o rechazar el producto terminado y las iniciales del farmacéutico responsable.
  - Ubicación final de la preparación.
10. Con toda esta documentación se elaborará el expediente de información de producto. Este expediente debe incluir el valor añadido de la preparación, los requisitos de calidad, la evaluación de riesgo, la documentación relativa al material de partida y material de acondicionamiento, la instrucción de preparación (que ha de incluir los controles de calidad y la validación del método), los registros asociados, las indicaciones e instrucciones de uso del producto (incluida información para el paciente y para el profesional sanitario) y la base bibliográfica.

### **3.5 Documentación relativa a las preparaciones extemporáneas.**

1. Las preparaciones extemporáneas son las que se realizan de forma individualizada y se suministran tras su preparación.
2. Las preparaciones extemporáneas deben realizarse según unas instrucciones normalizadas, aprobadas previamente por el farmacéutico responsable.
3. El proceso de preparación debe estar basado en la información de la ficha técnica o prospecto del medicamento de partida o, en su defecto, en monografías o referencias reconocidas.
4. El correcto etiquetado de la preparación es responsabilidad del personal preparador y debe realizarse inmediatamente después de la preparación para evitar posibles confusiones.
5. De forma general se recomienda que todas las preparaciones extemporáneas se realicen de forma centralizada en el servicio de farmacia del hospital. No obstante, las preparaciones extemporáneas de bajo riesgo podrán elaborarse fuera del servicio de farmacia (véanse los anexos 1 y 3)
6. En el caso de preparaciones extemporáneas que se preparan con cierta frecuencia se debe elaborar un expediente de información sobre el producto, cuyo contenido debe adaptarse al tipo de preparación, al igual que se ha indicado en el apartado anterior para las preparaciones para stock.



### Preparaciones extemporáneas realizadas en los servicios de farmacia.

7. En el caso de estas preparaciones, las instrucciones de preparación deben incluir, al menos, la siguiente información:
  - Nombre, número de historia y ubicación del paciente.
  - Nombre del producto, dosis y forma farmacéutica.
  - Una descripción del procedimiento en orden cronológico.
  - Medicamentos y materias primas de partida necesarias en la preparación en el orden en el que se vayan a utilizar.
  - Volumen de reconstitución, dosis y volumen de dosificación individualizado.
  - Utensilios, instrumentos y materiales necesarios.
  - Rendimiento y tiempo de validez asignado a los medicamentos de partida utilizados y a los volúmenes o fracciones restantes también de los productos intermedios cuando proceda de acuerdo al nivel asignado en la matriz de riesgo.
  - Control de calidad del producto terminado (p. ej., limpidez de la mezcla, caracteres organolépticos visuales que no supongan una destrucción o compromiso de la calidad del producto final, etc.).
  - Una descripción del proceso de acondicionamiento.
  - Condiciones de almacenamiento y, cuando proceda, precauciones especiales (también para los productos intermedios y excedentes de los medicamentos de partida utilizados).
8. Las instrucciones de preparación servirán a su vez de hoja de registro por lo que deberán identificar al personal preparador. Los registros se deben conservar al menos un año tras la fecha máxima de utilización de la preparación.
9. La etiqueta de estas preparaciones debe incluir, al menos, la siguiente información:
  - Nombre, número de historia y ubicación del paciente.
  - Nombre de la preparación y forma farmacéutica.
  - Materiales de partida (medicamentos y materias primas de declaración obligatoria).
  - Dosis expresada como cantidad total del principio activo y/o concentración de la solución.
  - Vía de administración.
  - Modo de administración, velocidad y duración de la administración, cuando proceda.
  - Volumen final, cuando proceda.
  - Fecha y hora de preparación.
  - Fecha máxima de utilización.
  - Modo de conservación y precauciones de la manipulación.
10. La etiqueta de la preparación debe incluir siempre la etiqueta identificativa del paciente con el nombre, el número de historia y la ubicación del paciente.
11. Junto a la preparación debe proporcionarse la información para el paciente y, en su caso, para el profesional sanitario, que garantice la inequívoca identificación del medicamento, proporcionando la información necesaria para su correcta administración y uso. Su contenido debe facilitar la adecuada comprensión y conocimiento del medicamento y debe ser legible y clara, asegurando su comprensión por el paciente y reduciendo al mínimo los términos de naturaleza técnica.



12. La dispensación de cada preparación se hará dentro de los circuitos de distribución de medicamentos validados en el servicio de farmacia.
13. El material de acondicionamiento y el modo de transporte debe asegurar la integridad y calidad de la preparación hasta su administración.
14. En caso de que la urgencia del caso requiera la realización de una preparación extemporánea para un paciente para la cual no se dispone de la pertinente instrucción validada, el farmacéutico responsable deberá valorar la situación haciendo un balance del beneficio-riesgo de la preparación. En el caso de que proceda la realización de la preparación:
  - El diseño de las instrucciones de preparación deberá realizarse en base al conocimiento del medicamento, la experiencia del farmacéutico y personal preparador y de estándares conocidos según la forma farmacéutica y el nivel de riesgo del medicamento.
  - Se preparará una cantidad limitada para responder a la necesidad inicial del paciente (primeras 24-48 horas) asignando un periodo de validez conservador en base a estándares reconocidos indicados en las matrices de preparaciones estériles y no estériles hasta que la validación del procedimiento y las instrucciones de preparación puedan llevarse a cabo.
  - Las instrucciones temporales serán eliminadas y sustituidas por las normalizadas una vez que se haya validado el proceso.

El apartado 4.7 del capítulo de Preparaciones recoge recomendaciones específicas para las preparaciones urgentes.

#### **Preparaciones extemporáneas fuera del servicio de farmacia.**

15. La información necesaria para llevar a cabo la preparación debe estar disponible en las zonas de preparación de medicamentos de las unidades de enfermería en planta. Esta información podrá estar disponible en formato electrónico o en papel, en la guía de preparaciones del hospital y también podrá formar parte de las instrucciones asociadas en la prescripción médica.
16. El proceso debe realizarse conforme a unas instrucciones de preparación aprobadas previamente por el servicio de farmacia.
17. Las instrucciones de preparación han de describir los pasos de la preparación de acuerdo con lo establecido en la ficha técnica o prospecto, o en su defecto, las instrucciones diseñadas por el farmacéutico responsable. Las instrucciones incluirán la descripción del procedimiento y la información relativa a la dosis, concentración de principio activo, estabilidad de la preparación, condiciones de conservación y, según proceda, las medidas de protección durante la administración, velocidad de administración, diluyente de la reconstitución y dilución final.
18. Con el fin de evitar el riesgo de confusión, está prohibido manipular al mismo tiempo preparaciones diferentes para distintos pacientes. Esta norma estará incluida de forma general en todas las instrucciones de preparación.
19. Si el procedimiento requiere la realización de algún cálculo (p. ej. dosis, concentraciones, velocidades de administración, etc.) el resultado debe verificarlo una persona diferente. Esta verificación debe realizarse antes de iniciar la preparación y en



caso de duda o falta de información se debe consultar con el servicio de farmacia antes de llevar a cabo la preparación.

20. Es recomendable que las unidades de enfermería en planta dispongan de modelos de etiquetas ya impresas o proporcionadas por el aplicativo de prescripción electrónica. La información de las etiquetas debe ser la establecida en el punto 9 de este apartado. Además de esta etiqueta, la preparación debe incluir la etiqueta identificativa del paciente con el nombre, el número de historia y la ubicación del paciente.
21. Solo aquellas preparaciones para administración inmediata (p. ej., inyecciones en bolo, polvos para disolución, comprimidos, etc.) están exentas de ser etiquetadas conforme a lo establecido en el punto anterior. No obstante, se debe garantizar al menos la identificación del medicamento y del paciente.
22. El procedimiento de registro de la preparación y administración se llevará a cabo por el personal de enfermería responsable del paciente en mapas de enfermería en formato papel o electrónico siguiendo las normas del centro respecto a la preparación y administración de medicamentos.

### **3.6 Procedimientos generales y documentación adicional.**

1. Se debe disponer de procedimientos normalizados de trabajo relativos a:
  - Recepción, muestreo y aprobación de materiales de partida y de acondicionamiento.
  - Aprobación y rechazo de productos intermedios y productos terminados, incluida la liberación en casos de emergencia.
  - Retiradas de productos terminados.
  - Calibración y cualificación de los equipos (p.ej. autoclaves, los esterilizadores por calor seco, termómetros, balanzas, equipo para determinar el punto de fusión, etc.)
  - Limpieza, desinfección y mantenimiento de los equipos y de las instalaciones.
  - Funcionamiento de los equipos.
  - Validación de procesos.
  - Formación del personal
  - Procedimiento de la acciones a tomar en situaciones de desviaciones y de denuncias.
  - Auditorías internas.
2. La realización de estas actividades debe quedar registrada y custodiada en el servicio de farmacia en formato papel o electrónico.



## 4 PREPARACIÓN.

### 4.1 Principios.

Las operaciones de preparación de medicamentos deben realizarse conforme a las buenas prácticas establecidas en esta guía para garantizar la calidad de la preparación.

### 4.2 Requisitos generales.

1. Las preparaciones de medicamentos en el hospital pueden ser para stock o preparaciones extemporáneas individualizadas para un paciente.
2. Las preparaciones para stock deben realizarse en los servicios de farmacia en base a un método de preparación normalizado y validado por el farmacéutico responsable. Las preparaciones extemporáneas pueden prepararse en el servicio de farmacia o en las unidades de enfermería en planta; sobre la base de la evaluación de los riesgos se debe determinar y documentar aquellas preparaciones que deben realizarse en el servicio de farmacia y aquellas que pueden realizarse fuera de él.
3. Las actividades de preparación de medicamentos debe llevarse a cabo por personal formado y cualificado.
4. Todas las actividades de preparación deben realizarse con arreglo a instrucciones escritas y deben quedar registradas.
5. El farmacéutico responsable debe asegurar que la calidad de la preparación está integrada en el proceso de preparación y en el producto final siguiendo el principio de calidad por diseño.

### 4.3 Evaluación de los riesgos de una preparación.

1. La evaluación de todo riesgo para la calidad es un principio básico de la gestión de riesgos y ha de estar ligada en última instancia a la protección del paciente.
2. El servicio de farmacia del hospital debe realizar una evaluación de los riesgos asociados a cada preparación con el fin de determinar el nivel de garantía de calidad del sistema que se debe aplicar.
3. Esta evaluación de los riesgos debe hacerse previamente a la preparación y la evaluación ha de estar documentada.
4. La guía de preparación de medicamentos elaborada por el servicio de farmacia del hospital recogerá todas las preparaciones de medicamentos con el nivel de riesgo asociado. La evaluación de los riesgos se realizará conforme a los modelos de decisión (matrices) incluidos en los anexos de esta Guía.
5. Las matrices permiten clasificar cada preparación en función del riesgo (alto, medio o bajo) con el fin de decidir y documentar qué producto ha de prepararse en qué lugar y bajo qué condiciones.
6. Los criterios de decisión para la evaluación de los riesgos se han clasificado en 6 categorías, tanto para las preparaciones estériles como de las preparaciones no estériles. A cada criterio de decisión le corresponde un factor alfabético de graduación



del riesgo. El conjunto de estos factores indica el nivel del sistema de calidad requerido para el proceso de la preparación.

Véanse los anexos 1 y 3 de la Guía.

#### **4.4 Materiales de partida y de acondicionamiento.**

1. Los medicamentos de partida utilizados en las preparaciones deben disponer de una autorización de comercialización previa emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o emitida de conformidad con lo dispuesto en las normas europeas que establecen los procedimientos comunitarios para la autorización de los medicamentos y que regulan la Agencia Europea de Medicamentos.
2. La utilización de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas, el uso compasivo de medicamentos en investigación y el acceso a medicamentos no autorizados en España debe realizarse de conformidad con lo establecido por la normativa legal vigente en materia de medicamentos en situaciones especiales.
3. Las materias primas y el material de acondicionamiento utilizados en la preparación deben cumplir con la correspondiente monografía en vigor de la Farmacopea Europea o, en su defecto, otra farmacopea de reconocido prestigio.
4. Los principios activos utilizados como materias primas deben cumplir las directrices relativas a materias primas, recogidas en la parte II de la Guía detallada de normas de correcta fabricación que establece la Comisión Europea, así como los anexos de dicha Guía que les sean aplicables, de conformidad con lo establecido por la normativa legal vigente.

#### **4.5 Validación del proceso de preparaciones normalizadas.**

1. La calidad por diseño es una sistematización en el proceso de preparación que se basa en un profundo conocimiento del producto de partida, de las necesidades del paciente y del proceso de preparación.
2. Tras el diseño de un proceso nuevo de una preparación normalizada, el farmacéutico responsable deberá llevar a cabo su validación y demostrar su idoneidad para la preparación rutinaria.
3. La validación del proceso permite verificar mediante documentos escritos, que el proceso realizado en los parámetros establecidos, puede ofrecer resultados eficaces y reproducibles para realizar una preparación que cumpla sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados.
4. La validación del proceso conlleva la evaluación de las propiedades galénicas de la preparación en las condiciones reales definidas desde el primer día hasta la fecha de máxima utilización asignada. Por ejemplo, en la preparación de suspensiones orales se ha de comprobar si la redispersión y homogeneidad tras la agitación del preparado se mantienen óptimas durante todo el plazo de validez.
5. Debe repetirse la validación (revalidación) ante modificaciones importantes para garantizar que los cambios en el proceso o en los equipos no afectan negativamente a las características del proceso ni a la calidad de la preparación. Asimismo los procesos, deber evaluarse periódicamente para confirmar que siguen siendo válidos



aunque no se hayan producido cambios significativos respecto al estado inicialmente validado.

6. En el caso de aquellas preparaciones que se llevan realizando desde hace mucho tiempo se puede validar el proceso de forma retrospectiva, en base a los datos acumulados y a los resultados clínicos.
7. Tras la validación el farmacéutico responsable deberá indicar los controles de calidad que deben realizarse en cada lote preparado. Éstos dependerán del tipo de preparación, forma farmacéutica y nivel de riesgo. En las preparaciones estériles siempre se debe incluir el control de limpidez y aspecto final de las mezclas. En las preparaciones no estériles siempre se incluirá el control final de aspecto y caracteres organolépticos según tipo de preparación y forma farmacéutica.

#### **4.6 Preparaciones extemporáneas.**

1. De forma general se recomienda que todas las preparaciones extemporáneas se lleven a cabo en el servicio de farmacia del hospital.
2. No obstante, tras la evaluación del riesgo documentada quedarán definidas en la guía de preparación de medicamentos del hospital qué preparaciones extemporáneas se llevarán a cabo en el área de preparación del servicio de farmacia y qué preparaciones pueden realizarse en las unidades de enfermería.
3. Las preparaciones extemporáneas deberán estar basadas también en instrucciones normalizadas y validadas por el farmacéutico antes de su realización. El procedimiento debe estar basado en la información de la ficha técnica o prospecto del medicamento de partida o, en su defecto, en monografías o referencias reconocidas.

#### **4.7 Preparaciones urgentes.**

1. En caso de que la urgencia y necesidades del paciente obliguen a la elaboración de un preparado extemporáneo para un paciente sin que se conozca o exista un proceso validado, el farmacéutico responsable deberá valorar el riesgo de la no provisión al paciente de la medicación y tomar la decisión correspondiente.
2. En estos casos el diseño de las instrucciones de preparación deberá realizarse en base al conocimiento del medicamento, la experiencia del farmacéutico y del personal que lo prepara y de estándares conocidos según la forma farmacéutica y el nivel de riesgo del medicamento.
3. Se preparará una cantidad limitada para responder a la necesidad inicial del paciente (primeras 24-48 horas) asignando un periodo de validez conservador en base a estándares reconocidos indicados en las matrices de preparaciones estériles y no estériles hasta que la validación del procedimiento y las instrucciones de preparación puedan llevarse a cabo.
4. La monitorización y seguimiento de los posibles incidentes serán responsabilidad del farmacéutico. Las instrucciones temporales serán eliminadas y sustituidas por las normalizadas una vez que se haya validado el proceso.



## 5 SISTEMAS AUTOMATIZADOS.

### 5.1 Principios.

Un sistema automatizado es un conjunto de componentes de software y hardware que satisfacen ciertas funcionalidades. Cuando un sistema automatizado reemplace una operación manual no debe suponer un detrimento para la calidad del producto, control del proceso o garantía de calidad. La gestión de riesgos debe aplicarse durante el ciclo de vida del sistema informatizado teniendo en cuenta la seguridad del paciente, la integridad de datos y la calidad del producto.

### 5.2 Requisitos generales.

1. El área de preparación de medicamentos puede disponer de sistemas automatizados que facilitan el control, la trazabilidad y la seguridad del proceso de preparación. Algunos ejemplos de estos sistemas son:
  - Sistemas de información para la prescripción, diseño y documentación de la preparación, registro, control, etiquetado, dispensación y administración de preparaciones normalizadas en el servicio de farmacia tanto de stock como extemporáneas. Muchos de ellos están integrados en las aplicaciones de uso general para las actividades del servicio de farmacia y los datos de admisión e identificación de los pacientes, servicio o unidad de gasto y gestión económica.
  - Sistemas para la preparación de medicamentos: bombas volumétricas, *softwares* de control integral, robots de preparación de citostáticos y mezclas estériles.
  - Sistemas de información para la trazabilidad en la preparación de formulaciones no estériles, registros y documentación de materiales y medicamentos de partida, registros de pesada en balanzas certificadas, controles galénicos como medidas de pH, osmolaridad, densidad, etc.
  - Sistemas de control (de temperaturas, presiones, humedad...).
2. Debe existir un manual del usuario; si es necesario, el manual dispondrá de varias versiones, según el nivel de acceso del usuario.
3. El acceso a los sistemas automatizados debe estar regulado. Deben incorporarse controles físicos y/o lógicos para restringir el acceso a los sistemas informatizados a personas autorizadas. El acceso debe permitir la trazabilidad de los usuarios.
4. La formación teórica y práctica del personal que ha de utilizar el sistema debe estar garantizada y documentada bajo la responsabilidad del farmacéutico responsable tanto la formación inicial como la formación continuada.
5. Todo sistema automatizado debe estar validado por el farmacéutico responsable antes de ser implementado en la práctica diaria. Esta validación debe ser registrada y documentada.
6. En el caso de cualquier modificación hay que considerar la necesidad de revalidar el sistema.
7. Deben establecerse indicadores de calidad que midan el correcto funcionamiento de los sistemas de forma periódica y documentarse.



## **6 CONTROL DE CALIDAD.**

### **6.1 Principios.**

La calidad no se puede asegurar solo mediante el análisis sobre una muestra al final del proceso, sino que debe construirse desde el principio y durante todo el proceso de preparación.

La calidad por diseño es una sistematización en el proceso de preparación que se basa en el conocimiento profundo del producto de partida y del proceso de preparación estableciendo unos objetivos predefinidos del control del proceso y el análisis de riesgos para poder garantizar la calidad, eficacia y seguridad del producto al paciente y comprometiéndose a mejorar el proceso de forma continuada basándose en el conocimiento científico.

### **6.2 Requisitos generales.**

1. El control de calidad debe garantizar que se cumplen todos los requisitos de calidad, en particular, que se realizan los ensayos necesarios y que los productos solo se aprueban si cumplen los requisitos de calidad.
2. Para determinar los ensayos de control de calidad a realizar se debe tener en cuenta la información de estabilidad y las propiedades fisicoquímicas, y se definirá en base a la evaluación del riesgo.
3. Las actividades de control de calidad y liberación de producto deben ser independientes de las actividades de preparación.
4. El equipo de ensayo debe ser el adecuado a su uso previsto.
5. Todas las operaciones deben realizarse según procedimientos escritos y han de quedar registradas.
6. Las operaciones de control de calidad deben incluir el control de calidad de las materias primas y el control de calidad del producto terminado.

### **6.3 Control de calidad de los materiales de partida.**

1. Los medicamentos comercializados empleados como materiales de partida en la preparación no requieren un análisis de control de calidad.
2. En el caso de preparaciones a partir de principios activos que han sido controlados y liberados en la Unión Europea, es suficiente comprobar que el certificado de análisis cumple con las especificaciones del producto definidas según monografía de la Farmacopea, además de una inspección visual del lote. En caso de no disponer de certificado y liberación del lote en la Unión Europea deberán realizarse los ensayos correspondientes de conformidad para liberación del producto conforme a la edición en vigor de la Farmacopea Europea. En el caso de que ésta no incluya una monografía adecuada, serán de aplicación otras farmacopeas. De lo contrario, se deben utilizar formularios o normas profesionales que estén reconocidas por la autoridad competente. Si no hubiera normas reconocidas, se definirá una norma local basada en investigaciones locales o en literatura especializada. En este último caso, se ha de validar el método.
3. La valoración del riesgo para definir los análisis de las materias primas debe tener en cuenta que es de suma importancia la confirmación de la identidad del contenido de



cada envase. Tanto la etiqueta como la inviolabilidad del envase han de verificarse en todo caso.

El agua utilizada en la preparación de medicamentos debe ser de la calidad adecuada al proceso y al tipo de preparación y debe cumplir los requisitos de la monografía en vigor de la farmacopea europea.

#### **6.4 Control de calidad del producto terminado.**

1. La valoración del riesgo para definir los análisis de los productos terminados debe considerar las propiedades del producto, el uso al que está destinado así como los riesgos asociados a su preparación.
2. En el caso de preparaciones extemporáneas, se debe hacer más énfasis en los controles en proceso y en los análisis no destructivos de producto acabado
3. En el caso de preparaciones normalizadas tras la validación del proceso el farmacéutico responsable debe indicar qué controles de calidad deben realizarse sobre el producto terminado teniendo en cuenta si la preparación es o no estéril y el nivel de riesgo asociado. En todo caso, el control de calidad de producto terminado en las preparaciones estériles debe incluir el control de limpidez y aspecto final y el de las preparaciones no estériles aspecto y caracteres organolépticos.
4. En el caso de preparaciones de estériles compuestas por más de 25 unidades/lote y en el caso de preparaciones no estériles en cantidad superior a 25 pacientes/mes de tratamiento se debe llevar a cabo un control de calidad fisicoquímico y microbiológico antes de la aprobación y liberación del producto terminado.
5. En el caso de las preparaciones para stock se deben tomar muestras del producto terminado. La toma de muestras se realizará de acuerdo a procedimientos escritos. Las muestras se conservarán en un lugar apropiado hasta un año después de la fecha de caducidad. El tamaño de la muestra de cada lote preparado ha de ser el suficiente como para permitir un análisis completo.

#### **6.5 Aprobación.**

1. El servicio de farmacia es el último responsable de la calidad de los medicamentos preparados.
2. La liberación de los medicamentos preparados debe ser aprobada por el farmacéutico responsable. La aprobación del medicamento previa a su dispensación debe incluir la verificación de que el medicamento cumple las especificaciones y que se ha preparado de acuerdo con los principios de las buenas prácticas de preparación descritas en esta Guía.



## **7 ACTIVIDADES SUBCONTRATADAS.**

### **7.1 Principios.**

Cualquier actividad incluida en esta guía que sea subcontratada debe estar adecuadamente definida, acordada y controlada para evitar confusiones que puedan dar como resultado un producto u operación de calidad insatisfactoria. Las actividades contratadas deben ajustarse a la normativa legal vigente. Entre las actividades a contratar están las implicadas directamente con la preparación de medicamentos y también algunos servicios que no están directamente relacionados con ello pero que pueden tener un efecto significativo en la calidad de las preparaciones. Por ejemplo, el mantenimiento de los sistemas de aire, agua o equipos, la esterilización de componentes y material fungible (ropa, bandejas...), la monitorización del entorno, la gestión de los residuos o el control de plagas. Así mismo, deben ser definidas las condiciones de transporte así como la responsabilidad de su cumplimiento.

### **7.2 Requisitos generales.**

1. Se debe especificar en un acuerdo técnico de servicios que incluya los detalles y las especificaciones que debe cumplir el trabajo así como las responsabilidades de cada una de las partes implicadas.
2. El contrato debe estar firmado por la parte contratada y por el farmacéutico responsable de la parte contratante.

### **7.3 Parte contratante.**

1. El contratante debe especificar en el contrato el nivel de servicio requerido y debe asegurarse de que la parte contratada es competente para realizar el servicio solicitado y que cumple la normativa legal vigente. Se debe definir en base a un análisis de riesgos en qué medida el contratado es auditado por el contratante. Dicho análisis debe tener en cuenta cualquier hecho que demuestre que el contratado cumple el contrato y los requisitos legales. El farmacéutico responsable o alguien designado por él debe realizar las auditorías a los contratados.
2. La parte contratante debe revisar y aceptar formalmente los informes que realice la parte contratada que resuman los resultados del trabajo realizado para comprobar que se cumplen las especificaciones requeridas. El modo en que esta revisión y aceptación formal se llevan a cabo debe estar detallado en los procedimientos del sistema de calidad, en los que se debe indicar quién está autorizado a revisar y aceptar los informes.

### **7.4 Parte contratada.**

1. Cualquier trabajo debe ser realizado según el contrato. Cualquier resultado o servicio que no cumpla las especificaciones requeridas debe notificarse al farmacéutico responsable de la parte contratante.
2. La parte contratada no puede encomendar ningún trabajo o servicio para el que haya sido contratado a un tercero sin la previa evaluación y aprobación del acuerdo. Los acuerdos entre la parte contratada y un tercero deben garantizar que la preparación y la información crítica está disponible en el mismo modo al que lo está entre el contratante original y el contratado.



## 8 PROBLEMAS DE CALIDAD Y RETIRADA DE PRODUCTOS.

### 8.1 Principios.

Los productos posiblemente defectuosos deben ser objeto de revisión a fondo con arreglo a procedimientos escritos. Debe establecerse un sistema para retirar, en caso necesario, de manera rápida y eficaz los productos defectuosos o sospechosos de serlo. En los hospitales el servicio de farmacia es el responsable de diseñar y establecer los circuitos eficaces para la notificación, identificación y retirada de dichos productos.

### 8.2 Problemas de calidad.

1. Los problemas de calidad deben investigarse. Se deben instaurar las medidas oportunas para garantizar que se adoptan los remedios necesarios con el fin de evitar que vuelva a producirse. Se debe documentar por escrito la naturaleza de la deficiencia, las medidas adoptadas y los análisis realizados.
2. Se debe comprobar si se han seguido adecuadamente las instrucciones de preparación o el defecto puede estar relacionado con el medicamento de partida, registrando y comprobando el lote tanto del medicamento como diluyente.
3. En el caso de preparaciones de productos normalizados elaborados en serie o en lotes, desde los servicios de farmacia, si aparece un problema de calidad además de comprobar el seguimiento de las instrucciones y la calidad de los materiales de partida, se debe comprobar que se han cumplido y validado por un farmacéutico los controles de calidad previo a su dispensación, la adecuada conservación, almacenamiento y transporte. Se deben identificar todos los preparados de la misma serie o lote que pudiesen estar afectados para proceder a su retirada y cesar su dispensación y todo ello se debe adjuntar al registro de la preparación

### 8.3 Retirada de productos.

1. Cuando existan sospechas razonables de riesgo grave para la salud por un defecto en los medicamentos comercializados que se han utilizado como material de partida para la preparación se debe informar inmediatamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios por ser la autoridad competente para gestionar la orden de retirada. El titular de la autorización de comercialización del medicamento se hará cargo de las unidades devueltas e iniciará una investigación de los hechos.
2. En caso de que el defecto de calidad no proceda de un medicamento comercializado se deberá informar sin dilación a las autoridades sanitarias competentes que ordenarán la retirada.
3. Debe existir un procedimiento por escrito de retiradas. Los productos retirados han de identificarse como tales y permanecer almacenados en una zona separada e identificada de tal modo que se garantice que no pueden ser dispensados por error. Todas las unidades devueltas deben ser destruidas.
4. En el caso de defectos de calidad que afecten a preparaciones normalizadas realizadas en el servicio de farmacia se debe realizar un informe del análisis de la retirada que incluya la reconciliación de las cantidades de producto dispensadas y las recuperadas. Este informe debe conservarse al menos durante cinco años.



## **9 AUDITORÍAS INTERNAS.**

### **9.1 Principios.**

1. Con el fin de verificar la conformidad con los principios de las buenas prácticas de preparación de medicamentos que recoge esta guía se debe examinar a intervalos regulares el sistema de garantía de calidad del servicio de farmacia, incluido el personal, las instalaciones y equipos, la documentación, las operaciones de preparación, el control de calidad, las actividades subcontratadas y la gestión de los problemas de calidad.
2. Se debe establecer un programa de auditorías regulares que tenga en cuenta el tipo de operaciones realizadas y que incluya una planificación anual de auditorías internas con los registros y pruebas que demuestren que se han adoptado las pertinentes medidas correctoras.
3. Las auditorías internas deben ser realizadas de modo independiente y detallado por personal competente designado.



**MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD**

**DIRECCION GENERAL DE CARTERA  
BÁSICA DE SERVICIOS DEL SNS Y  
FARMACIA**

**SUBDIRECCION GENERAL DE CALIDAD DE  
MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS**

# **Anexos**



## Anexo 1. Matriz de riesgo para preparaciones estériles.

Antes de realizar una preparación de un medicamento por primera vez, el servicio de farmacia debe llevar a cabo una evaluación apropiada de los riesgos asociados con el fin de determinar el nivel del sistema de calidad que debe aplicarse. Esta evaluación debe formar parte del expediente de información de producto de cada preparación. En este anexo se incluye un modelo de decisión (matriz) para la evaluación de los riesgos de las preparaciones estériles que permite determinar el nivel de riesgo de la preparación. Los criterios de decisión para la evaluación de los riesgos se han agrupado en 6 categorías, teniendo en cuenta:

1. El proceso de la preparación.
2. La vía de administración de la preparación.
3. El perfil de seguridad del medicamento.
4. La cantidad de unidades preparadas.
5. La distribución de la preparación.
6. La susceptibilidad de contaminación microbiológica. Se consideran sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica aquellas que pueden ser como nutrientes de los microorganismos (aminoácidos, péptidos, lípidos, hidratos de carbono, vitaminas, electrolitos, oligoelementos, o combinaciones de estos elementos).

Aunque la situación clínica del paciente no se ha incluido en la matriz, cada hospital debe establecer las medidas necesarias para minimizar el riesgo de error o de contaminación microbiológica en las preparaciones destinadas a los pacientes más vulnerables, i.e.;

- Paciente adulto inmunodeprimido con acceso venoso central e infección activa o historial de infecciones recientes.
- Paciente pediátrico inmunodeprimido y RNPT con infección activa o historial de infecciones recientes y situación clínica inestable.
- Paciente adulto, RNPT o pediátrico inmunocompetente con acceso venoso central e historial de infecciones recientes.

A cada criterio de decisión le corresponde un factor alfabético de graduación del riesgo que va desde la "A" a la "D" siendo éste el valor de mayor riesgo, reservado para aquellas preparaciones en las que la posibilidad de que se produzca una contaminación es alta y/o las consecuencias de un posible error de preparación pueden ser graves para el paciente. Si para una preparación existen varias posibilidades dentro de una misma categoría, se debe elegir siempre la de mayor riesgo. La combinación de los resultados lleva a tres posibles niveles de riesgo (alto, medio y bajo). Según el nivel de riesgo obtenido se establecen las condiciones de la zona de preparación y los plazos de validez de la preparación y sus condiciones de conservación).

Quedan al margen de las recomendaciones de esta matriz, los medicamentos comercializados multidosis por contener conservantes que inhiben el crecimiento bacteriano permitiendo su manipulación durante periodos de tiempo más prolongados (hasta 28 días). Deben, sin embargo, observarse una serie de recomendaciones con estas preparaciones:

- Conservarlos siguiendo las indicaciones de la información del producto.
- Limpiar con alcohol de 70º la zona de inserción antes de cada punción-extracción.
- Nunca dejar una aguja insertada en un vial multidosis.
- Señalar la fecha de la primera punción/extracción en el vial para establecer la fecha de máxima utilización.
- Si ocurre algún incidente durante la manipulación que pueda comprometer la esterilidad del mismo, deberá desecharse el vial.



<b>MATRIZ PREPARACIONES ESTÉRILES</b>	
<b>Proceso de preparación</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mezclas de más de 3 medicamentos diferentes.</li> <li>Preparaciones que requieran más de 3 pinchazos en el contenedor final.</li> <li>Mezclas que requieran filtros u otros dispositivos especiales durante su preparación/administración</li> <li>Preparaciones que requieran cálculos complejos para determinar la dosis y concentración que impliquen conversión de unidades (mg-mmol, mg-%). Se incluyen las mezclas individualizadas que requieran cálculos para determinar dosis en el paciente (mg/m<sup>2</sup>, dosis/kg, AUC, mcg/Kg/h)</li> <li>Procesos en los que se forma espuma, o existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O<sub>2</sub>), precipitación, turbidez, degradación pH-dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases.</li> <li>Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura más de 20 minutos.</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mezclas de 3 medicamentos diferentes.</li> <li>Preparaciones que requieran 3 pinchazos en el contenedor final.</li> <li>Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos para conocer la concentración tras reconstitución y volumen a dosificar del vial o la ampolla (fracciones de dosis en liofilizados y concentrados).</li> <li>Preparados sensibles a la luz o temperatura.</li> <li>Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura 10-20 minutos.</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mezclas de 2 medicamentos diferentes.</li> <li>Preparaciones que requieran 1 ó 2 pinchazos en el contenedor final.</li> <li>Mezclas que no requieren cálculos para su preparación.</li> <li>Reconstitución y dilución de viales en solución, concentrados y liofilizados completos o fracciones de dosis sencillas a partir de inyectables en solución con concentración conocida.</li> <li>Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura menos de 10 minutos.</li> </ul>	<b>A</b>
<b>Vía de administración de la preparación</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Intratecal.</li> </ul>	<b>D</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Intraocular (intravítrea, intracameral), intravenosa central, epidural.</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Intravenosa periférica, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleural, intralesional, intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada.</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica.</li> </ul>	<b>A</b>
<b>Perfil de seguridad del medicamento</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Potencialmente letales en caso de sobredosis.</li> <li>Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso.</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Estrecho margen terapéutico.</li> <li>Alta incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración.</li> <li>Medicamentos de ensayo clínico o de especial control médico (opiáceos).</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Demás (sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración)</li> </ul>	<b>A</b>
<b>Cantidad de unidades preparadas</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Más de 25 unidades/lote</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Entre 25 y 3 unidades/lote</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1 ó 2 unidades</li> </ul>	<b>A</b>
<b>Susceptibilidad contaminación microbiológica</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Transferencia de productos mediante sistemas abiertos.</li> <li>Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización terminal al final de la mezcla.</li> </ul>	<b>D</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica que se administran en infusión más de 8h.</li> <li>Preparación de colirio sin conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera abierto).</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica para administrar en menos de 8 horas.</li> <li>Preparaciones cuya duración de administración es superior a 24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastoméricos).</li> <li>Preparación de colirios con conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto).</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado).</li> <li>Preparaciones de bajo riesgo de contaminación para ser administradas en menos de 1 hora desde la preparación.</li> <li>Preparaciones cuya duración de administración es inferior a 24 horas.</li> </ul>	<b>A</b>
<b>Distribución de la preparación</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso exclusivo para otros hospitales.</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso combinado (para el hospital que lo prepara y para otros hospitales).</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso exclusivo para el hospital que lo prepara.</li> </ul>	<b>A</b>



<b>NIVEL DE RIESGO Y REQUISITOS DE LA PREPARACIÓN / CONSERVACIÓN</b>		
<b>Nivel de riesgo</b>	<b>Requisitos de preparación</b>	<b>Requisitos de conservación <sup>(1)</sup></b>
Si el conjunto de letras contiene al menos una D, la preparación se considera una <b>preparación de riesgo alto</b>	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 horas / temperatura ambiente</li> <li>• 3 días / frigorífico (2 °C – 8 °C)</li> <li>• 45 días / congelador (<math>\leq</math> -20 °C)</li> <li>• 90 días / liofilizado</li> </ul>
Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una <b>preparación de riesgo medio</b> .	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 horas / temperatura ambiente</li> <li>• 9 días / frigorífico (2 °C – 8 °C)</li> <li>• 45 días en congelador (<math>\leq</math> -20 °C)</li> <li>• 90 días liofilizado</li> </ul>
Si el conjunto de letras contiene menos de tres B (ninguna C ni D) se considera una <b>preparación de riesgo bajo</b> .	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 48 horas / temperatura ambiente</li> <li>• 14 días / frigorífico (2 °C – 8 °C)</li> <li>• 45 días / congelador (<math>\leq</math> -20°C)</li> <li>• 90 días liofilizado</li> </ul>
	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar sin ambiente controlado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 horas / temperatura ambiente</li> <li>• 24 horas / frigorífico (2 °C – 8 °C)</li> <li>• 7 días / congelador (<math>\leq</math> -20°C)</li> </ul>
	Unidad de enfermería en planta, sin ambiente controlado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 hora / temperatura ambiente,</li> <li>• 1 hora / frigorífico (2 °C – 8 °C)</li> <li>• No congelar</li> </ul>

<sup>(1)</sup>Plazo de validez de la preparación según condiciones de conservación. Se asume:

- Que la estabilidad fisicoquímica de la preparación es igual o superior al plazo de validez indicado. En caso contrario, el plazo de validez debe coincidir con el periodo máximo de estabilidad fisico-química de la preparación.
- Que no existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica de la preparación al conservar en frigorífico/congelador o liofilización.

Cuando se asignen plazos de validez superiores deben estar documentados bibliográficamente en una publicación de reconocido prestigio y la formulación debe ser igual a la recogida en la bibliografía.

En aquellos casos en los que un servicio de farmacia realice preparaciones estériles de stock en número superior al establecido o asigne plazos de validez superiores a los establecidos sin disponer de la justificación documental deberá realizar el test de esterilidad del producto terminado por cada lote fabricado.



## **Anexo 2. Recomendaciones específicas para preparaciones estériles.**

Toda preparación estéril debe evaluarse de conformidad con la matriz de riesgo para preparaciones estériles (anexo 1). El personal que intervenga en la preparación de medicamentos estériles deberá reunir los requisitos de cualificación que correspondan (anexo 5). Este anexo es un suplemento a la guía que establece recomendaciones adicionales específicas para las preparaciones estériles en el servicio de farmacia y se basa en los estándares recogidos en el anexo 1 de la Guía de la PICS PE010-3 y otros estándares internacionalmente reconocidos como la USP 797 americana. Las frecuencias y límites para la monitorización microbiológica y de partículas podrán adaptarse a partir de estas recomendaciones en cada servicio de farmacia en base a su situación y estructura particular. Para la preparación de medicamentos estériles de bajo riesgo en unidades de enfermería se aplicarán las recomendaciones de esta guía (anexo 6).

### **Introducción.**

Las preparaciones estériles deben realizarse en salas blancas (también llamadas salas limpias). El acceso a estas zonas debe realizarse a través de esclusas reservadas para el personal y/o los equipos y materiales. Los vestuarios han de estar diseñados como esclusa. La preparación estéril de medicamentos incluye la preparación aséptica de productos a partir de medicamentos y materias primas estériles o la preparación de productos a partir de principios activos no estériles que requieren una esterilización final.

Las salas blancas deben mantener un nivel de limpieza adecuado y han de estar dotadas de aire filtrado a través de filtros de una eficacia apropiada. Las salas blancas para las preparaciones estériles se clasifican según las características requeridas. Cada operación exige un grado adecuado de limpieza del entorno en estado de funcionamiento para minimizar los riesgos de contaminación microbiana o de partículas en el producto o en los materiales que se estén manipulando.

### **Sección 1. Locales y equipo.**

1. Los locales han de estar en un entorno que, junto con las medidas que se adopten para la protección de la preparación de medicamentos, presenten los menores riesgos posibles para la contaminación de productos o materiales. En el caso de la preparación de citostáticos o radiofármacos, las medidas también deben estar enfocadas a la protección de quienes los manipulan.
2. En este anexo, las salas blancas se clasifican según la norma UNE-EN ISO 14644-1. El nivel de la clasificación de la sala se ha de corresponder con las actividades y los productos a preparar.
3. Las condiciones de cada sala blanca pueden estar especificadas en dos situaciones: "en funcionamiento", es decir, cuando la sala está funcionando en la forma definida de trabajo y con el número de personas definidas trabajando y "en reposo", cuando la sala está completa y operativa, con los equipos instalados pero sin que esté presente el personal.

En la tabla siguiente se muestra para cada grado la máxima concentración de partículas permitidas en el aire, la filtración y el número de cambios de aire necesario:



Grado	Máximo número permitido de partículas por m <sup>3</sup> con tamaño igual o superior a:				Número cambios de aire por hora.	Flujo de aire. velocidad m/s ± 20%	Diferencias de presión con zonas adyacentes de menor grado. (Pa)
	En reposo		En funcionamiento				
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm			
<b>A</b>	3.520	20	3.520	20	N/A	0.45 CFLH 0.30 CFLV	N/A CLF >15 aislador
<b>B</b>	3.520	29	352.000	2.900	>20	N/A	>10
<b>C</b>	352.000	2.900	3.520.000	29.000	>20	N/A	>10
<b>D</b>	3.520.000	29.000	N/D	N/D	>10	N/A	>10

N/A = No aplicable. N/D = No definido.

CFL=Cabina de flujo laminar. CFLH = Cabina de flujo laminar horizontal. CFLV = Cabina de flujo laminar vertical.

4. Las condiciones del estado de "en reposo" se deben alcanzar tras un corto "periodo de limpieza" de 15-20 minutos (valor orientativo), en ausencia de personal, tras la finalización de las operaciones.
5. Se debe tener en consideración la ubicación y la utilización de los sumideros por su potencial de causar contaminación microbiana. Los sumideros y los lavabos no pueden estar dentro de las salas de preparaciones estériles ni en la última fase de los vestuarios. Si están en las zonas adyacentes, hay que controlarlos y desinfectarlos de forma regular.
6. Los procedimientos se deben escribir e implementar para todos los equipos utilizados en las operaciones. Cuando corresponda, el equipo se ha de calibrar de forma regular y se ha de comprobar la precisión de los dispositivos de medida de volumen.

Requisitos especiales para la preparación de productos de esterilización terminal.

7. La preparación de componentes y de la mayoría de los productos debe realizarse por lo menos en un entorno de grado D con el fin de reducir el riesgo de contaminación microbiana y de partículas. En el caso de solubilización de principios activos, se recomienda que no transcurran más de 6 horas entre la preparación y la esterilización terminal. Cuando el producto tenga un riesgo elevado o inusual de contaminación microbiana, (por ejemplo, porque el producto favorezca activamente el crecimiento microbiano) la preparación debe realizarse en un entorno de grado C y se recomienda que no transcurran más de 2 horas entre la preparación y la esterilización.
8. Todo el material utilizado durante la preparación (utensilios, jeringas, agujas, sistemas) debe estar convenientemente esterilizado y despirogenado y solo debe abrirse dentro de la zona A de preparación. Con respecto a los viales y las ampollas de partida se puede realizar un lavado y aclarado final de su superficie con agua para inyectables (varillas, espátulas, etc.). La solubilización de los principios activos siempre se realizará con agua estéril para inyectables u otro disolvente estéril y apirógeno compatible.
9. El llenado de soluciones sometidas a una esterilización final debe realizarse en una zona de grado A (bajo cabina de flujo laminar) con un entorno al menos de grado C. Se utilizarán filtros de 0.22 micras aptos para el tipo de solución a esterilizar. El farmacéutico responsable debe comprobar la compatibilidad del preparado con el tipo de filtro siguiendo las especificaciones de los filtros y la sustancia. En el caso de sustancias con alto riesgo de contaminación o de determinadas vías de administración (como intravítrea o intratecal) se debe realizar una doble filtración esterilizante antes del llenado en el envase final. Los envases finales deberán ser estériles y solo deberán abrirse dentro de la zona de grado A. Se debe asegurar la integridad, el aislamiento y



el sellado de los envases llenos antes de su salida de la zona controlada de preparación

10. La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones debe realizarse generalmente en un entorno de grado C antes de la esterilización terminal.

*Grados para operaciones de productos de esterilización terminal.*

Grado	Ejemplos de operaciones para productos esterilización terminal
A	Llenado de soluciones.
C	Preparación de soluciones para su posterior llenado cuando exista riesgo inusual. Llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones cuando no exista riesgo inusual.
D	Preparación de soluciones y componentes para su posterior llenado /esterilización

Requisitos especiales para la preparación aséptica.

11. La preparación de soluciones que son esterilizadas por filtración durante el proceso debe hacerse en un entorno de grado C. Si no se filtran, la preparación de materiales y productos debe hacerse en una zona de grado A.
12. La manipulación y el llenado de productos preparados asépticamente (tanto por procedimientos abierto como cerrado) deben hacerse en una zona de grado A, bajo cabina de flujo laminar (CFL) o en un aislador farmacéutico de presión positiva. La sala debe mantener presión positiva (lo ideal son 10 – 15 pascales) y un flujo de aire respecto a las zonas adyacentes de grado menor, para proteger así el producto de la contaminación.

*Operaciones de preparación aséptica y grados recomendados.*

Grado	Ejemplo de operaciones para preparación aséptica
A	Preparación y llenado asépticos
C	Preparación de soluciones para filtrar
D	Manipulación de componentes tras su lavado

13. La preparación bajo presión negativa, protegiendo al trabajador y al entorno de la contaminación solo debe realizarse para las preparaciones de productos peligrosos (p. ej. citotóxicos, radiofármacos y productos biopeligrosos) junto con las precauciones necesarias frente a la contaminación de los medicamentos (p. ej. calidad adecuada del aire que rodea a la sala, sistemas de esclusas con presión positiva). Las cabinas de flujo laminar horizontal no son adecuadas para este tipo de preparaciones; en su lugar, se deben utilizar cabinas de seguridad biológica CSB con un flujo de aire hacia abajo, canalizado verticalmente desde la cabina y nunca hacia la persona que está trabajando.
14. Al no haber una esterilización terminal, en los productos de preparación aséptica el control microbiológico del entorno es de suma importancia. Por lo tanto, hay que controlar el entorno y restringir el acceso al personal autorizado.
15. El entorno que rodea los aisladores debe cumplir los requisitos de grado D. El entorno que rodea las cabinas debe ser grado B; no obstante, éste puede ser grado C siempre que los materiales de partida (medicamentos/materias primas estériles) y demás componentes (sueros, bolsas estériles de llenado) que se manipulen sean estériles.



*Grados mínimos recomendados.*

Zona de trabajo	Grado zona trabajo	Grado entorno zona de trabajo
Cabina (CFL o CSB)	Grado A	Grado B / C
Aislador	Grado A	Grado D

Para minimizar el riesgo de contaminación cruzada, las instalaciones deben ser dedicadas. Las salas deben ser específicas para los productos peligrosos (p. ej. citostáticos). En casos excepcionales se puede aceptar el principio de trabajar por campañas siempre que se adopten las precauciones necesarias y que se hayan realizado los pertinentes análisis de riesgos.

### **Vestimenta.**

16. El tipo de ropa de trabajo y su calidad serán adecuadas al proceso y al grado de la zona de trabajo. Deberá llevarse de forma que proteja al producto de la contaminación. En las áreas en las que se procesen productos biopeligrosos se llevará vestimenta dedicada. A continuación se describe la vestimenta necesaria para cada grado:
  - Grado D: debe quedar cubierto el cabello, los brazos y cuando proceda, la barba y el bigote. Debe llevarse un traje protector general y zapatos o cubrezapatos adecuados. Deben tomarse medidas para evitar la entrada en la zona limpia de contaminación procedente del exterior.
  - Grado C: debe quedar cubierto el cabello, los brazos y cuando proceda, la barba y el bigote. Debe llevarse un traje de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto, y zapatos o cubrezapatos adecuados. La vestimenta no puede liberar prácticamente ninguna fibra o partícula.
  - Grado A o B: el cabello y, en su caso, la barba y el bigote se cubren totalmente; hay que llevar una máscara para evitar la caída de gotitas, guantes estériles (de goma o plástico, sin polvos de talco) y calzado esterilizado o desinfectado cubierto con calzas o cubrezapatos adecuados. Debe llevarse un traje de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto. Las partes inferiores de los pantalones se introducen en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta no puede liberar fibras o partículas y debe retener las partículas desprendidas por el cuerpo.
17. La vestimenta de la calle no puede introducirse en los vestuarios que llevan a las salas de grado B y C. Cada vez que un trabajador acceda a las salas de grado A/B debe recibir su vestimenta protectora (traje protector) limpia y estéril y haberse cambiado adecuadamente los cubre zapatos, gorro, mascarilla y recibirá guantes estériles nuevos para cada sesión.
18. Se recomienda cambiar los guantes estériles de forma periódica (idealmente cada 30 minutos), entre preparaciones de lotes de sustancias diferentes, y siempre que se haya comprometido su esterilidad por rotura, contaminación... Solo los guantes estériles de materiales certificados para su desinfección que certifiquen su integridad, capacidad aislante tras su limpieza con soluciones alcohólicas podrán esterilizarse de forma periódica dentro de la zona A de preparación.
19. Antes de ponerse unos guantes estériles, es necesario realizar un lavado de las manos con soluciones hidroalcohólicas. Si se sale de la cabina, se debe hacer un lavado de



manos completo y aplicar posteriormente una solución hidroalcohólica antes de iniciar la nueva preparación.

20. Hay que cambiar las máscaras al menos en cada sesión diaria de trabajo.

### **Limpieza.**

21. Las salas blancas deben limpiarse con regularidad según procedimientos escritos y aprobados. El personal que realice tareas de limpieza debe haber recibido formación adecuada y se debe evaluar su competencia antes de comenzar a trabajar (ver anexo 5).
22. Los equipos dedicados deben emplearse y guardarse de tal modo que se minimice la contaminación microbiológica. Las mopas deben desecharse o volver a esterilizarse después de cada sesión de limpieza.
23. Los agentes de limpieza y desinfección deben estar libres de microorganismos viables y los que se utilizan en las salas de grado A y B deben ser estériles y estar libres de esporas.
24. La eficacia de la limpieza debe demostrarse sistemáticamente mediante muestreo microbiológico de las superficies (p. ej. con placas de contacto o hisopos).
25. Periódicamente deben utilizarse productos esporicidas para reducir la contaminación de los microorganismos que forman esporas.
26. Para la limpieza periódica de paredes estanterías y techos de las salas blancas se recomienda el uso de paños estériles que no liberen partículas y soluciones acuosas como agua estéril.
27. Deben utilizarse agentes de limpieza específicos frente virus para descontaminar las zonas donde se manipulen productos sanguíneos o víricos.
28. Los envases de alcohol estériles y otros productos introducidos en las salas limpias deben tener definida una caducidad tras su apertura.

### **Sección 2. Documentación.**

29. Las directrices generales sobre documentación que se establecen en el capítulo 2 de esta guía son aplicables a los procesos estériles.
30. Los requerimientos de documentación para preparaciones de stock deben ser lo suficientemente detallados como para poder permitir la trazabilidad de los materiales de partida y de los componentes al investigar el producto.
31. Las instrucciones de las preparaciones extemporáneas individualizadas deben estar correctamente identificadas por paciente para evitar una posible confusión. El preparador debe etiquetar el producto identificando la preparación y el paciente en el mismo momento de finalizar la preparación, antes de salir de la cabina de preparación. No se deben preparar simultáneamente dos productos individualizados en la misma zona de preparación.



32. Los registros de trabajo han de conservarse un periodo de tiempo suficiente que satisfaga los requisitos legales. En cualquier caso, los registros se deben conservar al menos un año tras la fecha de caducidad del producto terminado. Los procedimientos y las instrucciones de trabajo (incluidas las prescripciones) deben conservarse al menos durante cinco años tras su empleo.

### **Sección 3. Proceso estéril.**

33. Todas las etapas del proceso estéril deben estar controladas mediante procedimientos para asegurar que el producto obtenido al final del proceso es un producto estéril que cumple con todos los requisitos de calidad.
34. Deben validarse todos los procesos de esterilización. Cuando un proceso es nuevo debe validarse su eficacia, y la validación se debe verificar a intervalos programados en función del histórico de comportamiento o cuando se realice algún cambio importante en el proceso o en el equipo.
35. Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado no está descrito en la edición en vigor de Farmacopea, o cuando se utiliza un producto que no sea una solución acuosa u oleosa simple.
36. Hay que evitar la preparación de distintos medicamentos con diferentes formulaciones en el mismo lugar de trabajo y al mismo tiempo. Antes de comenzar la siguiente actividad se debe hacer un despeje de línea retirando todos los materiales utilizados previamente en el área para así evitar confusiones y contaminaciones cruzadas. Si se prepara una secuencia de medicamentos similares durante la misma sesión de trabajo para una serie de pacientes (p. ej. distintas concentraciones de una preparación de citotóxico) se deberá tener mucha precaución para evitar errores.
37. Si en una sala hay más de un lugar de trabajo, solo se pueden preparar distintos productos tras realizar un análisis de riesgos documentado y adoptar las medidas pertinentes.

#### **Preparación de productos de esterilización terminal.**

38. Se deben tomar las precauciones necesarias para minimizar la contaminación en todas las etapas del proceso.
39. La contaminación microbiológica de los materiales de partida debe ser mínima.
40. Debe minimizarse la presencia en zonas limpias de materiales que puedan desprender fibras.
41. Cuando sea pertinente, deben adoptarse medidas para reducir al mínimo la contaminación por partículas en el producto final.
42. Los componentes, envases y equipos, deben ser tratados adecuadamente tras cada proceso de limpieza para que no se vuelvan a contaminar.
43. Esterilización por calor húmedo:
  - Cada ciclo de esterilización debe quedar registrado y los registros deben aprobarse como parte del procedimiento de liberación.



- Para lograr una esterilización eficaz, todo el material debe someterse al tratamiento necesario y el proceso debe diseñarse para garantizar que se consigue este objetivo. La validez del proceso debe verificarse inicialmente y al menos anualmente, según el riesgo, y siempre que se introduzcan modificaciones significativas en el proceso o en el equipo.
- Se deben establecer patrones de carga validados para todos los procesos de esterilización. Se recomienda utilizar esquemas detallados o fotografías en los procedimientos para asegurar que la carga se dispone siempre del modo adecuado.
- La temperatura y la presión deben registrarse durante cada ciclo de esterilización y periódicamente se deben controlar con tablas de vapor. Los medidores de temperatura y presión independientes de un autoclave deben monitorizarse y registrarse en la mitad del ciclo y compararlo con las lecturas con la carga. Frecuentemente se deben realizar en la cámara ensayos de eliminación de aire y de fugas con ciclos de carga porosa.
- Cuando se prevea el contacto con superficies críticas, se debe emplear vapor limpio. Periódicamente es necesario realizar análisis de la calidad del vapor.
- Deben utilizarse indicadores térmicos que indiquen si la carga se ha esterilizado (para evitar la mezcla con productos no estériles).

#### Preparación por proceso aséptico

44. Los elementos clave del proceso aséptico incluyen:

- El mantenimiento de la integridad de la zona de proceso aséptico y el cuidado del lugar de trabajo y su entorno.
- La manipulación y preparación de los materiales de partida, en especial los procesos de desinfección.
- La introducción de los materiales en el área del proceso aséptico.
- Las técnicas estandarizadas del proceso aséptico, que incluyen el no tocar las superficies críticas, la colocación correcta de los materiales en el flujo de aire laminar y el uso de piezas específicas de equipos y la desinfección regular de los guantes.
- La separación y establecimiento de un flujo de materiales que garantice que no se producen contaminaciones cruzadas accidentales o confusión con las prescripciones o con los productos.
- La eliminación de productos y restos de materiales de la zona de trabajo.
- La realización del proceso aséptico por personal competente que esté autorizado para ello por el farmacéutico responsable.
- La presencia en la sala limpia del menor número posible de personas (no obstante, durante los llenados con medio de cultivo el número máximo de personas permitido debe ser el necesario como para que se dé el peor caso).
- En las salas de preparación de medicamentos estériles solo pueden introducirse materiales estériles, p. ej. las placas, hisopos y materiales de limpieza. Las soluciones de productos que no sean estériles deben filtrarse a través de un filtro estéril de 0,22 micras (o menos) de tamaño de poro nominal antes de ser introducidas. En el caso de que esto no sea posible, deben adoptarse las medidas necesarias para una adecuada descontaminación.

45. Para validar la técnica de proceso aséptico en la preparación de medicamentos estériles se recomienda seguir la técnica de validación aséptica con medio de cultivo según cada nivel de riesgo tal y como se describe en el capítulo *Media Fill test* de la USP 797 (véase “Referencias”)



46. Cualquier intervención que tenga lugar durante el proceso de preparación debe quedar registrada en los documentos de los lotes. Debe haber una política de intervenciones que contenga intervenciones aprobadas que se hayan simulado durante el llenado con medio de cultivo.
47. Las fracciones de los viales estériles y los preparados que no se hayan utilizado tras su preparación en la cabina de flujo laminar en ambiente controlado, deben protegerse en todo momento frente a la contaminación o el deterioro para su conservación. El tiempo máximo de uso para poder reutilizar una fracción sobrante de un vial, dependerá de su estabilidad físico-química y su estabilidad microbiológica que se asignará a través del análisis de riesgo y cuyo periodo nunca será superior al tiempo máximo de conservación recogido en la matriz de riesgo (por ejemplo la estabilidad microbiológica de una solución estéril en vial de que se ha utilizado en cabina de flujo laminar en sala blanca para la extracción de una dosis o fracción en un procedimiento simple en un solo paso, con sistema cerrado a través de una jeringa estéril, de un medicamento de bajo riesgo de contaminación microbiológica, sin que se haya afectado la composición del medicamento original se clasificara como bajo riesgo y se aplicaran los periodos de validez indicados en la matriz. Solo se podrán aumentar los periodos de validez en los preparados estériles multidosis con conservantes en los que se especifique en su ficha técnica mayores periodos de validez.
48. Los componentes desechables estériles como filtros, agujas, etc. no deben utilizarse más allá de una sesión de trabajo debiendo ser desechados al final de la sesión o del día.
49. Cuando se llenen muchos envases y siguiendo los límites de utilización y las instrucciones especificadas por los fabricantes de los filtros se procederá a hacer el ensayo de integridad de los filtros para garantizar que no se excede la capacidad del filtro por utilizar excesivos volúmenes o porque las soluciones tengan una alta carga microbiana. El material del filtro debe ser compatible con el producto.
50. La transferencia de materiales a un lugar de trabajo de grado A se hace generalmente por desinfección o sanitización en vez de por esterilización, y por ello es necesario contar con un procedimiento validado para este proceso. Es esencial validar el método mediante estudios prácticos que demuestren la eficacia. Vaporizar con un spray y limpiar posteriormente se considera más eficaz que solo vaporizar.
51. Es recomendable que los materiales de partida y componentes utilizados en la preparación aséptica estén previamente esterilizados irradiados con radiación gamma o estériles con doble/triple envoltura mejor que aplicar un spray sobre cada uno de los componentes en la zona de grado A (p. ej. jeringas en envoltura sellada estéril solo se debe abrir en la zona de la cabina)

#### **Sección 4. Control de calidad.**

52. Todos los materiales de partida y materiales de acondicionamiento deben someterse a un análisis visual antes de su uso para asegurarse de que cumplen las especificaciones.
53. Si un producto se prepara para ser administrado a un solo paciente, requerirá únicamente una comprobación del aspecto y la limpidez final del producto terminado. En el caso de llenado de productos con estrecho margen terapéutico se pueden



emplear controles de llenado gravimétrico que permitan asegurar la correcta preparación y llenado.

54. El alcance de los análisis de control de calidad fisicoquímicos y microbiológicos se ha de definir en base a una evaluación del riesgo.
55. Las muestras para los análisis fisicoquímicos y microbiológicos pueden obtenerse de productos que no se utilizan, de muestras adicionales que hayan sido preparadas expresamente para el muestreo o muestras tomadas durante el proceso.
56. Cuando se prepare un lote de más de 25 unidades será necesario realizar un análisis microbiológico del lote. Este control se realizará una vez finalizada la preparación pero antes de la liberación del lote.
57. Todo crecimiento microbiano debe ser investigado y documentado en un informe de desviaciones por escrito.
58. El farmacéutico responsable debe garantizar que el personal implicado en el control de calidad tiene suficientes conocimientos sobre microbiología y que los sistemas de garantía de calidad se revisan periódicamente.

### **Sección 5. Monitorización.**

59. La monitorización se realiza para demostrar que el proceso, el personal y las instalaciones están bajo control.
60. La monitorización comprende las actividades de cualificación (clasificación “en reposo”) y la monitorización del entorno de las unidades en uso (monitorización del entorno “en funcionamiento”).
61. El principal criterio por el que las instalaciones estériles se evalúan debe ser el riesgo de contaminación microbiológica del producto. No obstante, debido a la falta de precisión y variabilidad asociada a los métodos de ensayo microbiológicos se recomienda complementar el control del entorno microbiológico con una monitorización física más práctica.
62. El alcance de la monitorización ha de estar definido y se ha de realizar en base a la evaluación del riesgo. Esta sección incluye recomendaciones sobre la frecuencia de la monitorización. Los procedimientos deben estar siempre documentados.
63. Los datos de los ensayos que sean significativos así como las acciones recomendadas se deben plasmar en un informe escrito que ha de ponerse en conocimiento de todo el personal clave. Se deben conservar registros completos para futuras referencias.
64. Clasificación en reposo. Debe evaluarse el cumplimiento con el grado que corresponda de zona limpia de todas las salas implicadas en el proceso de preparación estéril, inicialmente (para clasificar las salas), tras un cambio u operación de mantenimiento y periódicamente según la frecuencia establecida.

En la tabla siguiente se recogen las frecuencias recomendadas para los ensayos de clasificación.



*Frecuencias recomendadas para los ensayos de clasificación*

<b>Cabinas (CFL / CSB)</b>	<b>Frecuencia</b>
Contaje de partículas	Anual
Cambios de aire/hora	
Velocidades del aire en lugar de trabajo	
Controles de verificación de la integridad de los filtros	
<b>Aisladores</b>	<b>Frecuencia</b>
Ensayos de funcionalidad de las alarmas de los aisladores	Anual
Ensayo de fugas del aislador	
Controles del ensayo de integridad de los filtros	
<b>Salas</b>	<b>Frecuencia</b>
Contaje y tamaño de partículas	Anual
Controles de verificación de la integridad de los filtros	
Cambios de aire/hora	
Diferencia presión entre salas	

**Monitorización del entorno**

65. La monitorización regular del entorno, del proceso y del producto terminado es parte esencial de la garantía de calidad de los productos de preparación estéril. Hay normas y directrices disponibles para la mayor parte de los aspectos físicos y microbiológicos (PIC/S y guía NCF para fabricación industrial). El farmacéutico responsable y demás personal clave deben conocer estos documentos, en especial la parte que se refiere a los procesos estériles.
66. Es muy importante analizar el sentido de los resultados obtenidos, estudiar las tendencias y establecer valores internos y límites de acción. La información obtenida debe ser tratada de forma activa y no simplemente archivada.
67. Cada unidad debe disponer de un programa de ensayos periódicos (p. ej. diario, semanal, mensual, trimestral y anual) con todos los resultados documentados y mantenidos para su inspección. Los programas de monitorización deben confirmar que el entorno cumple las normas pertinentes. No sustituyen a la vigilancia de los trabajadores para garantizar el correcto funcionamiento del equipo. Las frecuencias recomendadas de monitorización física y microbiológica se encuentran en las tablas siguientes:

*Frecuencias recomendadas para la monitorización física.*

<b>Cabinas (CFL / CBS)</b>	<b>Frecuencia</b>
Presión diferencial entre filtros HEPA	Antes de comenzar a trabajar*
Contaje de partículas	Trimestralmente, en fase de trabajo
<b>Aisladores</b>	<b>Frecuencia</b>
Presión diferencial entre filtros HEPA	Antes de comenzar a trabajar*
Integridad del guante del aislador	Controles visuales, cada sesión.
Ensayo de carga de presión del aislador	Semanal
<b>Salas</b>	<b>Frecuencia</b>
Temperatura	Antes de comenzar a trabajar*
Humedad	Antes de comenzar a trabajar*
Presión diferencial entre salas	Antes de comenzar a trabajar*

\* generalmente una vez al día.



*Frecuencias recomendadas para la monitorización microbiológica.*

Método	Frecuencia (zona de trabajo)	Frecuencia (entorno zona de trabajo)
Placas sedimentación	Cada sesión de trabajo	Semanalmente
Dedos de guantes	Al final de cada sesión	Al final de cada sesión
Placas de contacto	Semanalmente	Mensualmente
Muestras de aire	Trimestralmente	Trimestralmente

En ausencia de controles sobre el producto terminado, la monitorización microbiológica cobra un papel de extrema importancia. La primera indicación de que ha habido una contaminación en el lugar de trabajo puede ser una septicemia o pirexia en un paciente. La monitorización frecuente y la comunicación con celeridad de estos episodios desde las unidades clínicas al farmacéutico responsable son de gran ayuda para reducir esta posibilidad

68. Los resultados de los ensayos microbiológicos requieren un análisis cuidadoso para elucidar las tendencias. La relativa falta de precisión de los métodos y los bajos niveles de contaminación detectados no son fácilmente interpretables. Se deben establecer niveles de aviso o de alerta Si se exceden los niveles de alerta en ocasiones aisladas puede que no sea necesaria ninguna otra acción que la de examinar los sistemas de control. No obstante, la frecuencia con la que se excedan esos límites debe estudiarse. Si la frecuencia aumentara entonces habría que adoptar medidas para disminuirla. A continuación se muestran los límites para los ensayos recomendados:

*Límites recomendados para la monitorización física*

Grado	Máximo número permitido de partículas por m <sup>3</sup> con tamaño igual o superior a:			
	En reposo		En funcionamiento	
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	N/D	N/D

N/D: no definido.

*Límites recomendados para la monitorización microbiológica*

Grado	Límites recomendados de contaminación microbiológica <sup>(a)</sup>			
	Muestra de aire(ufc/m <sup>3</sup> )	Placas de sedimentación diámetro 90 mm (ufc/4horas) <sup>(b)</sup>	Placas de contacto diámetro 55 mm (ufc/placa)	Impregnación guantes: 5 dedos (ufc/guante)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) Valores medios

(b) El tiempo de exposición de las placas debe ser de 4 horas.

Para clasificar las zonas en grado A, debe tomarse en cada punto de muestreo un volumen mínimo de muestra de 1 m<sup>3</sup> lo que permite asegurar que la clasificación no se ve afectada negativamente por un recuento falso asociado a otros factores. Para el grado A, la clasificación de partículas del aire es la ISO 4 determinado por el límite de tamaño de partícula ≥ 5,0 µm. Para el grado B, la clasificación de partículas del aire es



la ISO 5 para los dos tamaños de partículas considerados. Para el grado C la clasificación de partículas del aire es la ISO 7 y la ISO 8, respectivamente. Para el grado D la clasificación de partículas del aire es la ISO 8.

La metodología descrita en la norma EN/ISO 14644-1 en términos de clasificación, define el número mínimo de puntos de muestreo y el tamaño de la muestra, basados en el límite de clase para el mayor tamaño de partícula tomada en consideración y en el método de evaluación de los datos recogidos. Para clasificar las zonas deben usarse contadores de partículas portátiles con tubos de toma de muestra de longitud corta, ya que en los sistemas de muestreo remotos con tubos de larga longitud la velocidad de precipitación de las partículas con un tamaño  $\geq 5 \mu\text{m}$  es mayor. Los cabezales isocinéticos de muestreo deben utilizarse en sistemas de flujo de aire unidireccional.

La clasificación “en funcionamiento” puede demostrarse a través de operaciones habituales, simuladas o durante la simulación mediante llenado con medios de cultivo cuando se requiera la simulación del peor caso.

La norma EN/ISO 14644-2 proporciona información sobre las pruebas que pueden realizarse para demostrar el cumplimiento continuado con la clasificación del grado de limpieza asignado.



### Anexo 3. Matriz de riesgos para preparaciones no estériles.

Antes de realizar una preparación de un medicamento por primera vez, el servicio de farmacia debe llevar a cabo una evaluación apropiada de los riesgos asociados con el fin de determinar el nivel del sistema de calidad que debe aplicarse. Esta evaluación debe formar parte del expediente de información de producto de cada preparación. En este anexo se incluye un modelo de decisión (matriz) para la evaluación de los riesgos de las preparaciones no estériles que permite determinar el nivel de riesgo de la preparación. Los criterios de decisión para la evaluación de los riesgos se han agrupado en 6 categorías, teniendo en cuenta:

1. El proceso de preparación.
2. La vía de administración de la preparación.
3. El perfil de seguridad del medicamento.
4. La cantidad de unidades preparadas.
5. La distribución de la preparación.
6. La vulnerabilidad del preparado (estabilidad, conservación, acondicionamiento). Se consideran sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica aquellas que pueden ser como nutrientes de los microorganismos (aminoácidos, péptidos, lípidos, hidratos de carbono, vitaminas, electrolitos, oligoelementos, o combinaciones de estos elementos)

A cada criterio de decisión le corresponde un factor alfabético de graduación del riesgo que va desde la "A" a la "D" siendo éste el valor de mayor riesgo, reservado para aquellas preparaciones en las que la posibilidad de que se produzca una contaminación es alta y/o las consecuencias de un posible error de preparación pueden ser graves para el paciente. Si para una preparación existen varias posibilidades dentro de una misma categoría, se debe elegir siempre la de mayor riesgo. La combinación de los resultados lleva a tres posibles niveles de riesgo (alto, medio y bajo). Según el nivel de riesgo obtenido se establecen los requisitos necesarios para esa preparación.

La "validación galénica" se refiere a la realización de estudios de estabilidad de la forma farmacéutica de la preparación final y de los productos intermedios en base a los ensayos descritos en la farmacopea de cada preparación durante su diseño y preparación para asegurar la calidad del producto final durante todo el periodo de validez, en su acondicionamiento y cumpliendo las indicaciones de conservación. La relación de estudios galénicos obligatorios según forma farmacéutica necesarios para la validación galénica se describe en el anexo 4 sobre *Recomendaciones específicas para preparaciones no estériles*. Por ejemplo en las suspensiones preparadas a partir de medicamentos sólidos, puesto que son sistemas inestables, debe validarse siempre su estabilidad galénica para asegurar la redispersabilidad, homogeneidad de la preparación tras la agitación, ausencia de agregados y/o precipitados durante el periodo de validez. En caso de urgencia, se recomienda entregar de forma temporal las preparaciones en unidades monodosis que contengan la dosis individualizada para el paciente; por ejemplo, en jeringas orales, jeringas precargadas para sonda o en contenedores monodosis para líquidos.



<b>MATRIZ PREPARACIONES NO ESTÉRILES</b>	
<b>Proceso de preparación</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redispersión o dilución de medicamentos sólidos para su posterior dosificación parcial o en forma multidosis.</li> <li>• Preparaciones que requieran dispositivos y operaciones especiales durante su preparación o administración.</li> <li>• Preparaciones que requieran cálculos complejos con conversión de unidades (mg-mmol, mg-%) para determinación de dosis y concentración.</li> <li>• Reconstitución y dilución de preparaciones líquidas extemporáneas o multidosis utilizando diferentes diluyentes o volúmenes no indicados en ficha técnica/prospecto o en bibliografía</li> <li>• Mezclas de más de 2 medicamentos en solución, suspensión o emulsión sin datos de estabilidad.</li> <li>• Proceso de preparación unitaria que dura más de 20 minutos.</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redispersión o dilución de medicamentos sólidos para administración extemporánea en forma líquida no indicada las instrucciones en el prospecto o ficha técnica siempre que se administre todo el contenido. Uso total.</li> <li>• Preparaciones que requieren cálculos sencillos.</li> <li>• Proceso de preparación unitaria que dura entre 5 y 20 minutos.</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reconstitución y dilución sencilla de preparaciones líquidas extemporáneas o multidosis siguiendo ficha técnica/prospecto con dispositivos o indicaciones del volumen fijo de reconstitución (vasos, frascos, jeringas orales, enemas) y con concentración conocida.</li> <li>• Preparaciones que no requieren cálculos.</li> <li>• Proceso de preparación unitaria que dura menos de 5 minutos</li> </ul>	<b>A</b>
<b>Vía de administración de la preparación</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucosas internas, vía vaginal o intranasal.</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vía oral, bucal, sublingual o rectal. Sondas u ostomías.</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vía tópica, transdérmica sobre superficie o piel intacta.</li> </ul>	<b>A</b>
<b>Perfil de seguridad del medicamento</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potencialmente letales en caso de sobredosis.</li> <li>• Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso.</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrecho margen terapéutico.</li> <li>• Alta incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración.</li> <li>• Medicamentos de ensayo clínico o de especial control médico (opiáceos).</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demás (sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración)</li> </ul>	<b>A</b>
<b>Cantidad de unidades preparadas</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para más de 25 pacientes</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre 25 y 2 pacientes</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para 1 paciente</li> </ul>	<b>A</b>
<b>Vulnerabilidad de la preparación</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sustancias de alto riesgo de contaminación microbiológica que requieren manipulación en ambiente controlado para uso multidosis.</li> <li>• Formas farmacéuticas complejas de liberación modificada.</li> </ul>	<b>D</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicamentos con alto riesgo de inestabilidad fisicoquímica, higroscópicos, riesgo de oxidación, riesgo de precipitado, agregación, degradación pH dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases.</li> <li>• Sistemas inestables emulsiones y suspensiones a partir de sólidos que requieren validación galénica para poblaciones vulnerables.</li> <li>• Preparaciones cuya información de estabilidad no está disponible.</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparados de bajo riesgo de contaminación para uso multidosis.</li> <li>• Información de estabilidad y conservación publicada en estudios validados, ficha técnica o prospecto.</li> <li>• Preparados sensibles a la luz o temperatura.</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparaciones de bajo riesgo de contaminación para uso inmediato con estabilidad conocida uso total.</li> </ul>	<b>A</b>
<b>Distribución de la preparación</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso exclusivo para otros hospitales</li> </ul>	<b>C</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso combinado para el hospital que lo prepara y para otros hospitales</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso exclusivo para el hospital que lo prepara</li> </ul>	<b>A</b>



NIVEL DE RIESGO Y REQUISITOS ASOCIADOS		
Nivel de riesgo	Requisitos de preparación	Otros requisitos <sup>(1)</sup>
Si el conjunto de letras contiene al menos una D, la preparación se considera una "preparación de riesgo alto" <sup>(2)</sup>	Servicio de farmacia. Preparación en la zona de preparación de no estériles en sala blanca (ambiente controlado)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validación galénica obligatoria.</li> <li>Plazo de validez según cuadro inferior o según estudios que superen los establecidos en las recomendaciones</li> </ul>
Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una "preparación de riesgo medio".	Servicio de farmacia. Preparación en la zona de preparación de no estériles en sala blanca (ambiente controlado)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validación galénica obligatoria.</li> <li>Plazo de validez según cuadro inferior o según estudios que superen los establecidos en las recomendaciones.</li> </ul>
	Servicio de farmacia. Preparación en zona de preparación de no estériles sin sala blanca	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validación galénica obligatoria.</li> <li>Plazo de validez según cuadro inferior.</li> </ul>
Si el conjunto de letras contiene menos de tres B (ninguna C ni D) se considera una "preparación de riesgo bajo".	Servicio de farmacia. Preparación en la zona de preparación de no estériles en sala blanca (ambiente controlado)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validación galénica recomendable.</li> <li>Preparaciones multidosis a partir de medicamentos comercializados siguiendo instrucciones de ficha técnica, prospecto o publicaciones relevantes.</li> <li>Plazo de validez según cuadro inferior o según estudios publicados o propios que superen los establecidos en las recomendaciones</li> </ul>
	Servicio de farmacia. zona de preparación de no estériles sin sala blanca	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validación galénica recomendable.</li> <li>Preparaciones multidosis a partir de medicamentos comercializados siguiendo instrucciones de ficha técnica, prospecto o publicaciones relevantes.</li> <li>Plazo de validez según cuadro inferior.</li> </ul>
	Unidad de enfermería en planta, sin ambiente controlado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar la administración en las 12-24 horas desde preparación.</li> <li>Plazo de validez en preparados multidosis según ficha técnica/prospecto.</li> <li>Plazo de validez en redispersiones de sólidos orales para uso inmediato: 12-24 horas.</li> </ul>
PLAZOS DE VALIDEZ		
Preparaciones no acuosas (cápsulas, comprimidos, supositorios...)		Hasta el 25% de la caducidad original, máximo 6 meses.
Preparaciones acuosas	Vía oral (soluciones, suspensiones...)	14 días a temperatura entre 2 y 8 °C
	Vía no oral (cremas, soluciones tópicas...)	La duración del tratamiento, máximo 30 días

(1) En aquellos casos en los que un servicio de farmacia asigne plazos de validez superiores a los establecidos, deberá realizar un control de calidad galénico y de estabilidad y estar convenientemente documentadas. Las preparaciones solo pueden almacenarse a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente si no está contraindicada esa posibilidad.

(2) Las preparaciones de riesgo alto deben someterse a un doble chequeo antes de preparación.



## **Anexo 4. Recomendaciones específicas para preparaciones no estériles.**

### **Introducción**

Toda preparación no estéril debe evaluarse de conformidad con la matriz de riesgo para preparaciones no estériles (anexo 3). El personal que intervenga en la preparación de medicamentos no estériles deberá reunir los requisitos de cualificación que correspondan (anexo 5). Este anexo es un suplemento a la guía que establece recomendaciones adicionales específicas para las preparaciones no estériles en el servicio de farmacia

### **Sección 1. Recomendaciones generales.**

1. De acuerdo con la clasificación de riesgo de la matriz de no estériles se identificarán qué preparaciones pueden prepararse en las unidades de enfermería y cuáles deben ser centralizadas en los servicios de Farmacia. Se recomienda que la zona de preparaciones no estériles sea una zona controlada incluida en el área controlada de preparación del servicio de farmacia.
2. La vestimenta en la zona de preparaciones no estériles debe incluir calzas, bata de material libre de partículas, gorro y mascarilla. Se debe asegurar una adecuada higiene de manos, uso de soluciones hidroalcohólicas y utilización guantes sin polvo para la preparación.
3. Se debe disponer de sistemas de lavado de material, equipos y utensilios así como de estufas de secado, gasas o trapos que no liberen partículas, jabones y detergentes adecuados. El aclarado final del material, equipos y utensilios debe realizarse con agua purificada.
4. La manipulación de medicamentos no estériles que supongan un riesgo para el manipulador (citotóxicos y biopeligrosos) debe realizarse tras la valoración del farmacéutico responsable siguiendo las recomendaciones de vestimenta, protección y eliminación de residuos.

### **Sección 2. Equipo y material de acondicionamiento.**

1. El equipo disponible para la preparación debe estar acorde con el diseño, el número de preparaciones a realizar y el tipo de formas farmacéuticas.
2. Los utensilios y equipos deben estar diseñados con material adecuado de forma que las partes que entren en contacto con la preparación no deben reaccionar con ésta, adicionarse a la misma ni absorberla de forma que quede afectada la calidad del producto y, en consecuencia, se origine algún peligro. Además deben estar diseñados de forma que puedan limpiarse y desinfectarse a fondo de forma fácil tras su utilización.
3. Las balanzas de precisión y material de medida volumétrica deben de la escala y precisión adecuadas. Los equipos de medición, pesada, registro y control deben calibrarse y comprobarse a intervalos definidos según métodos adecuados.
4. Los envases para el acondicionamiento primario de las preparaciones deben asegurar la correcta conservación del preparado para mantenerlo herméticamente cerrado, protegido de la luz, la humedad y posible contaminación externa durante su conservación y utilización. Es recomendable que posean sellados y sistemas indicadores de primera apertura. Los materiales se seleccionarán en función de las propiedades físico-químicas de cada preparación.



### Sección 3. Plazo de validez y fecha de máxima utilización.

1. Las preparaciones no estériles de bajo riesgo que se realicen en unidades de enfermería serán de uso inmediato debiendo utilizarse en las 12-24 horas siguientes a su preparación. Solo aquellos medicamentos no estériles comercializados como multidosis que requieren reconstitución previa a su utilización siguiendo las instrucciones de ficha técnica o prospecto podrán conservarse en las condiciones y durante el tiempo asignado de acuerdo a las especificaciones establecidas.
2. Para las preparaciones no estériles realizadas en el servicio de farmacia la asignación de los plazos de validez y de la fecha máxima de utilización deberán también estar de acuerdo con las instrucciones de la ficha técnica o del prospecto. En el caso de no disponer de dicha información el farmacéutico responsable deberá asignar un plazo de validez conservador de acuerdo con las recomendaciones indicadas en la tabla siguiente siempre que la estabilidad fisicoquímica del principio activo y los resultados de la validación realizada lo permitan.

Plazos de validez		
Preparaciones no acuosas (cápsulas, comprimidos, supositorios...)		Hasta el 25% de la caducidad del original, máximo 6 meses
Preparaciones acuosas	Vía oral (soluciones, suspensiones...)	14 días a temperatura entre 2 y 8 °C
	Vía no oral (cremas, soluciones tópicas...)	La duración del tratamiento, máximo 30 días

3. En el caso de preparaciones no estériles de riesgo bajo o de riesgo medio realizadas en zonas de preparación de ambiente no controlado se recomienda asignar los plazos de validez de dicha tabla.
4. En el caso de preparaciones realizadas en zonas de preparación controladas se pueden asignar periodos de validez más amplios teniendo en cuenta las indicaciones de la bibliografía y estudios publicados relevantes siempre que se sigan todos los puntos de la preparación: materiales de partida, proceso de preparación, control de calidad, acondicionamiento y conservación.
5. La asignación de plazos de validez superiores a los indicados en la bibliografía deberán estar validados con estudios propios de estabilidad galénica, fisicoquímica y microbiológica de la preparación no estéril.
6. El control para la validación del proceso de preparaciones no estériles incluye la validación galénica en la que se realizarán los ensayos correspondientes a las distintas formas farmacéuticas que se describen a continuación. Otros ensayos que se pueden realizar durante la validación galénica de las preparaciones se describen en la Farmacopea Europea según el tipo de preparación.



## Sección 4. Preparación según forma farmacéutica.

### 4.1. Preparación de sólidos orales (polvos, papelillos, cápsulas, comprimidos)

1. En la preparación de sólidos orales a partir de medicamentos comercializados se deben seguir los procedimientos normalizados de trabajo por forma farmacéutica.
2. El medicamento de partida debe ser pulverizado para reducir al máximo el tamaño de partícula previo al inicio de la preparación.
3. El proceso de mezclado de polvos debe realizarse con el instrumental o aparataje adecuado (mezcladores de polvos, mortero)
4. Durante la preparación, acondicionamiento y conservación es recomendable controlar la presencia de nivel de humedad especialmente en las sustancias sensibles a la hidrólisis, formas farmacéuticas que pueden adherirse a los contenedores, rotura o reblandecimiento de coberturas exteriores.
5. Los controles de calidad a realizar para la validación galénica deberán incluir siempre el control de uniformidad de masa del producto final de modo que todas las unidades preparadas se encuentren dentro del margen establecido entre el 90% y 110% del peso medio deseado.
6. El acondicionamiento final deberá realizarse en base a las especificaciones del medicamento de partida, su estabilidad fisicoquímica y galénica. El almacenamiento deberá realizarse en un ambiente de humedad controlada y a la Temperatura especificada en la ficha técnica o en el etiquetado del fabricante. Si no se especifica, el fármaco debe almacenarse a temperatura ambiente controlada ( $< 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y no exceder el 60% de humedad relativa. En el caso de sustancias con riesgo de inestabilidad (por ejemplo sustancias altamente higroscópicas) es recomendable realizar un control de estabilidad galénico durante todo el periodo de validez.

### 4.2. Preparación de soluciones, suspensiones y emulsiones.

1. La reconstitución de soluciones, suspensiones y emulsiones comercializadas como tales se hará siempre siguiendo las instrucciones especificadas en ficha técnica y prospecto y asignando el periodo de validez indicado en la información del medicamento. Se podrán realizar tanto en unidades de enfermería como en el servicio de farmacia.
2. La preparación de formas líquidas a partir de medicamentos comercializados (no indicado en la ficha técnica o prospecto) es una práctica habitual para poder adaptar el medicamento a las necesidades especiales de determinados pacientes, para su correcta dosificación y administración especialmente en pacientes pediátricos, ancianos con dificultades de deglución, administración por sondas y por ostomías.
3. La selección del medicamento y la forma farmacéutica de partida deberá establecerse en función de cada preparado, su estabilidad y las características del paciente.
4. Se debe utilizar agua purificada o estéril para la reconstitución, redispersión o solubilización de los medicamentos.
5. Es recomendable que la preparación se realice en el servicio de farmacia. En las unidades de enfermería tras validación de la preparación por el servicio de farmacia.



solo se podrán preparar medicamentos para uso inmediato preparado como la dispersión de comprimidos, capsulas, polvos de medicamentos de bajo riesgo para administrar por sondas u ostomías de acuerdo a las guías de administración de medicamentos por sonda u ostomía. En el caso de una nueva preparación que no dispone de bibliografía, ésta siempre deberá estar validadas por el servicio de farmacia en base a las guías publicadas y los estudios propios de validación realizados.

6. Las preparaciones de formas líquidas soluciones, suspensiones y emulsiones para uso multidosis preparadas a partir de la manipulación de medicamentos comercializados siempre se llevarán a cabo en el servicio de farmacia.
7. Si se utilizan medicamentos inyectables para la preparación de soluciones o suspensiones, el farmacéutico debe siempre asegurar la adecuación a la nueva vía de administración (pH, osmolaridad) y la ausencia de sustancias o excipientes que puedan ser peligrosos para el paciente (especialmente en pacientes pediátricos)
8. Las soluciones, tras su preparación se deben asegurar la ausencia de partículas, limpidez y ausencia de precipitados durante el periodo de validez asignado.
9. Se debe identificar correctamente la concentración y volumen total de las soluciones preparadas.
10. Las suspensiones preparadas a partir de medicamentos sólidos para uso multidosis son sistemas inestables por lo que para validación galénica se debe comprobar siempre la redispersabilidad, homogeneidad de la preparación tras la agitación, ausencia de agregados, y/o precipitados durante el periodo de validez y de su utilización en el paciente.
11. En el caso de urgencia, se recomienda entregar de forma temporal las preparaciones en unidades monodosis que contengan la dosis individualizada para el paciente; por ejemplo, en jeringas precargadas orales, o precargadas para sonda o en otros contenedores monodosis para líquidos.
12. Todas las suspensiones deben ser etiquetadas indicando "Agitar antes de usar" e informar al usuario de cómo asegurarse de la correcta homogenización (control visual).
13. Es recomendable el uso de contenedores transparentes o translucidos translúcidos que permitan el control visual del preparado para asegurar la correcta homogenización previo a la administración.
14. En la preparación de suspensiones a partir de sólidos se recomienda triturar y tamizar el medicamento para minimizar al máximo el tamaño de partícula con un mortero o triturador adecuado. Se debe formar inicialmente una masa homogénea con una pequeña cantidad de diluyente. Después se debe ir incorporando cantidades al recipiente para arrastrar todo el contenido de medicamento en el envase de medida de volumen final. Posteriormente enrasar y homogenizar adecuadamente (en muchos casos puede ser recomendable el uso de batidoras o agitadores). Finalmente se debe transferir al contenedor final. En el caso de dividirlo en distintos contenedores, se debe asegurar la homogeneidad de la suspensión durante el llenado de los envases agitando frecuentemente.
15. La preparación de emulsiones con bases oleosas o acuosas requiere en la mayoría de los casos una homogenización energética, se recomienda uso de emulsificadores o batidoras.



16. Las emulsiones preparadas a partir de materias con alto riesgo de contaminación deben realizarse en zonas de preparación de no estériles con ambiente controlado, en la presala de las salas blancas.
17. Las emulsiones deben ser etiquetadas indicando "Agitar antes de usar".

#### **4.3. Preparación de supositorios.**

1. La preparación de supositorios debe realizarse siempre conforme a los procedimientos normalizados descritos en la Farmacopea Europea.
2. No utilizar medicamentos que puedan ser irritantes, abrasivos o cáusticos por vía rectal.
3. El excipiente o base seleccionada debe permitir la liberación y absorción adecuada del medicamento.
4. En el caso de medicamentos sólidos se debe triturar y tamizar el medicamento de partida para minimizar el tamaño de partícula.
5. Dentro de los controles se realizará el control de homogeneidad de peso donde los supositorios deben estar dentro del 90 – 110% del peso medio ideal.

#### **4.4. Preparación de cremas, geles tópicos, pomadas, ungüentos y pastas.**

1. La preparación de formas farmacéuticas de uso tópico debe realizarse siempre conforme a los procedimientos normalizados descritos en las monografías de la Farmacopea Europea.
2. No utilizar medicamentos que puedan ser irritantes, abrasivos o cáusticos por vía tópica.
3. El excipiente o base seleccionada debe permitir la liberación y absorción adecuada del medicamento.
4. En el caso de medicamentos sólidos se debe triturar y tamizar el medicamento de partida para minimizar el tamaño de partícula.
5. Dentro de los controles finales de estabilidad hay que asegurar la uniformidad del preparado, extensibilidad, ausencia de cristales, ausencia de separaciones de fases mediante la extensión del preparado final sobre una superficie transparente o la piel.
6. Se recomienda envasar en envases herméticamente cerrados que protejan de la luz convenientemente durante conservación y utilización.
7. Para la primera aplicación o utilización en el paciente se recomienda realizar una primera prueba en una pequeña superficie de su piel para confirmar la ausencia de irritación o reacción a la aplicación.



### **Sección 5. Fraccionamiento de comprimidos orales.**

1. El fraccionamiento de comprimidos es a veces necesario para cumplir una posología determinada adaptada a las necesidades específicas de un paciente o grupo de pacientes en el hospital.
2. La divisibilidad de los comprimidos es una propiedad que evalúan las agencias reguladoras de la Unión Europea de conformidad con lo establecido en la Farmacopea Europea antes de conceder la autorización de comercialización del medicamento. Una vez evaluada, esta propiedad se recoge en la información de la ficha técnica / prospecto del medicamento. Por tanto, si dicha información está incluida, un comprimido puede fraccionarse.
3. Hay que considerar las distintas marcas de un medicamento puesto que puede darse el caso de que algunas incluyan comprimidos divisibles y otras no.
4. Los medicamentos de especial control médico o con medidas especiales de seguridad y los medicamentos con principios activos de estrecho margen terapéutico que no sean divisibles según la información de la ficha técnica / prospecto no se deben fraccionar valorándose en estos casos otras alternativas para cubrir las necesidades del paciente. En cuanto al tipo de comprimido no se deben fraccionar los comprimidos de liberación modificada (prolongada, pulsátil o retardada, incluidos los gastrorresistentes), los de uso bucal ni los liofilizados orales (de acuerdo con la clasificación de la monografía de comprimidos de Farmacopea Europea).
5. Ante la ausencia en el mercado de una alternativa terapéutica disponible el farmacéutico responsable deberá hacer un balance del beneficio/riesgo del fraccionamiento.

#### **Fraccionamiento de comprimidos para administración inmediata.**

6. En el caso de que el fraccionamiento del comprimido sea necesario para un paciente determinado se realizará inmediatamente antes de la administración del mismo, teniendo en cuenta las directrices generales establecidas en esta Guía sobre preparaciones extemporáneas, según las cuales este tipo de preparación se puede realizar en las unidades de enfermería en planta.
7. La fracción sobrante debe acondicionarse y conservarse correctamente hasta la siguiente administración. En este caso, no se deben fraccionar varios comprimidos simultáneamente. Antes de fraccionar un nuevo comprimido se debe asegurar que las fracciones anteriores se han administrado.

#### **Fraccionamiento de comprimidos para stock.**

8. En el caso de que el fraccionamiento sea necesario para un grupo de pacientes con una misma necesidad se puede realizar sobre varios comprimidos a la vez teniendo en cuenta las directrices establecidas en esta Guía sobre preparaciones para stock, en particular lo establecido en los capítulos 3 y 4, según las cuales este tipo de preparación solo se puede realizar de forma centralizada en la zona de preparación del servicio de farmacia.
9. Con el fin de evitar contaminaciones cruzadas, no se pueden manipular simultáneamente comprimidos de diferentes medicamentos. Tampoco se pueden manipular comprimidos de un mismo medicamento de diferentes dosis o pertenecientes a diferentes lotes.
10. En cada sesión se debe realizar el fraccionamiento de los comprimidos y el reacondicionamiento de las partes resultantes.



11. Se debe disponer de unas instrucciones aprobadas y por escrito del proceso de fraccionamiento y del proceso de reacondicionamiento.
12. Antes de iniciar el fraccionamiento se debe comprobar que en la zona de trabajo no existen restos de otra operación anterior. La zona de trabajo debe procurar las condiciones de luz, humedad y temperatura necesarias de modo que se cumplan las condiciones de conservación recogidas en la información del medicamento.
13. El etiquetado debe ajustarse a lo establecido en las preparaciones para stock, según proceda.
14. Se debe mantener un registro del fraccionamiento y reacondicionamiento que ha de incluir, al menos, la siguiente información:
  - Nombre del principio activo
  - Nombre del medicamento y dosis
  - Titular de la autorización de comercialización del medicamento
  - Número de lote del medicamento
  - Fecha de caducidad del medicamento
  - Forma farmacéutica
  - Dosis
  - Cantidad preparada
  - Nº control interno
  - Fecha máxima de utilización asignada
  - Iniciales o firma de la persona que ha realizado el proceso
  - Iniciales o firma del farmacéutico responsable que valida el proceso
15. La división de los comprimidos debe satisfacer el ensayo de uniformidad de masa en las fracciones obtenidas según lo descrito para dicho ensayo en la monografía en vigor de la Farmacopea Europea de comprimidos (*Subdivision of tablets*)
16. A las fracciones se les debe asignar un plazo de validez, el cual no debe superar el 25% del tiempo restante entre la fecha de reacondicionamiento y la fecha de caducidad del medicamento. En todo caso, el plazo de validez nunca puede superar los 6 meses.
17. El personal que lleve a cabo las operaciones de fraccionamiento y reacondicionamiento ha de disponer de las instrucciones escritas y debe recibir la formación adecuada.
18. El reacondicionamiento de las fracciones de los comprimidos debe abrirse inmediatamente antes de la administración al paciente en el hospital, nunca deben abrirse y transferirse a otro contenedor.



## Anexo 5. Recomendaciones específicas para la formación del personal.

### Introducción

La formación del personal es uno de los pilares fundamentales de la calidad en la preparación de medicamentos tal y como establece el capítulo 1 de la Guía. Este anexo recoge las áreas de conocimiento fundamentales que deben incluirse en los cursos de formación del personal, tanto el involucrado directamente en la preparación de medicamentos (i.e. personal de farmacia y enfermería) como el personal que participa en actividades que pueden afectar a la calidad de las preparaciones (i.e. personal de limpieza). La formación debe evaluarse en las acreditaciones del personal.

### Sección 1. Formación teórica.

El detalle de conocimiento sobre cada una de las áreas o temas debe adaptarse al nivel de riesgo de la actividad en la que interviene la persona, es decir, si está asociada a una preparación de alto, medio o bajo riesgo. Salvo que se especifique lo contrario, todas las áreas de conocimiento son de aplicación a los tres niveles.

#### Farmacéutico responsable y demás farmacéuticos del servicio de farmacia.

- Buenas prácticas de preparación de medicamentos
- Evaluación de riesgos de preparaciones de medicamentos en hospital: matrices de riesgo de la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria.
- Instrucciones y registros. Validación de procesos.
- Preparaciones normalizadas y expediente de información de producto
- Preparaciones estériles: técnicas y control del proceso.
- Especificaciones técnicas de las salas blancas (grados), requisitos para el desarrollo de las actividades en la preparación de medicamentos.
- Monitorización física y microbiológica de las salas blancas: metodología, periodicidad y límites de tolerancia.
- Vestuario y equipos de protección en las salas blancas.
- Limpieza de las salas blancas: requisitos de los agentes de limpieza, técnicas de limpieza, frecuencia. Validación de la limpieza.

Además todos los conocimientos que se recogen en los dos puntos siguientes para personal preparador y personal de limpieza.

#### Enfermeros y técnicos en farmacia que intervienen en la preparación.

- Buenas prácticas de preparación de medicamentos.
- Equipos, aparatos, utensilios y/o dispositivos empleados en la preparación.
- Vestuario.
- Limpieza y desinfección de manos.
- Limpieza de la zona de trabajo antes de iniciar la preparación.
- Instrucciones de preparación y de etiquetado. Registros.
- Riesgos asociados a la preparación de medicamentos (matriz de riesgos).
- Proceso aséptico.
- Técnica de manipulación de medicamentos en cabinas de flujo laminar (solo para personal que trabaje en preparaciones de nivel medio y nivel alto de riesgo)
- Conceptos:
  - Dosificación de medicamentos en función de peso, talla, edad, superficie corporal. Área bajo la curva.



- Concentración de los medicamentos (unidades de medida):
  - Molaridad, molalidad, normalidad, Osmolaridad
  - Peso/volumen: mg/ml, mEq/ml, mMol/ml.
  - Porcentajes: peso/peso, peso/volumen, volumen/volumen
  - Partes por millón (ppm)
  - Conversión entre unidades de medida y concentración
  - Resolución de problemas.
- Velocidad de administración de los medicamentos.
  - Conceptos: gotas, ml.
  - Conversión entre unidades.
  - Calculo de velocidades en gotas/min, ml/hora.
  - Resolución de problemas.
- Medicamentos y vías de administración.
  - Limitaciones relacionadas con la forma farmacéutica.
  - Limitaciones relacionadas con la composición de los medicamentos.
- Degradación, caducidad y conservación de los medicamentos
  - Alteración en la calidad de las preparaciones de medicamentos: factores fisicoquímicos (luz y temperatura), químicos ( $O_2$  y pH) y microbiológicos.
  - Conceptos de caducidad y tiempo máximo de utilización tras apertura.
- Controles de las preparaciones (solo para personal que trabaje en preparaciones de nivel de riesgo medio y alto excepto el control visual)
- Fraccionamiento de medicamentos.
- Conservación de las preparaciones de medicamentos.

#### **Personal de limpieza.**

- Técnicas de limpieza.
- Desinfectantes y demás productos de limpieza.
- Vestuario según zonas clasificadas (solo para personal que trabaje en preparaciones de nivel de riesgo medio y alto).
- Frecuencia de la limpieza en la zona de preparación. Registros.

#### **Sección 2. Formación práctica.**

Además de la teoría, la formación del personal debe incluir el conocimiento de cómo se realizan determinadas prácticas. Todas las personas que intervengan en la preparación de medicamentos, a excepción del personal de limpieza, deben demostrar mediante pruebas prácticas el conocimiento de, al menos, las siguientes técnicas:

- Lavado de manos
- Limpieza de la zona de preparación de medicamentos.
- Vestimenta
- Utilización de los equipos, materiales, utensilios o dispositivos.
- Proceso aséptico. Para validar la técnica de proceso aséptico en la preparación de medicamentos estériles se recomienda seguir la técnica de validación aséptica con medio de cultivo según cada nivel de riesgo tal y como se describe en el capítulo *Media Fill test* de la USP 797 (ver referencia). En el caso del personal de limpieza se validará la técnica de limpieza (solo para nivel de riesgo medio y alto). Se realizará mediante control microbiológico de superficies y suelos. Las pruebas de validación se realizarán tras la limpieza de la sala blanca.



## **Anexo 6. Recomendaciones específicas para preparaciones estériles en las unidades de enfermería.**

Salvo situaciones de urgencia, únicamente se autorizará la preparación fuera de las zonas estériles de los preparados calificados de bajo riesgo, que fundamentalmente incluyen transferencias simples de un volumen de un dispositivo a otro mediante sistemas cerrados, principalmente reconstitución de viales, y transferencia de un medicamento al suero o diluyente compatible para su dilución previa a la administración. Las mezclas de 2 o más medicamentos en un mismo suero o contenedor final solo podrán realizarse tras valoración del riesgo, comprobación de la estabilidad y aprobación por el servicio de farmacia.

### **1. Técnica aséptica**

En todo momento hay que asegurar una destreza técnica de preparación de estériles para asegurar la técnica aséptica.

- Previo a la apertura de las ampollas y a la utilización de los viales se debe asegurar su limpieza y ausencia de partículas en la superficie.
- Es necesario limpiar las ampollas y la superficie elastomérica de los viales con una gasa impregnada en alcohol 70°. La limpieza debe hacerse en una sola dirección para asegurar la eliminación de partículas. Debe esperarse 1-2 minutos antes de la apertura o inyección del vial hasta que el alcohol se haya evaporado.
- Nunca tocar durante la preparación las zonas de alto riesgo de contaminación que son el extremo final de las agujas, el cono de las jeringas, los cuellos de las ampollas y la zona elastomérica del vial tras su desinfección.
- En la eliminación del aire de las jeringas, tapar la aguja con su tapón o cobertura de modo que se minimice la exposición de la misma al ambiente previo a la inyección.
- Una vez realizada la administración deseche las agujas jeringas convenientemente en los contenedores de seguridad.
- Si durante la preparación por accidente se ha producido un contacto que haya podido contaminar la aguja, jeringa o vial desechar el medicamento y volver a empezar una nueva preparación.

### **2. Medida de los volúmenes para la preparación y dosificación.**

- Para realizar la medida exacta de los volúmenes de solución de reconstitución y de la solución inyectable a dosificar en el paciente se utilizará la jeringa con el volumen más próximo al volumen necesario y así asegurar una mayor precisión en la medida.
- Se deberá comprobar el volumen cargado en la jeringa una vez eliminado el aire por completo.
- Las medidas de volumen que incluyan decimales deberán realizarse con las jeringas que provean una escala de medida adecuada como por ejemplo fracciones de 0,5 ml o 0,01 ml.
- En el caso poblaciones pediátricas o de volúmenes inferiores a 0,1 ml se debe asegurar que el volumen cargado incluye el purgado del cono final de la jeringa y de la aguja de inyección.

### **3. Zona de preparación.**

La elaboración de preparados en ambientes no estériles debe realizarse en “zonas diferenciadas de preparación de medicamentos” que deben estar presentes en las plantas y en las unidades donde se preparen medicamentos. Estas áreas deben reunir las siguientes características:



- Deben estar alejadas de corrientes de aire permanentes, ventanas y puertas abiertas o mal aisladas, zonas de obras, cocinas y almacén de comidas, zona de muestras de sangre y otros fluidos, separadas de las zonas de atención y movimiento de pacientes.
- Debe asegurarse a limpieza y desinfección diarias de las superficies de trabajo y el suelo.
- Debe evitarse la presencia de papel, cartón, madera y otros materiales que desprenden partículas cerca de las superficies de preparación.
- Debe asegurarse la ausencia de posible material contaminante en la superficie de preparación como material contaminado de los pacientes, productos caducados, material de desecho, etc. Las jeringas y agujas utilizadas deben desecharse en los contenedores de seguridad apropiados una vez utilizados para evitar contaminaciones o errores por la reutilización.
- Los equipos de trasvase, jeringas y agujas estériles de un solo uso deben almacenarse en la zona de preparación de forma que se asegure su calidad óptima.

#### **4. Etiquetado.**

Las preparaciones deben estar correctamente identificadas y han de ser etiquetadas por el personal que las elabora.

- Solo aquellas inyecciones en bolo que van a ser administradas inmediatamente después de ser preparadas están exentas de ser etiquetadas.
- Bajo ninguna circunstancia una persona puede poseer al mismo tiempo en la mano varias jeringas o preparaciones sin identificar.
- El etiquetado de los medicamentos estériles preparados en las unidades de enfermería deben contener la siguiente información:
  - Nombre del medicamento.
  - Dosis expresada como cantidad total del principio activo y concentración de la solución.
  - Vía de administración.
  - Velocidad y duración de la administración, cuando proceda.
  - Volumen final, cuando proceda.
  - Fecha y hora de preparación.
  - Fecha límite de utilización o caducidad.
  - Nombre o iniciales que permitan identificar el personal que lo prepara.
- Además se debe identificar cada preparado con la etiqueta identificativa del paciente que indique su nombre completo, número de historia, cama y ubicación.

#### **5. Higiene y desinfección**

La manipulación durante la preparación es una de las fuentes de contaminación más críticas. El personal debe estar formado y entrenado para mantener la máxima asepsia durante la preparación, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- Se debe implementar un programa de higiene de manos obligatorio para todas las unidades y personal sanitario que esté implicado en la elaboración y manipulación de preparados estériles.
- Se deben utilizar soluciones hidroalcohólicas para la higiene de manos entre manipulaciones y entre cada cambio de guantes para reducir la posible contaminación microbiana.



- Se recomienda el uso de guantes ausentes de polvo, previa higiene de manos, siempre que se manipulen preparados estériles durante su elaboración y administración.
- Se debe evitar la exposición a los preparados estériles cuando el personal tenga alguna infección activa (por ejemplo, infecciones respiratorias, herpes labiales, conjuntivitis, etc). Se deben utilizar medidas de protección adicionales mascarilla, guantes, gafas para el personal manipulador y en caso de infecciones graves evitar la manipulación de estériles por el personal infectado.

## **6. Uso inmediato**

El tiempo transcurrido desde la preparación hasta la administración del medicamento es un factor crítico de cara a la contaminación microbiológica de un medicamento, especialmente cuando se prepara fuera de las cabinas estériles. Por este motivo, las preparaciones estériles realizadas en planta deben ser de uso inmediato, es decir, deben administrarse como máximo en 1-2 horas desde su preparación y en todo ese tiempo se debe asegurar su correcta conservación.

- Las ampollas una vez abiertas dejan el preparado expuesto al ambiente por lo que se puede contaminar fácilmente. Por ello se deben abrir inmediatamente antes de la preparación de la mezcla (justo antes de cargar la dosis en la jeringa) y se debe desechar siempre el sobrante tras la elaboración.
- Se recomienda el uso de preparados parenterales monodosis para uso exclusivo de un único paciente. El sobrante se desechará tras la elaboración y administración al paciente del preparado estéril.

## **7. Envases multidosis en las preparaciones estériles en las unidades de enfermería.**

- Solo las preparaciones comerciales con conservantes pueden ser calificadas como multidosis (ej: insulinas u otras hormonas inyectables en vial o en pluma). Estas preparaciones aseguran una estabilidad microbiológica y calidad de mayor duración. Pueden utilizarse hasta un máximo de 28 días siempre siguiendo las indicaciones de conservación que establece la ficha técnica. En los viales multidosis se debe limpiar siempre la superficie de inyección antes de la inserción de la aguja con alcohol 70° y una gasa y asegurar la limpieza y ausencia de partículas en la superficie antes de volver a utilizar el vial de nuevo.
- La utilización multidosis exige un cambio tanto de la aguja estéril de inserción como de jeringas u otros sistemas estériles en cada inserción.
- Es recomendable el uso de selladores adhesivos en los elastómeros de los viales que aseguren que los viales permanecen estériles durante su tiempo máximo de utilización. A su vez es recomendable el uso de adhesivos indicadores de inyección en los viales multidosis que permitan reconocer los viales que ya han sido perforados.
- Nunca se podrá dejar una aguja insertada en el vial para la dosificación con diferentes jeringas para múltiples pacientes o para múltiples dosis en un mismo paciente por el alto riesgo de contaminación.
- Antes de cada administración se debe comprobar que el medicamento está en buenas condiciones para su utilización. En el caso de soluciones, no deben observarse partículas y en el caso de suspensiones (ej.: insulina NPH) no deben observarse agregados en las paredes del vial.
- Los preparados multidosis, como plumas de insulina, hormonas, interferones, etc., en los que se insertan agujas en forma de rosca con capuchón exterior, deben ser siempre de uso unipersonal.
  - Se deben almacenar cerca del paciente (siempre que pueden conservarse a temperatura ambiente). Si van a conservarse en una nevera o espacio común



- deben identificarse correctamente indicando en todo caso el nombre y apellidos y el número de historia del paciente.
- Siempre se debe indicar la fecha de primera apertura y la fecha límite de utilización.
  - Al alta hospitalaria del paciente se le entregará la pluma, y si no procede la continuación del tratamiento, ésta se desechará.
  - Para el resto de preparaciones estériles multidosis (viales de insulina, vacunas, pruebas epicutáneas y otras preparaciones calificadas como multidosis) cada centro determinará si se autoriza su utilización para varios pacientes en función del riesgo.
  - Si durante la manipulación se produce algún incidente que comprometa la esterilidad del vial multidosis, (por ejemplo, caída al suelo, rotura, exposición a material punzante contaminado, etc) éste será desechado.
  - Los tiempos de estabilidad asignados a los viales reconstituídos se refieren al tiempo desde la reconstitución o apertura hasta el inicio de la administración al paciente.

#### **8. Estabilidad de la preparación parenteral (vial reconstituído, medicamento diluido).**

- Como norma los preparados estériles de bajo riesgo deben administrarse al paciente de forma inmediata 1-2 horas desde la reconstitución y dilución.
- Sólo los medicamentos que indiquen en la información de ficha técnica o prospecto que tienen una estabilidad en el vial tras reconstitución mayor podrán utilizarse en las siguientes 24 horas desde la primera apertura. Se deben seguir, en todo caso, las condiciones específicas de conservación del vial indicadas en la información del producto o en la facilitada por el servicio de farmacia.
- Una vez disuelto el medicamento debe comprobarse el tiempo máximo de estabilidad en solución.

En caso de tiempos largos de administración del medicamento preparado (perfusiones continuas o perfusiones intermitentes > a 2 horas) se debe confirmar con el servicio de farmacia el tiempo máximo de estabilidad de la dilución desde la preparación. Aquellas diluciones y preparaciones en las que se supere el tiempo de estabilidad establecido deben desecharse e intercambiarse por preparaciones nuevas aunque queden restos de volumen sobrantes en la preparación (p. ej. las perfusiones continuas de omeprazol deben prepararse e intercambiarse cada 12 horas que es el periodo máximo de estabilidad de la dilución).



## Referencias

### Bibliografía

- *Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*  
<https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM>
- *Pic/s guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 010-3, 1 October 2008*  
[http://www.picscheme.org/pdf/23\\_pe0103-revisedgppguide.pdf](http://www.picscheme.org/pdf/23_pe0103-revisedgppguide.pdf)
- *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario*  
<http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/home.htm>
- *The ASHP Discussion Guide on USP Chapter 797 for compounding sterile preparations. Summary of revisions to USP chapter 797.*  
[http://www.ashp.org/s\\_ashp/docs/files/discguide797-2008.pdf](http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/discguide797-2008.pdf)
- *Dutch guidelines for Good Manufacturing Practice in Hospital Pharmacy. Dutch Association of Hospital Pharmacists in cooperation with the Royal dutch Association for the Advancement of Pharmacy.*
- *Best Practices for Aseptic Media-Fill testing. Simmons H. Pharmacy Purchasing Products Sept 2007.*<http://www.pppmag.com/>

### Base legal

- Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica
- Real decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.
- Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.
- Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales