
	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019


Farmacia Isanta-Crusellas C.B

Manual de qualitat del laboratori de formulació magistral

Juny 2019


Elaborat per:	Revisat per:	Aprovat per:
Guille Isanta Crusellas		Ariadna Crusellas Losa
Data: 20/01/2019	Data:	Data: 01/02/2019

 Farmàcies Isanta	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019


	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Índex


DISPOSICIONS GENERALS.....	7
1.Objectiu.....	7
2.Àmbit d'aplicació.....	7
3.Principis generals.....	7
DEFINICIONS.....	9
PERSONAL.....	12
Principis.....	12
Requisits generals.....	12
Formació i higiene.....	12
INSTAL·LACIONS I EQUIPS.....	13
Principis.....	13
Requisits generals.....	13
Preparació de medicaments dins del laboratori de formulació magistral.....	14
Àrea de preparació.....	14
Emmagatzematge.....	15
Zones auxiliars.....	16
Equips.....	16
DOCUMENTACIÓ.....	16
Principis.....	16
Requisits generals.....	16
Documentació relativa als materials de partida i condicionament.....	17
Documentació relativa a les preparacions per a estoc.....	19
Procediments generals i documentació addicional.....	21
PREPARACIÓ.....	22
Principis.....	22
Requisits generals.....	22
Avaluació dels riscos d'una preparació.....	22
Materials de partida i de condicionament.....	23
Validació del procés de preparacions normalitzades.....	23
CONTROL DE QUALITAT.....	25
Principis.....	25
Requisits generals.....	25


	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Control de qualitat dels materials de partida.	25
Control de qualitat del producte acabat.	26
Aprovació.	27
ACTIVITATS SUBCONTRACTADES.	28
Principis.	28
Requisits generals.	28
Part contractant.	28
Part contractada.	29
PROBLEMES DE QUALITAT I RETIRADA DE PRODUCTES.	29
Principis.	29
Problemes de qualitat.	29
Retirada de productes.	30
Annexos	31
Annex 1. Matriu de risc per a preparacions estèrils	32
Annex 2. Recomanacions específiques per a preparacions estèrils.	36
Introducció.	36
Secció 1. Locals i equip.	36
Secció 2. Documentació.	41
Secció 3. Procés estèril.	41
Secció 4. Control de qualitat.	43
Secció 5. Monitoratge.	44
Annex 3. Matriu de riscos per a preparacions no estèrils.	48
Annex 4. Recomanacions específiques per a preparacions no estèrils. Introducció.	51
Secció 1. Recomanacions generals.	51
Secció 2. Equip i material de condicionament.	51
Secció 3. Termini de validesa i data de màxima utilització.	52
Secció 4. Preparació segons forma farmacèutica.	52
Annex 5. Recomanacions específiques per a la formació del personal.	56
Introducció	56
Secció 1. Formació teòrica.	56
Secció 2. Formació pràctica.	57
Referències	59
Bibliografia.	59

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Base legal 59

 Farmàcies Isanta	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

DISPOSICIONS GENERALS.

1.Objectiu.

L'objectiu de la present Guia és establir els principis i directrius de les bones pràctiques de preparació de fórmules magistrals, preparats oficinals, així com productes elaborats i semielaborats necessaris per a l'activitat diària del laboratori.

2.Àmbit d'aplicació.

La present Guia s'aplica als processos de preparació de fórmules magistrals, preparats oficinals i productes cosmètics que s'elaborin dins del laboratori de formulació magistral de la farmàcia.

L'elaboració de fórmules magistrals i preparats oficinals es regeix, a més, pel que es disposa en el Reial decret 175/2001, de 23 de febrer, pel qual s'aproven les normes de correcta elaboració i control de qualitat de fórmules magistrals i preparats oficinals.

3.Principis generals.


Les bones pràctiques de preparació de medicaments són la part de la garantia de qualitat que assegura que la preparació dels medicaments es realitza d'acord amb unes normes de qualitat apropiades amb la fi última de protegir al pacient.

El farmacèutic, i per tant la farmàcia, és responsable tècnic de la preparació de medicaments pel que ha d'adoptar les mesures necessàries a fi de garantir que les preparacions són adequades per a l'ús al qual estan destinades i que no suposen cap risc per al pacient.

Aconseguir aquest objectiu de qualitat és responsabilitat última de la direcció de la farmàcia, qui ha d'assegurar que es compta amb un sistema de qualitat eficaç proporcionant-li els recursos materials i personals necessaris per a això.

El farmacèutic responsable del laboratori de formulació magistral ha d'aprovar i revisar els procediments relatius a la preparació de medicaments així com adoptar les mesures necessàries per a garantir que les persones designades per a dur a terme tals operacions estan degudament qualificades.

Per a aconseguir aquest objectiu de qualitat el sistema de qualitat del laboratori ha d'estar dissenyat de forma lògica i correctament implantat i ha d'incorporar les bones pràctiques de preparació de medicaments.


	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Els professionals sanitaris (el metge *prescriptor i el farmacèutic responsable de la preparació) han d'assumir, de forma conjunta, a través de les comissions i/o comitès multidisciplinaris, i vies de comunicació disponibles la responsabilitat a l'hora de decidir la conveniència de preparar un medicament.

La preparació de medicaments ha d'aplicar els principis de gestió de riscos per a la qualitat (en anglès Quality Risk Management, QRM) i la qualitat per disseny (en anglès Quality by Design, QbD)

La gestió de riscos per a la qualitat és un procés sistemàtic per a la valoració, control, comunicació i revisió dels riscos per a la qualitat d'una preparació d'un medicament al llarg del seu cicle de vida. Abans de preparar un medicament la farmàcia ha de realitzar una avaluació dels riscos associats a la preparació amb la finalitat de determinar el nivell de garantia de qualitat del sistema que s'ha d'aplicar. Aquesta avaluació ha de quedar documentada. En els annexos de la Guia s'inclouen dos models de decisió (matrius) per a l'avaluació dels riscos: un per a les preparacions estèrils i un altre per a les no estèrils.

La qualitat per disseny és una sistematització en el procés de preparació basat en el coneixement del producte de partida, de les necessitats del pacient i del procés en si que permet establir uns objectius del control del procés que garanteixin la qualitat, eficàcia i seguretat del producte.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

DEFINICIONS.

A l'efecte del recollit en la present Guia s'entén per:

Bones pràctiques de preparació de medicaments: part de la garantia de qualitat que assegura que la preparació dels medicaments als hospitals es realitza d'acord amb unes normes de qualitat apropiades.

Qualitat per disseny: sistematització en el procés de preparació d'un medicament que es basa en un profund coneixement del producte de partida, de les necessitats del pacient i del procés de preparació (en anglès Quality by design, QbD).

Certificats d'anàlisi: document que proporciona un resum dels resultats de les anàlisis de mostres de productes o materials juntament amb l'avaluació del compliment d'una determinada especificació.

Especificacions: document que descriu de forma detallada els requisits que han de complir els productes o materials utilitzats o obtinguts durant la preparació. Serveixen com a base de l'avaluació de la qualitat.

Expedient d'informació de producte: conjunt de documents que proporcionen la informació relativa a una preparació normalitzada per a estoc o en el cas de preparacions extemporànies que es preparen amb certa freqüència. Aquest expedient ha d'incloure el valor afegit de la preparació, els requisits de qualitat, l'avaluació de risc, la documentació relativa al material de partida i material de condicionament, la instrucció de preparació (que ha d'incloure els controls de qualitat i la validació del mètode), els registres, les indicacions i instruccions d'ús del producte (inclosa informació per al pacient i per al professional sanitari) i la base bibliogràfica.


Farmacèutic responsable: el farmacèutic titular de la farmàcia.

Fórmula magistral: el medicament destinat a un pacient individualitzat, preparat pel farmacèutic, o sota la seva direcció, per a emplenar expressament una prescripció facultativa detallada de les substàncies medicinals que inclou, segons les normes tècniques i científiques de l'art farmacèutic, dispensat en la seva farmàcia o servei farmacèutic i amb la deguda informació a l'usuari.

Gestió de riscos per a la qualitat (en anglès Quality Risk Management, QRM): procés sistemàtic per a la valoració, control, comunicació i revisió dels riscos per a la qualitat d'una preparació d'un medicament al llarg del seu cicle de vida.

Guia de preparació de medicaments: document elaborat per la farmàcia que recull totes les preparacions de medicaments amb el nivell de risc associat.

Guia d'elaboració: document aprovat pel farmacèutic responsable que descriu els passos necessaris per a la preparació d'un medicament.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Lot: quantitat definida de medicament preparat en un procés o sèrie de processos determinats, sota condicions constants i la qualitat essencial de les quals és la seva homogeneïtat. La definició de lot aplicada a les preparacions en el laboratori de la farmàcia fa referència a un nombre determinat de preparacions normalitzades o sèrie de preparacions, per a respondre a les necessitats futures dels pacients.

Manual de qualitat: document que descriu el sistema de gestió de qualitat del servei de farmàcia de l'hospital.

Material de partida: qualsevol substància o matèria utilitzada en la preparació d'un medicament, a exclusió dels materials de condicionament. A l'efecte d'aquesta Guia no només són materials de partida les matèries primeres sinó també els medicaments comercialitzats que s'emprin en els casos de no disposar de Principi Actiu en pols.. Les matèries primeres són les substàncies (actives o inactives) empleada en la preparació d'un medicament, ja romanguin inalterades, es modifiquin o desapareguin en el transcurs del procés.

Material de condicionament: qualsevol material emprat en el condicionament de medicaments, a excepció dels embalatges utilitzats per al transport o enviament. El material de condicionament es classifica en primari (està en contacte directe amb la forma farmacèutica, p. ex. el blíster dels comprimits) o secundari (no està en contacte directe amb la forma farmacèutica, p. ex. etiqueta).

Personalització de dosi: adequació o ajust de la dosi d'un medicament a les necessitats específiques d'un pacient.


Termini de validesa: període durant el qual la preparació pot ser administrada o utilitzada en un pacient. En l'etiqueta de les preparacions pot consignar-se la data màxima d'utilització calculada a partir del termini de validesa.

Preparació (com a acció): tota operació que permet adequar un medicament a les necessitats específiques d'un pacient i/o adaptar-lo per a la seva administració o utilització. Per exemple, personalitzar les dosis o elaborar un medicament perquè estigui llest per a la seva administració. També s'inclouen les operacions associades a aquestes activitats, com l'adquisició dels materials de partida, els controls de qualitat, l'aprovació de la preparació final i el seu emmagatzematge.

Preparació (com a efecte): és el medicament disposat segons dosi i presentació adequades a les necessitats específiques d'un pacient. Una preparació és per a estoc quan es prepara amb antelació al seu subministrament i s'emmagatzema (altrament dit Producte Oficial). Una preparació està llesta per a administrar quan es troba degudament acabada, controlada, etiquetada i amb la fulla d'informació al pacient.

Procediment: conjunt d'operacions que han de realitzar-se, precaucions que han de prendre's i mesures que han d'aplicar-se, relacionades directa o indirectament amb la preparació d'un medicament.

Producte intermedi: producte obtingut durant la preparació d'un medicament, abans del seu condicionament (també conegut com a vehicle)

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Producte acabat: producte obtingut al final de tota la preparació d'un medicament, inclòs el condicionament.

Registre: recopilació manual o informàtica de totes les dades relatives a la preparació d'un medicament per a demostrar el compliment amb les instruccions o procediments.


Risc: combinació de la probabilitat que ocorri un mal i la gravetat d'aquest mal.

Sala blanca (o sala neta): sala l'ambient de la qual està controlat de forma determinada respecte a la contaminació microbiològica i per partícules. S'utilitza de manera que queda reduïda la introducció, producció i retenció de contaminants en aquesta zona.

Validació del procés: verificació documental que el procés realitzat en els paràmetres establerts, pot oferir resultats eficaços i reproduïbles per a preparar un medicament que compleixi les seves especificacions i atributs de qualitat predeterminats.

Zona confinada (campana): espai dedicat exclusivament a la preparació de medicaments especials, equipat amb un sistema d'aire i filtració tal que impedeix la contaminació del medi ambient extern per agents procedents de l'interior de la zona.

Zona de preparació: espai dedicat exclusivament a la preparació de medicaments, situat en l'àrea de preparació del laboratori de formulació magistral.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

PERSONAL.

Principis.

L'establiment i manteniment del sistema de garantia de qualitat i la correcta preparació dels medicaments depèn de les persones. Per això, ha d'haver-hi personal suficient i qualificat per a realitzar les funcions que corresponguin.


En virtut de la seva formació, el farmacèutic és el professional sanitari millor qualificat per a la preparació de medicaments. És a més el responsable tècnic de la preparació de medicaments en el laboratori de formulació magistral i de la formació del personal sanitari implicat en aquesta activitat.

Requisits generals.

1. El laboratori de formulació magistral ha de disposar dels recursos necessaris per a complir els següents requisits generals.
2. S'ha de designar un farmacèutic responsable que garanteixi que el personal sanitari involucrat en la preparació de medicaments està qualificat i/o avalat per ell mateix, per a això i que coneix els principis de les bones pràctiques de preparació de medicaments.
3. S'ha de disposar de personal qualificat i entrenat per a la preparació de medicaments. El nivell de qualificació depèn de les funcions i requisits de les activitats que vagi a dur a terme. El farmacèutic responsable ha de definir aquest nivell de qualificació.
4. Ha d'haver-hi personal suficient perquè la preparació de medicaments estigui sota control.
5. Algunes tasques poden delegar-se en altres persones sempre que tinguin la deguda competència. S'ha de nomenar un substitut per als casos d'absència del farmacèutic responsable.
6. S'ha de disposar d'un organigrama.
7. Les obligacions i responsabilitats de tot el personal, incloent les dels suplents, ha d'estar recollida en una descripció de tasques o de funcions que ha de definir el farmacèutic responsable.

Formació i higiene.

1. El farmacèutic responsable ha de garantir que s'imparteix la formació inicial i continuada necessària per al personal involucrat directament en la preparació de medicaments i la de qualsevol altre personal les activitats del qual puguin afectar la qualitat de les preparacions (per exemple, personal de neteja).

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

2. El farmacèutic responsable ha de supervisar la formació i acreditar el nivell de competència del personal que intervé en la preparació dels medicaments. L'annex 5 estableix recomanacions específiques quant a la formació del personal.
3. S'ha de disposar de procediments sobre normes d'higiene i vestimenta adequada del personal. La vestimenta ha de ser conforme a les activitats a desenvolupar i l'àmbit i lloc de preparació dels medicaments. Els requisits d'higiene i indumentària durant la preparació s'establiran en funció del nivell de risc de la preparació.
4. El risc de contaminació dels productes pel personal s'ha de minimitzar amb mètodes adequats. Tota persona afectada per una malaltia infecciosa o que presenti ferides obertes en la superfície corporal ha de comunicar-ho al responsable, el qual ha de decidir si aquesta persona està en condicions de treballar en l'àrea de preparació i quines mesures protectores específiques s'han d'adoptar per a evitar la contaminació del producte. Si no és possible una protecció adequada, no se li permetrà treballar en aquesta àrea.
5. S'ha de garantir que no existeix risc de contaminació ni per al personal ni per als productes. Està prohibit menjar, beure o fumar en les àrees de preparació.


INSTAL·LACIONS I EQUIPS.

Principis.

Les instal·lacions i els equips han de ser adequats a les operacions de preparació de medicaments i no han de suposar un risc per a la seva qualitat.

Requisits generals.

1. Per a reduir el risc de contaminació (p. ex. contaminació creuada, pols, brutícia) el disseny de les instal·lacions i equips ha de ser adequat i permetre la seva fàcil neteja. Quan es duguin a terme operacions de reparació o manteniment dels equips ha de realitzar-se la neteja i desinfecció posterior.
2. S'han de prendre mesures de precaució enfront de l'entrada d'insectes i altres animals (control de plagues).
3. Les activitats de rentada i neteja no han de ser una font de contaminació en si mateixes.
4. Les zones de preparació, emmagatzematge i control de qualitat han de ser d'accés restringit a personal autoritzat.
5. Les condicions ambientals durant la preparació, el control de qualitat i l'emmagatzematge han d'estar definides i controlades. Els resultats del control han de

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019


registrar-se, avaluar-se i conservar-se. Quan els resultats estiguin fora dels límits establerts han d'adoptar-se mesures correctores.

6. Totes les zones han d'estar netes, ordenades i ben il·luminades.
7. Les àrees de diferent nivell de neteja han d'estar separades amb la finalitat de controlar la circulació d'aire entre elles.
8. La preparació de medicaments dins de la farmàcia ha de realitzar-se exclusivament dins del laboratori de formulació magistral i en cap cas es realitzarà qualsevol operació relacionada amb l'elaboració/manipulació fora del laboratori..

Preparació de medicaments dins del laboratori de formulació magistral.


Àrea de preparació.

1. L'àrea de preparació de medicaments situada en el laboratori de la farmàcia ha d'estar dissenyada, construïda i mantinguda de forma adequada, garantint que és apta per a les activitats previstes.
2. La capacitat de l'àrea de preparació ha de ser suficient per a permetre un flux de treball lògic i una adequada separació de les activitats en diferents zones, de tal manera que es minimitzi el risc de confusió entre medicaments o els seus components, s'eviti la contaminació creuada i es disminueixi el risc d'omissió o execució errònia de qualsevol fase del procés.
3. L'accés a l'àrea de preparació de medicaments ha d'estar restringit al personal implicat en la preparació. S'han de complir els requeriments de vestimenta i higiene per a l'accés.
4. L'àrea de preparació es divideix en diferents zones. Les zones de pesada i mostreig han d'estar prou separades de les de preparació, de manera que s'eviti la contaminació creuada. Si no és possible disposar de zones dedicades per a realitzar les activitats de control de qualitat, aquestes poden dur-se a terme en la zona de preparació sempre que s'adoptin les mesures necessàries per a evitar errors i contaminacions.
5. La zona de preparació d'estèrils és exclusivament l'interior de la campana de flux laminar. És l'única zona habilitada per a això i on es garanteix una circulació d'aire lliure de partícules necessària per a poder realitzar una preparació estèril.
6. Les preparacions que pels seus especials característiques puguin comportar un perill per al personal i el medi ambient (citotòxics i bioperillosos) han de realitzar-se exclusivament dins de la campana de flux laminar. En tot cas per a aquest tipus de productes s'ha de seguir el que s'estableix per la normativa legal vigent.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Emmagatzematge.

7. Les zones d'emmagatzematge han de tenir la suficient capacitat com per a permetre l'emmagatzematge ordenat de les diverses categories de materials i productes.
8. Els materials de partida i de condicionament s'han d'emmagatzemar fora de les àrees o sales on estan situades les cabines de flux laminar de preparació d'estèrils.
9. S'ha d'evitar la presència de materials que desprenen partícules (p. ex. paper, cartó, fusta) dins de la sala blanca. Els magatzems de cada zona hauran de disposar d'un estoc limitat suficient per a cobrir l'activitat d'aquest dia, procedint a la reposició controlada des d'altres magatzems exteriors. Els medicaments de partida es poden emmagatzemar de forma ordenada en armaris o calaixeres evitant la seva exposició.
10. S'ha de disposar de frigorífics i congeladors per a l'emmagatzematge dels materials de partida que el precisin mantenint l'estoc adequat per a l'activitat controlada i una reposició ordenada des de magatzems exteriors.
11. Els productes bioperillosos i citotòxics han de situar-se en un magatzem separat de la resta de materials de partida. En tot cas per a aquest tipus de productes s'ha de seguir el que s'estableix per la normativa legal vigent.
12. Les matèries primeres poden emmagatzemar-se dins de la zona de preparació de no estèrils de forma ordenada en els seus envasos dins d'armaris o calaixeres que evitin la seva exposició i la possible emissió de partícules a l'ambient exterior.
13. En el cas que existeixin materials o productes en quarantena, rebutjats, retirats o retornats ha de disposar-se de zones separades per al seu emmagatzematge i estar clarament identificades com a tals.
14. S'han d'especificar i monitorar les condicions d'emmagatzematge (temperatura, protecció de la llum i humitat relativa si escau) necessàries perquè els materials o la qualitat de les preparacions no es vegin afectades negativament. Els controls han d'estar enfocats a procurar tals condicions en totes les àrees de les zones d'emmagatzematge. Aquestes zones s'han d'equipar amb registres o dispositius de control de temperatura de tal manera que tota situació fora d'especificacions pugui avaluar-se. En el cas de materials de partida fotosensibles s'ha d'assegurar que totes les unitats es mantenen protegides de la llum fins a la seva utilització (emmagatzemar dins dels embalatges originals o amb material fotoprotector).

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Zones auxiliars.

15. Les zones de descans han d'estar separades de les zones de preparació de medicaments.
16. Les condícies, vestuaris i lavabos han de ser de fàcil accés i adequats al nombre d'usuaris. Les condícies no han d'estar en comunicació directa amb les zones de preparació o emmagatzematge.

Equips.

17. Els equips han d'estar dissenyats, emplaçats i mantinguts de forma adequada al seu ús previst.
18. Els equips han d'estar dissenyats de manera que puguin netejar-se a fons de forma fàcil. S'han de conservar en estat net i sec.
19. Els equips de mesurament, pesada i control han de calibrar-se i comprovar-se el seu correcte funcionament i recalibrar-se a intervals definits.
20. Les instruccions de funcionament i de manteniment han d'estar sempre disponibles al costat de l'equip.
21. Els equips defectuosos han de retirar-se, si pot ser, de les zones de preparació i control de qualitat, o, almenys, han de quedar retolats clarament com a defectuosos.


DOCUMENTACIÓ.

Principis.

Una bona documentació en paper o en suport electrònic constitueix una part fonamental per a garantir la qualitat i la seguretat. Una documentació escrita de forma clara i fàcilment comprensible prevé dels errors de la comunicació i permet la traçabilitat de les preparacions.

Requisits generals.

1. El laboratori de formulació magistral disposar d'un manual de qualitat que descrigui el sistema de gestió de qualitat. El manual ha d'incloure la política de qualitat i els seus objectius definint, d'una manera clara, cap a on desitja caminar el laboratori de formulació magistral en l'àrea de la qualitat. El manual de qualitat ha d'incloure totes


	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

les operacions, responsabilitats i procediments relatius a la preparació de medicaments i qualsevol altra activitat que es desenvolupi en el laboratori.

2. Ha d'existir una guia de preparació de medicaments, avalada i documentada, que contingui els procediments, instruccions i els models de registres de totes les preparacions de medicaments identificades, havent analitzat i documentat el nivell de risc associat a cada preparació. També ha de contenir els requisits de qualitat relatius a les instal·lacions i equips, així com el nivell de qualificació del personal per a la preparació.
3. El disseny del procés de preparació s'ha de validar abans de la seva implantació per a garantir que cada preparació complirà amb les especificacions del producte acabat i respondrà a les necessitats del pacient i dels professionals sanitaris implicats.
4. Les instruccions de preparació han d'estar aprovades i signades pel farmacèutic responsable. Han d'estar identificades de forma única, actualitzades i incloure la data d'entrada en vigor. Han de ser llegibles i la seva redacció ha de ser ordenada, sense ambigüitats, amb un llenguatge d'estil imperatiu d'obligatorietat.
5. Tota preparació ha d'estar correctament identificada i etiquetada. El disseny i contingut de les etiquetes ha de facilitar l'adequada comprensió i coneixement de la preparació. Les instruccions de l'etiquetatge de la preparació han de garantir la inequívoca identificació del pacient i de la preparació, proporcionant la informació necessària per a la seva correcta administració i ús.
6. La documentació que es refereix a control de qualitat ha d'incloure les especificacions i les instruccions relatives als procediments de mostreig i de control, incloent els resultats de les proves.
7. Tots els documents han de garantir la traçabilitat del procés de preparació d'un medicament. Els registres s'han de conservar almenys un any després de la data màxima d'utilització de la preparació.
8. S'ha d'implantar un mecanisme de control que permeti comprovar que el personal que realitza les operacions descrites en les instruccions i procediments ha llegit i comprès les indicacions.
9. Qualsevol modificació realitzada en una dada escrita ha de signar-se i datar-se. La modificació no ha d'impedir la lectura de la dada inicial. Si escau, caldrà indicar la causa de la modificació.
10. En el cas de les preparacions per a estoc (granel per a la producció i productes semielaborats) el contingut dels quals ha d'adaptar-se al tipus de preparació.


Documentació relativa als materials de partida i condicionament.

1. Els medicaments emprats com a materials de partida en les preparacions han de disposar d'una autorització de comercialització a Espanya.
2. Les matèries primeres i el material de condicionament utilitzats en la preparació hauran de complir amb la corresponent monografia en vigor de la Farmacopea Europea o, en

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

defecte d'això, una altra farmacopea de reconegut prestigi.


3. Els principis actius utilitzats com a matèries primeres hauran de complir les directrius relatives a matèries primeres, recollides en la part II de la guia detallada de normes de correcta fabricació que estableixi la Comissió Europea, així com els annexos d'aquesta guia que els siguin aplicables, de conformitat amb el que s'estableix per la normativa legal vigent.
4. En el cas que els materials de partida siguin medicaments, els registres de la recepció han d'adequar-se al procediment de recepció i emmagatzematge de medicaments vigent en laboratori i han de contenir, almenys, la següent informació:
 - Data de recepció. Nom del medicament. Codi nacional.
 - Titular de l'autorització de comercialització. Número de lot.
 - Nombre d'envasos.
 - Condicions especials de conservació, si escau. Data de caducitat.
 - Decisió d'acceptació o rebuig, datada i signada pel farmacèutic responsable o per una persona designada per aquest.
5. En el cas de les matèries primeres els registres han de contenir, almenys, la següent informació:
 - Data de recepció.
 - Nom de la matèria primera (D.O.E. o, en defecte d'això, D.C.I.) Número de registre intern.
 - Proveïdor. Número de lot.
 - Número de referència del control de qualitat. Quantitat.
 - Condicions especials de conservació, si escau.
 - Data de caducitat o, en defecte d'això, del pròxim control analític.
 - Decisió d'acceptació o rebuig, datada i signada pel farmacèutic responsable o per una persona designada per aquest.
6. Les matèries primeres han de disposar del certificat d'anàlisi aportada pel proveïdor, confirmant que compleix les especificacions corresponents i signat pel responsable de la unitat de qualitat. El responsable de la recepció haurà de comprovar que totes aquestes especificacions han estat controlades per un fabricant del principi actiu dins de la Unió Europea i que són les que corresponen a la monografia en vigor de la Farmacopea Europea.
7. Ha de disposar-se de procediments escrits sobre els assajos per al control de qualitat dels materials de partida que descriguin els mètodes i equips que han d'utilitzar-se.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

8. Els assajos per al control de qualitat sobre les matèries primeres han de quedar registrats. Aquests registres han de contenir, almenys, la següent informació:
- Número de control intern. Nom de la matèria primera. Número de lot.
 - Proveïdor. Quantitat.
 - Data de caducitat o de repetició del control analític. Assajos realitzats, mètodes d'anàlisi i resultats obtinguts. Condicions de conservació.
 - Precaucions de manipulació.
 - Decisió d'acceptació o rebuig, datada i signada pel farmacèutic responsable o per una persona designada per aquest.
9. En el cas del material de condicionament els registres han de contenir, almenys, la següent informació:
- Número de registre intern. Identificació del producte. Proveïdor.
 - Número de lot. Data de recepció.
 - Quantitat i nombre d'envasos. Data de caducitat, si escau.
 - Condicions de conservació, si escau.
 - Decisió d'acceptació o rebuig, datada i signada pel farmacèutic responsable o per una persona designada per aquest

Documentació relativa a les preparacions per a estoc.

1. Les preparacions per a estoc són les que es realitzen amb antelació a la seva administració i s'emmagatzemen fins que se sol·licita el seu subministrament.
2. Totes les preparacions per a estoc han de realitzar-se sobre la base d'un mètode de preparació normalitzat, validat pel farmacèutic responsable.
3. L'eficàcia i utilitat d'aquestes preparacions ha d'estar basades en documents de referència com la fitxa tècnica del medicament, monografies, procediments normalitzats de preparació reconeguts en formularis oficials i en fonts primàries i secundàries de reconegut prestigi (publicacions en revistes d'impacte, llibres de referència, etc.).
4. El disseny i l'estandardització d'aquestes preparacions permeten al farmacèutic responsable analitzar i garantir la qualitat en el producte i en el procediment de preparació dins d'uns límits establerts.
5. El farmacèutic responsable ha de validar el disseny del procés per a verificar documentalment que aquest procés, realitzat en els paràmetres establerts, pot oferir resultats eficaços i reproduïbles per a preparar un medicament que compleixi les seves

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019


especificacions i atributs de qualitat predeterminats (veure capítol 4, punt 4.5 sobre les validacions de procés).

6. Aquestes preparacions han de disposar d'unes instruccions per escrit del procés de preparació i del procés de condicionament. Les instruccions de preparació han d'incloure, almenys, la següent informació:
 - Nom del producte, dosi i forma farmacèutica.
 - Medicaments i matèries primeres de partida necessaris en la preparació, els quals han d'aparèixer segons l'ordre en el qual es vagin a utilitzar.
 - Condicions de preparació, condicions de vestimenta i precaucions per a la protecció del personal i del producte quan escaigui.
 - Utensilis, instruments i materials necessaris. Descripció del procediment en ordre cronològic. Grandària del lot definit.
 - Instruccions detallades dels controls en procés amb els límits d'acceptació establerts després del procés de validació i les precaucions necessàries per als productes intermedis.
 - Condicions de condicionament primari, etiquetatge i emmagatzematge.

7. Les instruccions de condicionament han d'incloure, almenys, la següent informació.
 - Materials de condicionament: descripció, especificacions, grandària i quantitat.
 - Instruccions detallades de les etapes de condicionament.

8. L'etiqueta d'aquestes preparacions ha d'incloure, almenys, la següent informació: Nom del producte, dosi i forma farmacèutica.
 - Materials de partida (medicament de partida o matèries primeres de declaració obligatòria) Presentació.
 - Via d'administració. Grandària de l'envàs.
 - Condicions especials de conservació. Precaucions especials d'ocupació.
 - Lot de la preparació. Data de preparació. Data màxima d'utilització. Termini de validesa en ús.

9. S'ha de mantenir un registre de cada lot de preparació que inclogui, almenys, la següent informació
 - Nom del producte, dosi i forma farmacèutica.
 - Materials de partida: núm. de lot, data de caducitat i quantitats utilitzades en la preparació.
 - Registres de pesades o mesures necessaris per a la preparació. Lot intern de la preparació.
 - Data de preparació. Data màxima d'utilització.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019


- Personal que intervé en la preparació.
- Controls de qualitat realitzats i resultats obtinguts.
- Decisió d'aprovar o rebutjar el producte acabat i les inicials del farmacèutic responsable.
- Ubicació final de la preparació.

10. Amb tota aquesta documentació s'elaborarà l'expedient d'informació de producte. Aquest expedient ha d'incloure el valor afegit de la preparació, els requisits de qualitat, l'avaluació de risc, la documentació relativa al material de partida i material de condicionament, la instrucció de preparació (que ha d'incloure els controls de qualitat i la validació del mètode), els registres associats, les indicacions i instruccions d'ús del producte (inclosa informació per al pacient i per al professional sanitari) i la base bibliogràfica

Procediments generals i documentació addicional.

1. S'ha de disposar de procediments normalitzats de treball relatius a:
 - Recepció, mostreig i aprovació de materials de partida i de condicionament.
 - Aprovació i rebuig de productes intermedis i productes acabats, inclosa l'alliberament en casos d'emergència.
 - Retirades de productes acabats.
 - Calibratge i qualificació dels equips (p. ex. autoclaus, els esterilitzadors per calor seca, termòmetres, balances, equip per a determinar el punt de fusió, etc.)
Neteja, desinfecció i manteniment dels equips i de les instal·lacions.
 - Funcionament dels equips. Validació de processos.
 - Formació del personal
 - Procediment de les accions a prendre en situacions de desviacions i de denúncies.
 - Auditories internes.

2. La realització d'aquestes activitats ha de quedar registrada i custodiada en el servei de farmàcia en format paper o electrònic

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

PREPARACIÓ.

Principis.


Les operacions de preparació de medicaments han de realitzar-se conforme a les bones pràctiques establertes en aquesta guia per a garantir la qualitat de la preparació.

Requisits generals.

1. Les preparacions de medicaments a l'hospital poden ser per a estoc o preparacions extemporànies individualitzades per a un pacient.
2. Les activitats de preparació de medicaments han de dur-se a terme per personal format i qualificat.
3. Totes les activitats de preparació han de realitzar-se conformement a instruccions escrites i han de quedar registrades.
4. El farmacèutic responsable ha d'assegurar que la qualitat de la preparació està integrada en el procés de preparació i en el producte final seguint el principi de qualitat per disseny.

Avaluació dels riscos d'una preparació.

1. L'avaluació de tot risc per a la qualitat és un principi bàsic de la gestió de riscos i ha d'estar lligada en última instància a la protecció del pacient.
2. El farmacèutic responsable, o la persona avalada per aquest per a aquesta tasca, ha de realitzar una avaluació dels riscos associats a cada preparació amb la finalitat de determinar el nivell de garantia de qualitat del sistema que s'ha d'aplicar.
3. Aquesta avaluació dels riscos ha de fer-se prèviament a la preparació i l'avaluació ha d'estar documentada.
4. La guia de preparació de medicaments recollirà totes les preparacions de medicaments amb el nivell de risc associat. L'avaluació dels riscos es realitzarà conforme als models de decisió (matrius) inclosos en els annexos d'aquesta Guia.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019


5. Les matrius permeten classificar cada preparació en funció del risc (alt, mitjà o baix) amb la finalitat de decidir i documentar quin producte ha de preparés en quin lloc i sota quines condicions.
6. Els criteris de decisió per a l'avaluació dels riscos s'han classificat en 6 categories, tant per a les preparacions estèrils com de les preparacions no estèrils. A cada criteri de decisió li correspon un factor alfabètic de graduació del risc. El conjunt d'aquests factors indica el nivell del sistema de qualitat requerit per al procés de la preparació. (Vegin-se els annexos 1 i 3 de la Guia).

Materials de partida i de condicionament.


1. Els medicaments de partida utilitzats en les preparacions han de disposar d'una autorització de comercialització prèvia emesa per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris o emesa de conformitat amb el que es disposa en les normes europees que estableixen els procediments comunitaris per a l'autorització dels medicaments i que regulen l'Agència Europea de Medicaments.
2. La utilització de medicaments en condicions diferents de les autoritzades, l'ús compassiu de medicaments en recerca i l'accés a medicaments no autoritzats a Espanya ha de realitzar-se de conformitat amb el que s'estableix per la normativa legal vigent en matèria de medicaments en situacions especials.
3. Les matèries primeres i el material de condicionament utilitzats en la preparació han de complir amb la corresponent monografia en vigor de la Farmacopea Europea o, en defecte d'això, una altra farmacopea de reconegut prestigi.
4. Els principis actius utilitzats com a matèries primeres han de complir les directrius relatives a matèries primeres, recollides en la part II de la Guia detallada de normes de correcta fabricació que estableix la Comissió Europea, així com els annexos d'aquesta Guia que els siguin aplicables, de conformitat amb el que s'estableix per la normativa legal vigent.

Validació del procés de preparacions normalitzades.

1. La qualitat per disseny és una sistematització en el procés de preparació que es basa en un profund coneixement del producte de partida, de les necessitats del pacient i del procés de preparació.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

2. Després del disseny d'un procés nou d'una preparació normalitzada, el farmacèutic responsable haurà de dur a terme la seva validació i demostrar la seva idoneïtat per a la preparació rutinària.
3. La validació del procés permet verificar mitjançant documents escrits, que el procés realitzat en els paràmetres establerts, pot oferir resultats eficaços i reproduïbles per a realitzar una preparació que compleixi les seves especificacions i atributs de qualitat predeterminats.
4. La validació del procés comporta l'avaluació de les propietats galèniques de la preparació en les condicions reals definides des del primer dia fins a la data de màxima utilització assignada. Per exemple, en la preparació de suspensions orals s'ha de comprovar si la redispersió i homogeneïtat després de l'agitació del preparat es mantenen òptimes durant tot el termini de validesa.
5. Ha de repetir-se la validació (revalidació) davant modificacions importants per a garantir que els canvis en el procés o en els equips no afecten negativament les característiques del procés ni a la qualitat de la preparació. Així mateix els processos, haver d'avaluar-se periòdicament per a confirmar que continuen sent vàlids encara que no s'hagin produït canvis significatius respecte a l'estat inicialment validat.
6. En el cas d'aquelles preparacions que es porten realitzant des de fa molt temps es pot validar el procés de forma retrospectiva, sobre la base de les dades acumulades i als resultats clínics.
7. Després de la validació el farmacèutic responsable haurà d'indicar els controls de qualitat que han de realitzar-se en cada lot preparat. Aquests dependran del tipus de preparació, forma farmacèutica i nivell de risc. En les preparacions estèrils sempre s'ha d'incloure el control de limpidesa i aspecte final de les mesclures. En les preparacions no estèrils sempre s'inclourà el control final d'aspecte i caràcters organolèptics segons tipus de preparació i forma farmacèutica.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

CONTROL DE QUALITAT.

Principis.

La qualitat no es pot assegurar només mitjançant l'anàlisi sobre una mostra al final del procés, sinó que ha de construir-se des del principi i durant tot el procés de preparació.


La qualitat per disseny és una sistematització en el procés de preparació que es basa en el coneixement profund del producte de partida i del procés de preparació establint uns objectius predefinitos del control del procés i l'anàlisi de riscos per a poder garantir la qualitat, eficàcia i seguretat del producte al pacient i comproment-se a millorar el procés de forma continuada basant-se en el coneixement científic.

Requisits generals.

1. El control de qualitat ha de garantir que es compleixen tots els requisits de qualitat, en particular, que es realitzen els assajos necessaris i que els productes sol s'aproven si compleixen els requisits de qualitat.
2. Per a determinar els assajos de control de qualitat a realitzar s'ha de tenir en compte la informació d'estabilitat i les propietats fisicoquímiques, i es definirà sobre la base de l'avaluació del risc.
3. Les activitats de control de qualitat i alliberament de producte han de ser independents de les activitats de preparació.
4. L'equip d'assaig ha de ser l'adequat al seu ús previst.
5. Totes les operacions han de realitzar-se segons procediments escrits i han de quedar registrades.
6. Les operacions de control de qualitat han d'incloure el control de qualitat de les matèries primeres i el control de qualitat del producte acabat.

Control de qualitat dels materials de partida.

1. Els medicaments comercialitzats emprats com a materials de partida en la preparació no requereixen una anàlisi de control de qualitat.
2. En el cas de preparacions a partir de principis actius que han estat controlats i alliberats a la Unió Europea, és suficient comprovar que el certificat d'anàlisi compleix amb les especificacions del producte definides segons monografia de la Farmacopea, a més d'una inspecció visual del lot. En cas de no disposar de certificat i alliberament del lot a la Unió Europea hauran de realitzar-se els assajos corresponents de conformitat per a


	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

alliberament del producte conforme a l'edició en vigor de la Farmacopea Europea. En el cas que aquesta no inclogui una monografia adequada, seran aplicable altres farmacopees. En cas contrari, s'han d'utilitzar formularis o normes professionals que estiguin reconegudes per l'autoritat competent. Si no hi hagués normes reconegudes, es definirà una norma local basada en recerques locals o en literatura especialitzada. En aquest últim cas, s'ha de validar el mètode.

3. La valoració del risc per a definir les anàlisis de les matèries primeres ha de tenir en compte que és de summa importància la confirmació de la identitat del contingut de cada envàs. Tant l'etiqueta com la inviolabilitat de l'envàs han de verificar-se en tot cas.
4. L'aigua utilitzada en la preparació de medicaments ha de ser de la qualitat adequada al procés i al tipus de preparació i ha de complir els requisits de la monografia en vigor de la farmacopea europea.


Control de qualitat del producte acabat.

1. La valoració del risc per a definir les anàlisis dels productes acabats ha de considerar les propietats del producte, l'ús al qual està destinat així com els riscos associats a la seva preparació.
2. En el cas de preparacions normalitzades després de la validació del procés el farmacèutic responsable ha d'indicar quins controls de qualitat han de realitzar-se sobre el producte acabat tenint en compte si la preparació és o no estèril i el nivell de risc associat. En tot cas, el control de qualitat de producte acabat en les preparacions estèrils ha d'incloure el control de limpidesa i aspecte final i el de les preparacions no estèrils aspecte i caràcters organolèptics.
3. En el cas de preparacions d'estèrils compostes per més de 25 unitats/lot i en el cas de preparacions no estèrils en quantitat superior a 25 pacients/mes de tractament s'ha de dur a terme un control de qualitat fisicoquímic i microbiològic abans de l'aprovació i alliberament del producte acabat.
4. En el cas de les preparacions per a estoc s'han de prendre mostres del producte acabat. La presa de mostres es realitzarà d'acord a procediments escrits. Les mostres es conservaran en un lloc apropiat fins a un any després de la data de caducitat. La grandària de la mostra de cada lot preparat ha de ser el suficient com per a permetre una anàlisi completa.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Aprovació.

1. El laboratori de la farmàcia és l'últim responsable de la qualitat dels medicaments preparats.
2. L'alliberament dels medicaments preparats ha de ser aprovada pel farmacèutic responsable. L'aprovació del medicament prèvia a la seva dispensació ha d'incloure la verificació que el medicament compleix les especificacions i que s'ha preparat d'acord amb els principis de les bones pràctiques de preparació descrites en aquesta Guia.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

ACTIVITATS SUBCONTRACTADES.

Principis.


Qualsevol activitat inclosa en aquesta guia que sigui subcontractada ha d'estar adequadament definida, acordada i controlada per a evitar confusions que puguin donar com a resultat un producte o operació de qualitat insatisfactòria. Les activitats contractades han d'ajustar-se a la normativa legal vigent. Entre les activitats a contractar estan les implicades directament amb la preparació de medicaments i també alguns serveis que no estan directament relacionats amb això però que poden tenir un efecte significatiu en la qualitat de les preparacions. Per exemple, el manteniment dels sistemes d'aire, aigua o equips, l'esterilització de components i material fungible (roba, safates...), el monitoratge de l'entorn, la gestió dels residus o el control de plagues. Així mateix, han de ser definides les condicions de transport així com la responsabilitat del seu compliment.

Requisits generals.

1. S'ha d'especificar en un acord tècnic de serveis que inclogui els detalls i les especificacions que ha de complir el treball així com les responsabilitats de cadascuna de les parts implicades.
2. El contracte ha d'estar signat per la part contractada i pel farmacèutic responsable de la part contractant.

Part contractant.

1. El contractant ha d'especificar en el contracte el nivell de servei requerit i ha d'assegurar-se que la part contractada és competent per a realitzar el servei sol·licitat i que compleix la normativa legal vigent. S'ha de definir sobre la base d'una anàlisi de riscos en quina mesura el contractat és auditat pel contractant. Aquesta anàlisi ha de tenir en compte qualsevol fet que demostrï que el contractat compleix el contracte i els requisits legals. El farmacèutic responsable o algú designat per ell ha de realitzar les auditories als contractats.
2. La part contractant ha de revisar i acceptar formalment els informes que realitzi la part contractada que resumeixin els resultats del treball realitzat per a comprovar que es compleixen les especificacions requerides. La manera en què aquesta revisió i acceptació formal es duen a terme ha d'estar detallat en els procediments del sistema de qualitat, en els quals s'ha d'indicar qui està autoritzat a revisar i acceptar els informes.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Part contractada.

1. Qualsevol treball ha de ser realitzat segons el contracte. Qualsevol resultat o servei que no compleixi les especificacions requerides ha de notificar-se al farmacèutic responsable de la part contractant.
2. La part contractada no pot encomanar cap treball o servei per al qual hagi estat contractat a un tercer sense la prèvia avaluació i aprovació de l'acord. Els acords entre la part contractada i un tercer han de garantir que la preparació i la informació crítica està disponible en la mateixa manera al qual ho està entre el contractant original i el contractat.


PROBLEMES DE QUALITAT I RETIRADA DE PRODUCTES.

Principis.

Els productes possiblement defectuosos han de ser objecte de revisió a fons conformement a procediments escrits. Ha d'establir-se un sistema per a retirar, en cas necessari, de manera ràpida i eficaç els productes defectuosos o sospitosos de ser-ho. EL responsable del laboratori de formulació magistral, o la persona avalada per ell per a aquesta tasca, és el responsable de dissenyar i establir els circuits eficaços per a la notificació, identificació i retirada d'aquests productes.

Problemes de qualitat.


1. Els problemes de qualitat han d'investigar-se. S'han d'instaurar les mesures oportunes per a garantir que s'adopten els remeis necessaris amb la finalitat d'evitar que torni a produir-se. S'ha de documentar per escrit la naturalesa de la deficiència, les mesures adoptades i les anàlisis realitzades.
2. S'ha de comprovar si s'han seguit adequadament les instruccions de preparació o el defecte pot estar relacionat amb el material o medicament de partida, registrant i comprovant el lot tant del medicament com de la matèria primera.
3. En el cas de preparacions de productes normalitzats elaborats en sèrie o en lots, si apareix un problema de qualitat a més de comprovar el seguiment de les instruccions i la qualitat dels materials de partida, s'ha de comprovar que s'han complert i validat per un farmacèutic els controls de qualitat previ a la seva dispensació, l'adequada

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019


conservació, emmagatzematge i transport. S'han d'identificar tots els preparats de la mateixa sèrie o lot que poguessin estar afectats per a procedir a la seva retirada i cessar la seva dispensació i tot això s'ha d'adjuntar al registre de la preparació.

Retirada de productes.

1. Quan existeixin sospites raonables de risc greu per a la salut per un defecte en els medicaments comercialitzats que s'han utilitzat com a material de partida per a la preparació s'ha d'informar immediatament l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris per ser l'autoritat competent per a gestionar l'ordre de retirada. El titular de l'autorització de comercialització del medicament es farà càrrec de les unitats retornades i iniciarà una recerca dels fets.
2. En cas que el defecte de qualitat no procedeixi d'un medicament comercialitzat, i es degui a un defecte en la matèria primera utilitzada, s'haurà d'informar el proveïdor d'aquesta matèria primera.
3. Ha d'existir un procediment per escrit de retirades. Els productes retirats han d'identificar-se com a tals i romandre emmagatzemats en una zona separada i identificada de tal manera que es garanteixi que no poden ser dispensats per error. Totes les unitats retornades han de ser destruïdes.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Annexos

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Annex 1. Matriu de risc per a preparacions estèrils.

Abans de realitzar una preparació d'un medicament per primera vegada, el farmacèutic responsable ha de dur a terme una avaluació apropiada dels riscos associats amb la finalitat de determinar el nivell del sistema de qualitat que ha d'aplicar-se. Aquesta avaluació ha de formar part de l'expedient d'informació de producte de cada preparació. En aquest annex s'inclou un model de decisió (matriu) per a l'avaluació dels riscos de les preparacions estèrils que permet determinar el nivell de risc de la preparació. Els criteris de decisió per a l'avaluació dels riscos s'han agrupat en 6 categories, tenint en compte:

1. El procés de la preparació.
2. La via d'administració de la preparació.
3. El perfil de seguretat del medicament.
4. La quantitat d'unitats preparades.
5. La distribució de la preparació.


La susceptibilitat de contaminació microbiològica. Es consideren substàncies altament susceptibles de contaminació microbiològica aquelles que poden ser com a nutrients dels microorganismes (aminoàcids, pèptids, lípids, hidrats de carboni, vitamines, electròlits, oligoelements, o combinacions d'aquests elements).

Encara que la situació clínica del pacient no s'ha inclòs en la matriu, s'ha d'establir les mesures necessàries per a minimitzar el risc d'error o de contaminació microbiològica en les preparacions destinades als pacients més vulnerables, i.e.;

- Pacient adult immunodeprimit amb accés venós central i infecció activa o historial d'infeccions recents.
- Pacient pediàtric immunodeprimit i RNPT amb infecció activa o historial d'infeccions recents i situació clínica inestable.
- Pacient adult, RNPT o pediàtric immunocompetente amb accés venós central i historial d'infeccions recents.


A cada criteri de decisió li correspon un factor alfabètic de graduació del risc que va des de la "A" a la "D" sent aquest el valor de major risc, reservat per a aquelles preparacions en les quals la possibilitat que es produeixi una contaminació és alta i/o les conseqüències d'un possible error de preparació poden ser greus per al pacient. Si per a una preparació existeixen diverses possibilitats dins d'una mateixa categoria, s'ha de triar sempre la de major risc. La combinació dels resultats porta a tres possibles nivells de risc (alt, mitjà i baix). Segons el nivell de risc obtingut s'estableixen les condicions de la zona de preparació i els terminis de validesa de la preparació i les seves condicions de conservació).

Queden al marge de les recomanacions d'aquesta matriu, els medicaments comercialitzats multidosi per contenir conservants que inhibeixen el creixement bacterià permetent la seva


	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

manipulació durant períodes de temps més prolongats (fins a 28 dies). Deuen, no obstant això, observar-se una sèrie de recomanacions amb aquestes preparacions:

- Conservar-los seguint les indicacions de la informació del producte.
- Netejar amb alcohol de 70è la zona d'inserció abans de cada punció-extracció. Mai deixar una agulla inserida en un vial multidosis.
- Si ocorre algun incident durant la manipulació que pugui comprometre l'esterilitat d'aquest, haurà de rebutjar-se el vial.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

MATRIU DE PREPARACIONS ESTÈRILS	
Procés de preparació	
<ul style="list-style-type: none"> Mescles de més de 3 medicaments diferents. Preparacions que requereixin més de 3 burxades en el contenidor final. Mescles que requereixin filtres o altres dispositius especials durant la seva preparació/administració Preparacions que requereixin càlculs complexos per a determinar la dosi i concentració que impliquin conversió d'unitats (mg, *mmol, mg-%). S'inclouen les mescles individualitzades que requereixin càlculs per a determinar dosi en el pacient (mg/m², dosi/kg, *AUC, *mcg/Kg/h) Processos en els quals es forma escuma, o existeix risc d'inestabilitat fisicoquímica (llum, O₂), precipitació, terbolesa, degradació pH-dependent, solubilització difícil o lenta, coloracions, separació de fases. Reconstitució-dilució unitària difícil que dura més de 20 minuts 	C
<ul style="list-style-type: none"> Mescles de 3 medicaments diferents. Preparacions que requereixin 3 punxades en el contenidor final. Mescles a partir de medicaments liofilitzats i concentrats que requereixen càlculs per a conèixer la concentració reconstitució i volum a dosificar del vial o la ampolla (fraccions de dosi en liofilitzats i concentrats). Preparats sensibles a la llum o temperatura. Reconstitució-dilució unitària difícil que dura 10-20 minuts. 	B
<ul style="list-style-type: none"> Mescles de 2 medicaments diferents. Preparacions que requereixin 1 o 2 punxades en el contenidor final. Mescles que no requereixen càlculs per a la seva preparació. Reconstitució i dilució de vials en solució, concentrats i liofilitzats complets o fraccions de dosi senzilles a partir d'injectables en solució amb concentració coneguda. Reconstitució-dilució unitària difícil que dura menys de 10 minuts 	A
Via d'administració de la preparació	
<ul style="list-style-type: none"> Intratecal. 	D
<ul style="list-style-type: none"> Intraocular (intravítrea, intracameral), intravenosa central, epidural. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Intravenosa perifèrica, intramuscular, subcutània, intradèrmica, intrapleural, intralesional, intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada. 	B
<ul style="list-style-type: none"> Oftàlmica tòpica, òtica tòpica, intravesical, oral, rectal, tòpica. 	A
Perfil de seguretat del medicament	
<ul style="list-style-type: none"> Potencialment letals en caso de sobredosis. Vesicants, irritants, corrosius, amb potencial mutagènic, carcinogènic o infeccios. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Estret marge terapèutic. Alta incidència de reaccions adverses relacionades amb l'administració Medicamentos de ensayo clínico o de especial control médico (opiacis). 	B
<ul style="list-style-type: none"> Altres (sense potencial tòxic, ampli marge terapèutic y baixa incidència de reaccions adverses relacionades amb l'administració) 	A
Quantitat d'unitats preparades	
<ul style="list-style-type: none"> Més de 25 unitats/lot 	C
<ul style="list-style-type: none"> Entre 25 y 3 unitats/lot 	B
<ul style="list-style-type: none"> 1 o 2 unitats 	A
Susceptibilitat de contaminació microbiològica	
<ul style="list-style-type: none"> Transferència de productes mitjançant sistemes oberts. Elaboració a partir de productes no estèrils, contenidors o sistemes de transferència no estèrils i que requereixen esterilització terminal al final de la mescla 	D
<ul style="list-style-type: none"> Substàncies altament susceptibles de contaminació microbiològica que s'administren en infusió més de 8h. Preparació de col·liri sense conservants en envasos estèrils a través de l'orifici del degotador (no es considera obert). 	C
<ul style="list-style-type: none"> Substàncies altament susceptibles de contaminació microbiològica per a administrar en menys de 8 hores. Preparació de col·liris amb conservants en envasos estèrils a través de l'orifici del degotador (no es considera sistema de transferència obert). 	B
<ul style="list-style-type: none"> Transferència simple del medicament en sistemes tancats (vialis amb elastòmers segellats, ampolles de vidre i plàstic d'un sol ús, sèrums amb punt d'addició tancat). Preparacions de baix risc de contaminació per a ser administrades en menys d'1 hora des de la preparació. Preparacions la durada de les quals d'administració és inferior a 24 hores. 	A
Distribució de la preparació	
<ul style="list-style-type: none"> Ús exclusiu per altres hospitals, centres sanitaris, farmàcies o pacients. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Ús combinat (per la farmàcia que ho prepara i per altres centres sanitaris, farmàcies, hospitals o pacients). 	B
<ul style="list-style-type: none"> Ús exclusiu per a la farmàcia que ho prepara. 	A

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019


NIVELL DE RISC I REQUISITS DE LA PREPARACIÓ / CONSERVACIÓ		
Nivell de risc	Requisits de preparació	Requisits de conservació (1)
Si el conjunt de lletres conté almenys una D, la preparació es considera una preparació de risc alt	Laboratori de formulació magistral. Preparació sota cabina de flux laminar amb entorn controlat (sala blanca)	24 hores / temperatura ambient 3 dies / frigorífic (2 °C – 8 °C) 45 dies / congelador (≤ -20 °C) 90 dies / liofilitzat
Si el conjunt de lletres conté almenys una C o tres o més B (i no conté cap D), es considera una preparació de risc mitjà	Laboratori de formulació magistral. Preparació sota cabina de flux laminar amb entorn controlat (sala blanca)	30 hores / temperatura ambient 9 dies / frigorífic (2 °C – 8 °C) 45 dies en congelador (≤ -20 °C) 90 dies liofilitzat
Si el conjunt de lletres conté menys de tres B (cap C ni D) es considera una preparació de risc baix .	Laboratori de formulació magistral. Preparació sota cabina de flux laminar amb entorn controlat (sala blanca)	48 hores / temperatura ambient 14 dies / frigorífic (2 °C – 8 °C) 45 dies / congelador (≤ -20 °C) 90 dies liofilitzat
	Laboratori de formulació magistral. Preparació sota cabina de flux laminar sense ambient controlat	12 hores / temperatura ambient 24 hores / frigorífic (2 °C – 8 °C) 7 dies / congelador (≤ -20 °C)

⁽¹⁾Termini de validesa de la preparació segons condicions de conservació. S'assumeix:

- Que l'estabilitat fisicoquímica de la preparació és igual o superior al termini de validesa indicat. En cas contrari, el termini de validesa ha de coincidir amb el període màxim d'estabilitat físic-química de la preparació.
- Que no existeix risc d'inestabilitat fisicoquímica de la preparació en conservar en frigorífic/congelador o liofilització.

Quan s'assignin terminis de validesa superiors han d'estar documentats bibliogràficament en una publicació de reconegut prestigi i la formulació ha de ser igual a la recollida en la bibliografia.

En aquells casos en els quals es realitzin preparacions estèrils d'estoc en número superior a l'establert o assigni terminis de validesa superiors als establerts sense disposar de la justificació documental s'haurà de realitzar el test d'esterilitat del producte acabat per cada lot fabricat.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Annex 2. Recomanacions específiques per a preparacions estèrils.

Tota preparació estèril ha d'avaluar-se de conformitat amb la matriu de risc per a preparacions estèrils (annex 1). El personal que intervingui en la preparació de medicaments estèrils haurà de reunir els requisits de qualificació que corresponguin (annex 5). Aquest annex és un suplement a la guia que estableix recomanacions addicionals específiques per a les preparacions estèrils en el servei de farmàcia i es basa en els estàndards recollits en l'annex 1 de la Guia de la *PICS PE010-3 i altres estàndards internacionalment reconeguts com la *USP 797 americana. Les freqüències i límits per al monitoratge microbiològic i de partícules podran adaptar-se a partir d'aquestes recomanacions en cada servei de farmàcia sobre la base de la seva situació i estructura particular. Per a la preparació de medicaments estèrils de baix reg en unitats d'infermeria s'aplicaran les recomanacions d'aquesta guia (annex 6).


Introducció.

Les preparacions estèrils han de realitzar-se en sales blanques (també dites sales netes). L'accés a aquestes zones ha de realitzar-se a través de rescloses reservades per al personal i/o els equips i materials. Els vestuaris han d'estar dissenyats com a resclosa. La preparació estèril de medicaments inclou la preparació asèptica de productes a partir de medicaments i matèries primeres estèrils o la preparació de productes a partir de principis actius no estèrils que requereixen una esterilització final.

Les sales blanques han de mantenir un nivell de neteja adequat i han d'estar dotades d'aire filtrat a través de filtres d'una eficàcia apropiada. Les sales blanques per a les preparacions estèrils es classifiquen segons les característiques requerides. Cada operació exigeix un grau adequat de neteja de l'entorn en estat de funcionament per a minimitzar els riscos de contaminació microbiana o de partícules en el producte o en els materials que s'estiguin manipulant.

Secció 1. Locals i equip.

1. Els locals han d'estar en un entorn que, juntament amb les mesures que s'adoptin per a la protecció de la preparació de medicaments, presentin els menors riscos possibles per a la contaminació de productes o materials. En el cas de la preparació de citostàtics o radiofàrmacs, les mesures també han d'estar enfocades a la protecció dels qui els manipulen.
2. En aquest annex, les sales blanques es classifiquen segons la norma UNE-EN ISO 14644-1. El nivell de la classificació de la sala s'ha de correspondre amb les activitats i els

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

productes a preparar.

- Les condicions de cada sala blanca poden estar especificades en dues situacions: “en funcionament”, és a dir, quan la sala està funcionant en la forma definida de treball i amb el número de persones definides treballant i “en repòs”, quan la sala està completa i operativa, amb els equips instal·lats però sense que estigui present el personal.


En la taula següent es mostra per a cada grau la màxima concentració de partícules permeses en l'aire, la filtració i el nombre de canvis d'aire necessari:

Grau	Màxim número permès de partícules por m ³ de mida igual o superior a:				Número canvis d'aire per hora.	Flux d'aire. velocitat m/s ± 20%	Diferències de pressió amb zones adjacents de menor grau. (Pa)
	En repòs		En funcionament				
	0.5 m	5.0 m	0.5 m	5.0 m			
A	3.520	20	3.520	20	N/A	0.45 CFLH 0.30 CFLV	N/A CLF >15 aislador
B	3.520	29	352.000	2.900	>20	N/A	>10
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000	>20	N/A	>10
D	3.520.000	29.000	N/D	N/D	>10	N/A	>10

- Els condicions de l'estat de “en repòs” s'han d'aconseguir després d'un curt “període de neteja” de 15-20 minuts (valor orientatiu), en absència de personal, després de la finalització de les operacions.
- S'ha de tenir en consideració la ubicació i la utilització dels embornals (piques de rentat) pel seu potencial de causar contaminació microbiana. Els embornals i els lavabos no poden estar dins de les sales de preparacions estèrils ni en l'última fase dels vestuaris. Si estan en les zones adjacents, cal controlar-los i desinfectar-los de forma regular.
- Els procediments s'han d'escriure i implementar per a tots els equips utilitzats en les operacions. Quan correspongui, l'equip s'ha de calibrar de forma regular i s'ha de comprovar la precisió dels dispositius de mesura de volum.

Requisits especials per a la preparació de productes d'esterilització terminal.

- La preparació de components i de la majoria dels productes ha de realitzar-se almenys en un entorn de grau D amb la finalitat de reduir el risc de contaminació microbiana i de partícules. En el cas de solubilització de principis actius, es recomana que no transcorrin més de 6 hores entre la preparació i l'esterilització terminal. Quan el producte tingui un risc elevat o inusual de contaminació microbiana, (per exemple, perquè el producte afavoreix activament el creixement microbià) la preparació ha de realitzar-se en un entorn de grau C i es recomana que no transcorrin més de 2 hores entre la preparació i

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

l'esterilització.

8. Tot el material utilitzat durant la preparació (utensilis, xeringues, agulles, sistemes) ha d'estar convenientment esterilitzat i despirogenat i només ha d'obrir-se dins de la zona A de preparació. Respecte als vials i les butllofes de partida es pot realitzar una rentada i aclarit final de la seva superfície amb aigua per a injectables (varetes, espàtules, etc.). La solubilització dels principis actius sempre es realitzarà amb aigua estèril per a injectables o un altre dissolvent estèril i apirògen compatible.

9. L'ompliment de solucions sotmeses a una esterilització final ha de realitzar-se en una zona de grau A (baix cabina de flux laminar) amb un entorn almenys de grau C. S'utilitzaran filtres de 0.22 micres aptes per al tipus de solució a esterilitzar. El farmacèutic responsable ha de comprovar la compatibilitat del preparat amb el tipus de filtre seguint les especificacions dels filtres i la substància. En el cas de substàncies amb alt risc de contaminació o de determinades vies d'administració (com intravítrea o intratecal) s'ha de realitzar una doble filtració esterilitzant abans de l'ompliment en l'envàs final. Els envasos finals hauran de ser estèrils i només hauran d'obrir-se dins de la zona de grau A. S'ha d'assegurar la integritat, l'aïllament i el segellat dels envasos plens abans de la seva sortida de la zona controlada de preparació

10. La preparació i ompliment de pomades, cremes, suspensions i emulsions ha de realitzar-se generalment en un entorn de grau C abans de l'esterilització terminal.

Graus per a operacions de productes d'esterilització terminal.

Grau	Exemples d'operacions per a productes esterilització terminal
A	Ompliment de solucions.
C	Preparació de solucions per al seu posterior ompliment quan existeixi risc inusual. Ompliment de pomades, cremes, suspensions i emulsions quan no existeixi risc inusual.
D	Preparació de solucions i components per al seu posterior omplert /esterilització


Requisits especials per a la preparació asèptica.

11. La preparació de solucions que són esterilitzades per filtració durant el procés ha de fer-se en un entorn de grau C. Si no es filtren, la preparació de materials i productes ha de fer-se en una zona de grau A.

12. La manipulació i l'ompliment de productes preparats asèpticament (tant per procediments obert com tancat) han de fer-se en una zona de grau A, baix cabina de flux laminar (CFL) o en un aïllador farmacèutic de pressió positiva. La sala ha de mantenir pressió positiva (l'ideal són 10 – 15 pascals) i un flux d'aire respecte a les zones adjacents de grau menor, per a protegir així el producte de la contaminació.

Operacions de preparació asèptica i graus recomanats.

Grau	Exemple d'operacions per a preparació asèptica
-------------	---

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

A	Preparació i ompliment asèptics
C	Preparació de solucions per a filtrar
D	Manipulació de components després de la seva rentada

13. La preparació sota pressió negativa, protegint al treballador i a l'entorn de la contaminació només ha de realitzar-se per a les preparacions de productes perillosos (p. ex. citotòxics, radiofàrmacs i productes bioperillosos) juntament amb les precaucions necessàries enfront de la contaminació dels medicaments (p. ex. qualitat adequada de l'aire que envolta a la sala, sistemes de rescloses amb pressió positiva). Les cabines de flux laminar horitzontal no són adequades per a aquest tipus de preparacions; en el seu lloc, s'han d'utilitzar cabines de seguretat biològica (CSB) amb un flux d'aire cap avall, canalitzat verticalment des de la cabina i mai cap a la persona que està treballant.
14. Al no haver-hi una esterilització terminal, en els productes de preparació asèptica el control microbiològic de l'entorn és de summa importància. Per tant, cal controlar l'entorn i restringir l'accés al personal autoritzat.
15. L'entorn que envolta els aïlladors ha de complir els requisits de grau Sr. L'entorn que envolta les cabines ha de ser grau B; no obstant això, aquest pot ser grau C sempre que els materials de partida (medicaments/matèries primeres estèrils) i altres components (sèrums, bosses estèrils d'ompliment) que es manipulin siguin estèrils.


Graus mínims recomanats.

Zona de treball	Grado zona treball	Grau entorn zona de treball
Cabina (CFL o CSB)	Grau A	Grau B / C
Aïllador	Grau A	Grau D

Per a minimitzar el risc de contaminació creuada, les instal·lacions han de ser dedicades. Les sales han de ser específiques per als productes perillosos (p. ex. citostàtics). En casos excepcionals es pot acceptar el principi de treballar per campanyes sempre que s'adoptin les precaucions necessàries i que s'hagin realitzat les pertinents anàlisis de riscos.

Vestimenta.


16. El tipus de roba de treball i la seva qualitat seran adequades al procés i al grau de la zona de treball. Haurà de portar-se de manera que protegeixi al producte de la contaminació. En les àrees en les quals es processin productes bioperillosos es portarà vestimenta dedicada. A continuació es descriu la vestimenta necessària per a cada grau:
- Grau D: ha de quedar cobert el cabell, els braços i quan escaigui, la barba i el bigoti. Ha de portar-se un vestit protector general i sabates o peücs adequats. Han de prendre's mesures per a evitar l'entrada en la zona neta de contaminació procedent de l'exterior.
 - Grau C: ha de quedar cobert el cabell, els braços i quan escaigui, la barba i el bigoti. Ha de portar-se un vestit d'una o dues peces, recollit en les nines i amb coll alt, i sabates o peücs adequats. La vestimenta no pot alliberar pràcticament cap fibra o partícula.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

- Grau A o B: el cabell i, si escau, la barba i el bigoti es cobreixen totalment; cal portar una màscara per a evitar la caiguda de gotetes, guants estèrils (de goma o plàstic, sense pólvores de talc) i calçat esterilitzat o desinfectat cobert amb calces o peücs adequats. Ha de portar-se un vestit d'una o dues peces, recollit en les nines i amb coll alt. Les parts inferiors dels pantalons s'introdueixen en el calçat i les mànigues en els guants. La vestimenta no pot alliberar fibres o partícules i ha de retenir les partícules despreses pel cos.
17. La vestimenta del carrer no pot introduir-se en els vestuaris que porten a les sales de grau B i C. Cada vegada que un treballador accedeixi a les sales de grau A/B ha de rebre la seva vestimenta protectora (vestit protector) neta i estèril i haver-se canviat adequadament els cobreix sabates, capell, màscara i rebrà guants estèrils nous per a cada sessió.
 18. Es recomana canviar els guants estèrils de forma periòdica (idealment cada 30 minuts), entre preparacions de lots de substàncies diferents, i sempre que s'hagi compromès la seva esterilitat per trencament, contaminació... Només els guants estèrils de materials certificats per a la seva desinfecció que certifiquin la seva integritat, capacitat aïllant després de la seva neteja amb solucions alcohòliques podran esterilitzar-se de forma periòdica dins de la zona A de preparació.
 19. Abans de posar-se uns guants estèrils, és necessari realitzar una rentada de les mans amb solucions hidroalcohòliques. Si se surt de la cabina, s'ha de fer una rentada de mans complet i aplicar posteriorment una solució hidroalcohòlica abans d'iniciar la nova preparació.
 20. Cal canviar les màscares almenys en cada sessió diària de treball.

Neteja.

21. Les sales blanques han de netejar-se amb regularitat segons procediments escrits i aprovats. El personal que faci tasques de neteja ha d'haver rebut formació adequada i s'ha d'avaluar la seva competència abans de començar a treballar (veure annex 5).
22. Els equips dedicats han d'emprar-se i guardar-se de tal manera que es minimitzi la contaminació microbiològica. Els tirassos (*mopa en castellà*) han de rebutjar-se o tornar a esterilitzar-se després de cada sessió de neteja.
23. Els agents de neteja i desinfecció han d'estar lliures de microorganismes viables i els que s'utilitzen a les sales de grau A i B han de ser estèrils i estar lliures d'espores.
24. L'eficàcia de la neteja ha de demostrar-se sistemàticament mitjançant mostreig microbiològic de les superfícies (p. ex. amb plaques de contacte o hisops).
25. Periòdicament han d'utilitzar-se productes esporicides per a reduir la contaminació dels microorganismes que formen espores.
26. Per a la neteja periòdica de parets prestatgeries i sostres de les sales blanques es recomana l'ús de draps estèrils que no alliberin partícules i solucions aquoses com a aigua estèril.
27. Els envasos d'alcohol estèrils i altres productes introduïts a les sales netes han de tenir definida una caducitat després de la seva obertura.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Secció 2. Documentació.


28. Les directrius generals sobre documentació que s'estableixen en el capítol 2 d'aquesta guia són aplicables als processos estèrils.
29. Els requeriments de documentació per a preparacions d'estoc han de ser prou detallats com per a poder permetre la traçabilitat dels materials de partida i dels components en investigar el producte.
30. Els registres de treball han de conservar-se un període de temps suficient que satisfaci els requisits legals. En qualsevol cas, els registres s'han de conservar almenys un any després de la data de caducitat del producte acabat. Els procediments i les instruccions de treball (incloses les prescripcions) han de conservar-se almenys durant cinc anys després del seu ús.

Secció 3. Procés estèril.

31. Totes les etapes del procés estèril han d'estar controlades mitjançant procediments per a assegurar que el producte obtingut al final del procés és un producte estèril que compleix amb tots els requisits de qualitat.
32. Han de validar-se tots els processos d'esterilització. Quan un procés és nou ha de validar-se la seva eficàcia, i la validació s'ha de verificar a intervals programats en funció de l'històric de comportament o quan es realitzi algun canvi important en el procés o en l'equip.
33. S'ha de prestar especial atenció quan el mètode d'esterilització adoptat no està descrit en l'edició en vigor de Farmacopea, o quan s'utilitza un producte que no sigui una solució aquosa o oliosa simple.
34. Cal evitar la preparació de diferents medicaments amb diferents formulacions en el mateix lloc de treball i al mateix temps. Abans de començar la següent activitat s'ha de fer un rebuig de línia retirant tots els materials utilitzats prèviament en l'àrea per a així evitar confusions i contaminacions creuades. Si es prepara una seqüència de medicaments similars durant la mateixa sessió de treball per a una sèrie de pacients (p. ex. diferents concentracions d'una preparació de citotòxic) s'haurà de tenir molta precaució per a evitar errors.
35. Si en una sala hi ha més d'un lloc de treball, només es poden preparar diferents productes després de realitzar una anàlisi de riscos documentat i adoptar les mesures pertinents.

Preparació de productes d'esterilització terminal.


36. S'han de prendre les precaucions necessàries per a minimitzar la contaminació en totes les etapes del procés.
37. La contaminació microbiològica dels materials de partida ha de ser mínima.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

38. Ha de minimitzar-se la presència en zones netes de materials que puguin desprendre fibres.
39. Quan sigui pertinent, han d'adoptar-se mesures per a reduir al mínim la contaminació per partícules en el producte final.
40. Els components, envasos i equips, han de ser tractats adequadament després de cada procés de neteja perquè no es tornin a contaminar.
41. Esterilització per calor humida:
- Cada cicle d'esterilització ha de quedar registrat i els registres han d'aprovar-se com a part del procediment d'alliberament.
 - Per a aconseguir una esterilització eficaç, tot el material ha de sotmetre's al tractament necessari i el procés ha de dissenyar-se per a garantir que s'aconsegueix aquest objectiu. La validesa del procés ha de verificar-se inicialment i almenys anualment, segons el risc, i sempre que sigui introdueixin modificacions significatives en el procés o en l'equip.
 - S'han d'establir patrons de càrrega validats per a tots els processos d'esterilització. Es recomana utilitzar esquemes detallats o fotografies en els procediments per a assegurar que la càrrega es disposa sempre de la manera adequada.
 - La temperatura i la pressió han de registrar-se durant cada cicle d'esterilització i periòdicament s'han de controlar amb taules de vapor. Els mesuradors de temperatura i pressió independents d'un autoclau han de monitorar-se i registrar-se en la meitat del cicle i comparar-lo amb les lectures amb la càrrega. Sovint s'han de realitzar en la cambra assajos d'eliminació d'aire i de fugides amb cicles de càrrega porosa.
 - Quan es prevegi el contacte amb superfícies crítiques, s'ha d'emprar vapor net. Periòdicament és necessari realitzar anàlisi de la qualitat del vapor.
 - Han d'utilitzar-se indicadors tèrmics que indiquin si la càrrega s'ha esterilitzat (per a evitar la mescla amb productes no estèrils).

Preparació per procés asèptic


42. Els elements clau del procés asèptic inclouen:
- El manteniment de la integritat de la zona de procés asèptic i la cura del lloc de treball i el seu entorn.
 - La manipulació i preparació dels materials de partida, especialment els processos de desinfecció.
 - La introducció dels materials en l'àrea del procés asèptic.
 - Les tècniques estandarditzades del procés asèptic, que inclouen el no tocar les superfícies crítiques, la col·locació correcta dels materials en el flux d'aire laminar i l'ús de peces específiques d'equips i la desinfecció regular dels guants.
 - La separació i establiment d'un flux de materials que garanteixi que no es produeixen contaminacions creuades accidentals o confusió amb les prescripcions o amb els productes.
 - L'eliminació de productes i restes de materials de la zona de treball.
 - La realització del procés asèptic per personal competent que estigui autoritzat per a això pel farmacèutic responsable.
 - La presència a la sala neta del menor nombre possible de persones (no obstant això, durant els ompliments amb mitjà de cultiu el nombre màxim de persones permès ha de ser el necessari com perquè es doni el pitjor cas).
 - A les zones de preparació de medicaments estèrils (CSB) només poden introduir-se materials estèrils, p. ex. les plaques, hisops i materials de neteja. Les solucions de

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

productes que no siguin estèrils han de filtrar-se a través d'un filtre estèril de 0,22 micres (o menys) de grandària de porus nominal abans de ser introduïdes. En el cas que això no sigui possible, han d'adoptar-se les mesures necessàries per a una adequada descontaminació.

43. Per a validar la tècnica de procés asèptic en la preparació de medicaments estèrils es recomana seguir la tècnica de validació asèptica amb mitjà de cultiu segons cada nivell de risc tal com es descriu en el capítol *Media Fill test* de la USP 797 (vegeu "Referències")
44. Qualsevol intervenció que tingui lloc durant el procés de preparació ha de quedar registrada en els documents dels lots. Ha d'haver-hi una política d'intervencions que contingui intervencions aprovades que s'hagin simulat durant l'ompliment amb mitjà de cultiu.
45. Les fraccions dels vials estèrils i els preparats que no s'hagin utilitzat després de la seva preparació en la cabina de flux laminar en ambient controlat, han de protegir-se en tot moment enfront de la contaminació o la deterioració per a la seva conservació. El temps màxim d'ús per a poder reutilitzar una fracció sobrant d'un vial, dependrà de la seva estabilitat físic-química i la seva estabilitat microbiològica que s'assignarà a través de l'anàlisi de risc i el període del qual mai serà superior al temps màxim de conservació recollit en la matriu de risc (per exemple l'estabilitat microbiològica d'una solució estèril en vial que s'ha utilitzat en cabina de flux laminar en sala blanca per a l'extracció d'una dosi o fracció en un procediment simple en un sol pas, amb sistema tancat a través d'una xeringa estèril, d'un medicament de baix risc de contaminació microbiològica, sense que s'hagi afectat la composició del medicament original es classifiqués com a baix risc i s'apliquessin els períodes de validesa indicats en la matriu. Només es podran augmentar els períodes de validesa en els preparats estèrils multidosi amb conservants en els quals s'especifiqui en la seva fitxa tècnica majors períodes de validesa.
46. Els components d'un sol ús estèrils com a filtres, agulles, etc. no han d'utilitzar-se més enllà d'una sessió de treball havent de ser rebutjats al final de la sessió o del dia.
47. Quan s'omplin molts envasos i seguint els límits d'utilització i les instruccions especificades pels fabricants dels filtres es procedirà a fer l'assaig d'integritat dels filtres per a garantir que no s'excedeix la capacitat del filtre per utilitzar excessius volums o perquè les solucions tenen una alta càrrega microbiana. El material del filtre ha de ser compatible amb el producte.
48. La transferència de materials a un lloc de treball de grau A se fa generalment per desinfecció o sanitització en comptes de per esterilització, i per això és necessari comptar amb un procediment validat per a aquest procés. És essencial validar el mètode mitjançant estudis pràctics que demostrin l'eficàcia. Vaporitzar amb un esprai i netejar posteriorment es considera més eficaç que només vaporitzar.
49. És recomanable que els materials de partida i components utilitzats en la preparació asèptica estiguin prèviament esterilitzats irradiats amb radiació gamma o estèrils amb doble/triple embolcall millor que aplicar un esprai sobre cadascun dels components en la zona de grau A (p. ex. xeringues en embolcall segellat estèril sol s'ha d'obrir en la zona de la cabina).


Secció 4. Control de qualitat.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

50. Tots els materials de partida i materials de condicionament han de sotmetre's a una anàlisi visual abans del seu ús per a assegurar-se que compleixen les especificacions.
51. Si un producte es prepara per a ser administrat a un sol pacient, requerirà únicament una comprovació de l'aspecte i la limpidesa final del producte acabat. En el cas d'ompliment de productes amb estret marge terapèutic es poden emprar controls d'ompliment gravimètric que permetin assegurar la correcta preparació i ompliment.
52. L'abast de les anàlisis de control de qualitat fisicoquímics i microbiològics s'ha de definir sobre la base d'una avaluació del risc.
53. Les mostres per a les anàlisis fisicoquímiques i microbiològiques poden obtenir-se de productes que no s'utilitzen, de mostres addicionals que hagin estat preparades expressament per al mostreig o mostres preses durant el procés.
54. Quan es prepari un lot de més de 25 unitats serà necessari realitzar una anàlisi microbiològica del lot. Aquest control es realitzarà una vegada finalitzada la preparació però abans de l'alliberament del lot.
55. Tot creixement microbià ha de ser investigat i documentat en un informe de desviacions per escrit.
56. El farmacèutic responsable ha de garantir que el personal implicat en el control de qualitat té suficients coneixements sobre microbiologia i que els sistemes de garantia de qualitat es revisen periòdicament.

Secció 5. Monitoratge.

57. El monitoratge es realitza per a demostrar que el procés, el personal i les instal·lacions estan sota control.
58. El monitoratge comprèn les activitats de qualificació (classificació "en repòs") i el monitoratge de l'entorn de les unitats en ús (monitoratge de l'entorn "en funcionament").
59. El principal criteri pel qual les instal·lacions estèrils s'avaluen ha de ser el risc de contaminació microbiològica del producte. No obstant això, a causa de la falta de precisió i variabilitat associada als mètodes d'assaig microbiològics es recomana complementar el control de l'entorn microbiològic amb un monitoratge físic més pràctic.
60. L'abast del monitoratge ha d'estar definit i s'ha de realitzar sobre la base de l'avaluació del risc. Aquesta secció inclou recomanacions sobre la freqüència del monitoratge. Els procediments han d'estar sempre documentats.
61. Les dades dels assajos que siguin significatius així com les accions recomanades s'han de plasmar en un informe escrit que ha de posar-se en coneixement de tot el personal clau. S'han de conservar registres complets per a futures referències.
62. Classificació en repòs. Ha d'avaluar-se el compliment amb el grau que correspongui de zona neta de totes les sales implicades en el procés de preparació estèril, inicialment (per a classificar les

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

sales), després d'un canvi o operació de manteniment i periòdicament segons la freqüència establerta.

En la taula següent es recullen les freqüències recomanades per als assajos de classificació.

Freqüències recomanades per als assajos de classificació


Cabines (CFL / CSB)	Freqüència
Recompte de partícules	Anual
Canvis d'aire/hora	
Velocitats de l'aire en lloc de treball	
Controls de verificació de la integritat dels filtres	
Aïlladors	Freqüència
Assajos de funcionalitat de les alarmes dels aïlladors	Anual
Assaig de fugides de l'aïllador	
Controls de l'assaig d'integritat dels filtres	
Sales	Freqüència
Recompte i grandària de partícules	Anual
Controls de verificació de la integritat dels filtres	
Canvis d'aire/hora	
Diferència pressió entre sales	

Monitoratge de l'entorn

63. El monitoratge regular de l'entorn, del procés i del producte acabat és part essencial de la garantia de qualitat dels productes de preparació estèril. Hi ha normes i directrius disponibles per a la major part dels aspectes físics i microbiològics (PIC/S i guia NCF per a fabricació industrial). El farmacèutic responsable i altre personal clau han de conèixer aquests documents, especialment la part que es refereix als processos estèrils.
64. És molt important analitzar el sentit dels resultats obtinguts, estudiar les tendències i establir valors interns i límits d'acció. La informació obtinguda ha de ser tractada de forma activa i no simplement arxivada.
65. S'ha de disposar d'un programa d'assajos periòdics (p. ex. diari, setmanal, mensual, trimestral i anual) amb tots els resultats documentats i mantinguts per a la seva inspecció. Els programes de monitoratge han de confirmar que l'entorn compleix les normes pertinents. No substitueixen a la vigilància dels treballadors per a garantir el correcte funcionament de l'equip. Les freqüències recomanades de monitoratge físic i microbiològic es troben en les taules següents:

Freqüències recomanades per als assajos de classificació

Cabines (CFL / CBS)	Freqüència
Pressió diferencial entre filtres *HEPA	Abans de començar a treballar
Recompte de partícules	Trimestralment, en fase de treballar
Aïlladors	Freqüència
Pressió diferencial entre filtres *HEPA	Abans de començar a treballar
Integritat del guant de l'aïllador	Controls visuals, cada sessió.
Assaig de càrrega de pressió de l'aïllador	Setmanal
Sales	Freqüència

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Temperatura	Abans de començar a treballar*
Humitat	Abans de començar a treballar*
Pressió diferencial entre sales	Abans de començar a treballar*

Freqüències recomanades per al monitoratge microbiològic.

Mètode	Freqüència (zona de treball)	Freqüència (ajust zona de treball)
Plaques sedimentació	Cada sessió de treball	Setmanalment
Dits de guants	Al final de cada sessió	Al final de cada sessió
Plaques de contacte	Setmanalment	Mensualment
Mostres d'aire	Trimestralment	Trimestralment

En absència de controls sobre el producte acabat, el monitoratge microbiològic cobra un paper d'extrema importància. El monitoratge són de gran ajuda per a reduir aquesta possibilitat.

66. Els resultats dels assajos microbiològics requereixen una anàlisi acurada per a elucidar les tendències. La relativa falta de precisió dels mètodes i els baixos nivells de contaminació detectats no són fàcilment interpretables. S'han d'establir nivells d'avís o d'alerta Si s'excedeixen els nivells d'alerta a vegades aïllades pot ser que no sigui necessària cap altra acció que la d'examinar els sistemes de control. No obstant això, la freqüència amb la qual s'excedeixin aquests límits ha d'estudiar-se. Si la freqüència augmentés llavors caldria adoptar mesures per a disminuir-la. A continuació es mostren els límits per als assajos recomanats

Límits recomanats per a la monitorització física


Grau	Màxim número permès de partícules per m ³ de mida igual o superior a:			
	En repòs		En funcionament	
	0.5 m	5.0 m	0.5 m	5.0 m
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

Grau	Límits recomanats de contaminació microbiològica ^(a)			
	Mostra d'aire (ufc/m ³)	Plaques de sedimentació diàmetre 90 mm (ufc/4hores) ^(b)	Plaques de contacte diàmetre 55 mm (ufc/placa)	Impregnació guants: 5 dedos (ufc/guant)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) Valors mitjos

(b) El temps d'exposició a les plaques ha de ser de 4 hores.

Per a classificar les zones en grau A, ha de prendre's en cada punt de mostreig un volum mínim de mostra d'1 m³ el que permet assegurar que la classificació no es veu afectada negativament per un recompte fals associat a altres factors. Per al grau A, la classificació de partícules de l'aire és l'ISO 4 determinat pel límit de grandària de partícula $\geq 5,0 \mu\text{m}$. Per al grau B, la classificació de partícules de l'aire és l'ISO 5 per a les


	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

dues grandàries de partícules considerats. Per al grau C la classificació de partícules de l'aire és l'ISO 7 i l'ISO 8, respectivament. Per al grau D la classificació de partícules de l'aire és l'ISO 8.

La metodologia descrita en la norma EN/ISO 14644-1 en termes de classificació, defineix el nombre mínim de punts de mostreig i la grandària de la mostra, basats en el límit de classe per a la major grandària de partícula presa en consideració i en el mètode d'avaluació de les dades recollides. Per a classificar les zones han d'usar-se comptadors de partícules portàtils amb tubs de presa de mostra de longitud curta, ja que en els sistemes de mostreig remots amb tubs de llarga longitud la velocitat de precipitació de les partícules amb una grandària $\geq 5 \mu\text{m}$ és major. Els capçals isocinètics de mostreig han d'utilitzar-se en sistemes de flux d'aire unidireccional.

La classificació "en funcionament" pot demostrar-se a través d'operacions habituals, simulades o durant la simulació mitjançant ompliment amb mitjans de cultiu quan es requereixi la simulació del pitjor cas.

La norma EN/ISO 14644-2 proporciona informació sobre les proves que poden realitzar-se per a demostrar el compliment continuat amb la classificació del grau de neteja assignat.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Annex 3. Matriu de riscos per a preparacions no estèrils.


Abans de realitzar una preparació d'un medicament per primera vegada, el servei de farmàcia ha de dur a terme una avaluació apropiada dels riscos associats amb la finalitat de determinar el nivell del sistema de qualitat que ha d'aplicar-se. Aquesta avaluació ha de formar part de l'expedient d'informació de producte de cada preparació. En aquest annex s'inclou un model de decisió (matriu) per a l'avaluació dels riscos de les preparacions no estèrils que permet determinar el nivell de risc de la preparació. Els criteris de decisió per a l'avaluació dels riscos s'han agrupat en 6 categories, tenint en compte:

1. El procés de preparació.
2. La via d'administració de la preparació.
3. El perfil de seguretat del medicament.
4. La quantitat d'unitats preparades.
5. La distribució de la preparació.


La vulnerabilitat del preparat (estabilitat, conservació, condicionament). Es consideren substàncies altament susceptibles de contaminació microbiològica aquelles que poden ser com a nutrients dels microorganismes (aminoàcids, pèptids, lípids, hidrats de carboni, vitamines, electròlits, oligoelements, o combinacions d'aquests elements)

A cada criteri de decisió li correspon un factor alfabètic de graduació del risc que va des de la "A" a la "D" sent aquest el valor de major risc, reservat per a aquelles preparacions en les quals la possibilitat que es produeixi una contaminació és alta i/o les conseqüències d'un possible error de preparació poden ser greus per al pacient. Si per a una preparació existeixen diverses possibilitats dins d'una mateixa categoria, s'ha de triar sempre la de major risc. La combinació dels resultats porta a tres possibles nivells de risc (alt, mitjà i baix). Segons el nivell de risc obtingut s'estableixen els requisits necessaris per a aquesta preparació.

La "validació galènica" es refereix a la realització d'estudis d'estabilitat de la forma farmacèutica de la preparació final i dels productes intermedis sobre la base dels assajos descrits en la farmacopea de cada preparació durant el seu disseny i preparació per a assegurar la qualitat del producte final durant tot el període de validesa, en el seu condicionament i complint les indicacions de conservació. La relació d'estudis galènics obligatoris segons forma farmacèutica necessaris per a la validació galènica es descriu en l'annex 4 sobre Recomanacions específiques per a preparacions no estèrils. Per exemple en les suspensions preparades a partir de medicaments sòlids, ja que són sistemes inestables, ha de validar-se sempre la seva estabilitat galènica per a assegurar la redispersabilitat, homogeneïtat de la preparació després de l'agitació, absència d'agregats i/o precipitats durant el període de validesa. En cas d'urgència, es recomana lliurar de forma temporal les preparacions en unitats monodosis que continguin la dosi individualitzada per al pacient; per exemple, en xeringues orals, xeringues precarregades per a sonda o en contenidors monodosis per a líquids.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019


MATRIU PREPARACIONS NO ESTÉRILS	
Procés de preparació	
<ul style="list-style-type: none"> • Redispersió o dilució de medicaments sòlids per al seu posterior dosatge parcial o en forma multidosis. • Preparacions que requereixin dispositius i operacions especials durant la seva preparació administració. • Preparacions que requereixin càlculs complexos amb conversió d'unitats (mg-mmol, mg-%) per a determinació de dosi i concentració. • Reconstitució i dilució de preparacions líquides extemporànies o multidosis utilitzant diferents diluents o volums no indicats en fitxa tècnica/prospecte o en bibliografia • Mescles de més de 2 medicaments en solució, suspensió o emulsió sense dades d'estabilitat. Procés de preparació unitària que dura més de 20 minuts. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Redispersió o dilució de medicaments sòlids per a administració extemporània en forma líquida no indicada les instruccions en el prospecte o fitxa tècnica sempre que s'administri tot el contingut. Ús total. • Preparacions que requereixen càlculs senzills. • Procés de preparació unitària que dura entre 5 i 20 minuts. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Reconstitució i dilució senzilla de preparacions líquides extemporànies o multidosis seguint fitxa tècnica/prospecte amb dispositius o indicacions del volum fix de reconstitució (gots, flascons, xeringues orals, ènemes) i amb concentració coneguda. • Preparacions que no requereixen càlculs. • Procés de preparació unitària que dura menys de 5 minuts 	A
Via d'administració de la preparació	
<ul style="list-style-type: none"> • Mucoses internes, via vaginal o *intranasal. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Via oral, bucal, sublingual o rectal. Sondes o ostomies. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Via tòpica, transdèrmica sobre superfície o pell intacta. 	A
Perfil de seguretat del medicament	
<ul style="list-style-type: none"> • Potencialment letals en cas de sobredosi. • Vesicants, irritants, corrosius, amb potencial mutagènic, carcinogènic o infecció. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Estret marge terapèutic. • Alta incidència de reaccions adverses relacionades amb l'administració. • Medicaments d'assaig clínic o d'especial control mèdic (opiacis). 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Altre (sense potencial tòxic, ampli marge terapèutic i baixa incidència de reaccions adverses relacionades amb l'administració) 	A
Quantitat d'unitats preparades	
<ul style="list-style-type: none"> • Per a més de 25 pacients 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Entre 25 i 2 pacients 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Per a 1 pacient 	A
Vulnerabilitat de la preparació	
<ul style="list-style-type: none"> • Substàncies d'alt risc de contaminació microbiològica que requereixen manipulació en ambient controlat per a ús multidosis. • Formes farmacèutiques complexes d'alliberament modificat. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Medicaments amb alt risc d'instabilitat fisicoquímica, higroscòpics, risc d'oxidació, risc de precipitat, agregació, degradació pH dependent, solubilització difícil o lenta, coloracions, separació de fases. • Sistemes inestables emulsions i suspensions a partir de solguts que requereixen validació galènica per a poblacions vulnerables. • Preparacions la informació de les quals d'estabilitat no està disponible. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Preparats de baix risc de contaminació per a ús multidosis. • Informació d'estabilitat i conservació publicada en estudis validats, fitxa tècnica o prospecte. Preparats sensibles a la llum o temperatura. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Preparacions de baix risc de contaminació per a ús immediat amb estabilitat coneguda ús total. 	A
Distribució de la preparació	
<ul style="list-style-type: none"> • Ús exclusiu per a altres centres sanitaris, hospitals, farmàcies, pacients 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Ús combinat per a la farmàcia que el prepara i per a altres centres sanitaris, hospitals, Farmàcies, pacients 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Ús exclusiu per a la farmàcia que el prepara 	A

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

NIVEL DE RIESGO Y REQUISITOS ASOCIADOS		
Nivell de risc	Requisits de preparació	Altres requisits ⁽¹⁾
Si el conjunt de lletres conté almenys una D, la preparació es considera una preparació de risc alt ⁽²⁾	Servei de farmàcia. Preparació en la zona de preparació de no estèrils en sala blanca (ambient controlat)	<ul style="list-style-type: none"> Validació galènica obligatòria. Termini de validesa segons quadre inferior o segons estudis que superin els establerts en les recomanacions
Si el conjunt de lletres conté almenys una C o tres o més B (i no conté cap D), es considera una "preparació de risc mitjà" .	Servei de farmàcia. Preparació en la zona de preparació de no estèrils en sala blanca (ambient controlat)	<ul style="list-style-type: none"> Validació galènica obligatòria. Termini de validesa segons quadre inferior o segons estudis que superin els establerts en les recomanacions
	Servei de farmàcia. Preparació en la zona de preparació de no estèrils en sala blanca	<ul style="list-style-type: none"> Validació galènica obligatòria. Termini de validesa segons quadre inferior
Si el conjunt de lletres conté menys de tres B (cap C ni D) es considera una "preparació de risc baix" .	Servei de farmàcia. Preparació en la zona de preparació de no estèrils en sala blanca (ambient controlat)	<ul style="list-style-type: none"> Validació galènica recomanable. Preparacions multidosi a partir de medicaments comercialitzats seguint instruccions de fitxa tècnica, prospecte o publicacions rellevants. Termini de validesa segons quadre inferior o segons estudis publicats o propis que superi els establerts en les recomanacions
	Preparació en la zona de preparació de no estèrils sense sala blanca	<ul style="list-style-type: none"> Validació galènica recomanable. Preparacions multidosi a partir de medicaments comercialitzats seguint instruccions de fitxa tècnica, prospecte o publicacions rellevants. Termini de validesa segons quadre inferior
TERMINIS DE VALIDESA		
Preparacions no aquoses (càpsules, comprimidos, supositoris...)		Fins el 25% de la caducitat original, màxim 6 mesos.
Preparacions aquoses	Via oral (soluciones, suspensiones...)	14 dies a temperatura entre 2 y 8 °C
	Via no oral (cremes, soluciones tópiques...)	La duració del tractament, màxim 30 dies

(1) En aquells casos en els quals el farmacèutic responsable assigni terminis de validesa superiors als establerts, haurà de realitzar un control de qualitat galènic i d'estabilitat i estar convenientment documentades. Les preparacions només poden emmagatzemar-se a temperatures per sota de la temperatura ambient si no està contraindicada aquesta possibilitat.

(2) Les preparacions de risc alt han de sotmetre's a una doble revisió mèdica abans de preparació.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Annex 4. Recomanacions específiques per a preparacions no estèrils. Introducció


Tota preparació no estèril ha d'avaluar-se de conformitat amb la matriu de risc per a preparacions no estèrils (annex 3). El personal que intervingui en la preparació de medicaments no estèrils haurà de reunir els requisits de qualificació que corresponguin (annex 5). Aquest annex és un suplement a la guia que estableix recomanacions addicionals específiques per a les preparacions no estèrils en el servei de farmàcia

Secció 1. Recomanacions generals.

1. D'acord amb la classificació de risc de la matriu de no estèrils s'identificaran quines preparacions poden preparar-se en les unitats d'infermeria i quins han de ser centralitzades en els serveis de Farmàcia. Es recomana que la zona de preparacions no estèrils sigui una zona controlada inclosa en l'àrea controlada de preparació del servei de farmàcia.
2. La vestimenta en la zona de preparacions no estèrils ha d'incloure calces, bata de material lliure de partícules, capell i màscara. S'ha d'assegurar una adequada higiene de mans, ús de solucions hidroalcohòliques i utilització guants sense pols per a la preparació.
3. S'ha de disposar de sistemes de rentada de material, equips i utensilis així com d'estufes d'assecat, gases o draps que no alliberin partícules, sabons i detergents adequats. L'aclarit final del material, equips i utensilis ha de realitzar-se amb aigua purificada.
4. La manipulació de medicaments no estèrils que suposin un risc per al manipulador (citotòxics i bioperillosos) ha de realitzar-se després de la valoració del farmacèutic responsable seguint les recomanacions de vestimenta, protecció i eliminació de residus.

Secció 2. Equip i material de condicionament.

1. L'equip disponible per a la preparació ha d'estar d'acord amb el disseny, el nombre de preparacions a realitzar i el tipus de formes farmacèutiques.
2. Els utensilis i equips han d'estar dissenyats amb material adequat de manera que les parts que entrin en contacte amb la preparació no han de reaccionar amb aquesta, afegir-se a la mateixa ni absorbir-la de manera que quedi afectada la qualitat del producte i, en conseqüència, s'origini algun perill. A més han d'estar dissenyats de manera que puguin netejar-se i desinfectar-se a fons de forma fàcil després de la seva utilització.
3. Les balances de precisió i material de mesura volumètrica han de ser de l'escala i precisió adequades. Els equips de mesurament, pesada, registre i control han de calibrar-se i comprovar-se a intervals definits segons mètodes adequats.
4. Els envasos per al condicionament primari de les preparacions han d'assegurar la correcta conservació del preparat per a mantenir-lo hermèticament tancat, protegit de la llum, la humitat i possible contaminació externa durant la seva conservació i utilització. És recomanable que posseeixin segellats i sistemes indicadors de primera obertura. Els materials se seleccionaran en funció de les propietats físic-químiques de cada preparació.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Secció 3. Termini de validesa i data de màxima utilització.

- Per a les preparacions no estèrils realitzades en el laboratori de formulació magistral l'assignació dels terminis de validesa i de la data màxima d'utilització deuran també estar d'acord amb les instruccions de la fitxa tècnica o del prospecte. En el cas de no disposar d'aquesta informació el farmacèutic responsable haurà d'assignar un termini de validesa conservador d'acord amb les recomanacions indicades en la taula següent sempre que l'estabilitat fisicoquímica del principi actiu i els resultats de la validació realitzada ho permetin.


Termini de validesa		
Preparacions no aquoses (càpsules, comprimits, supositoris...)		Fins el 25% de la caducitat del original, màxim 6 mesos
Preparacions aquoses	Via oral (soluciones, suspensions...)	14 dies a temperatura entre 2 y 8 °C
	Via no oral (cremes, soluciones tòpica...)	La duració del tractament, màxim 30 dies

- En el cas de preparacions no estèrils de risc baix o de risc mitjà realitzades en zones de preparació d'ambient no controlat es recomana assignar els terminis de validesa d'aquesta taula.
- En el cas de preparacions realitzades en zones de preparació controlades es poden assignar períodes de validesa més amplis tenint en compte les indicacions de la bibliografia i estudis publicats rellevants sempre que se segueixin tots els punts de la preparació: materials de partida, procés de preparació, control de qualitat, condicionament i conservació.
- L'assignació de terminis de validesa superiors als indicats en la bibliografia hauran d'estar validats amb estudis propis d'estabilitat galènica, fisicoquímica i microbiològica de la preparació no estèril.
- El control per a la validació del procés de preparacions no estèrils inclou la validació galènica en la qual es realitzaran els assajos corresponents a les diferents formes farmacèutiques que es descriuen a continuació. Altres assajos que es poden realitzar durant la validació galènica de les preparacions es descriuen en la Farmacopea Europea segons el tipus de preparació.

Secció 4. Preparació segons forma farmacèutica.

4.1 Preparació de sòlids orals (pólvores, paperets, càpsules, comprimits)


- En la preparació de sòlids orals a partir de medicaments comercialitzats s'han de seguir els procediments normalitzats de treball per forma farmacèutica.
- El medicament de partida ha de ser polvoritzat per a reduir al màxim la grandària de partícula previ a l'inici de la preparació.
- El procés de barrejat de pólvores ha de realitzar-se amb l'instrumental o aparells adequats (mescladors de pólvores, morter)

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

4. Durant la preparació, condicionament i conservació és recomanable controlar la presència de nivell d'humitat especialment en les substàncies sensibles a la hidròlisi, formes farmacèutiques que poden adherir-se als contenidors, trencament o reblaniment de cobertures exteriors.
5. Els controls de qualitat a realitzar per a la validació galènica hauran d'incloure sempre el control d'uniformitat de massa del producte final de manera que totes les unitats preparades es trobin dins del marge establert entre el 90% i 110% del pes mitjà desitjat.
6. El condicionament final haurà de realitzar-se sobre la base de les especificacions del medicament de partida, la seva estabilitat fisicoquímica i galènica. L'emmagatzematge haurà de realitzar-se en un ambient d'humitat controlada i a la Temperatura especificada en la fitxa tècnica o en l'etiquetatge del fabricant. Si no s'especifica, el fàrmac ha d'emmagatzemar-se a temperatura ambient controlada (< 25 °C) i no excedir el 60% d'humitat relativa. En el cas de substàncies amb el risc d'instabilitat (per exemple substàncies altament higroscòpiques) és recomanable realitzar un control d'estabilitat galènic durant tot el període de validesa.

4.2 Preparació de solucions, suspensions i emulsions.


1. La reconstitució de solucions, suspensions i emulsions comercialitzades com a tals es farà sempre seguint les instruccions especificades en fitxa tècnica i prospecte i assignant el període de validesa indicat en la informació del medicament.
2. La preparació de formes líquides a partir de medicaments comercialitzats (no indicat en la fitxa tècnica o prospecte) és una pràctica habitual per a poder adaptar el medicament a les necessitats especials de determinats pacients, per al seu correcte dosatge i administració especialment en pacients pediàtrics, ancians amb dificultats de deglució, administració per sondes i per ostomies.
3. La selecció del medicament i la forma farmacèutica de partida haurà d'establir-se en funció de cada preparat, la seva estabilitat i les característiques del pacient.
4. S'ha d'utilitzar aigua purificada o estèril per a la reconstitució, redispersió o solubilització dels medicaments.
5. En el cas d'una nova preparació que no disposa de bibliografia, aquesta sempre haurà d'estar validades pel farmacèutic responsable sobre la base de les guies publicades i els estudis propis de validació realitzats.
6. Si s'utilitzen medicaments injectables per a la preparació de solucions o suspensions, el farmacèutic deu sempre assegurar l'adequació a la nova via d'administració (pH, osmolaritat) i l'absència de substàncies o excipients que puguin ser perillosos per al pacient (especialment en pacients pediàtrics)
7. Les solucions, després de la seva preparació s'han d'assegurar l'absència de partícules, limpidesa i absència de precipitats durant el període de validesa assignat.
8. S'ha d'identificar correctament la concentració i volum total de les solucions preparades.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

9. Les suspensions preparades a partir de medicaments sòlids per a ús multidosis són sistemes inestables pel que per a validació galènica s'ha de comprovar sempre la redispersabilitat, homogeneïtat de la preparació després de l'agitació, absència d'agregats, i/o precipitats durant el període de validesa i de la seva utilització en el pacient.
10. Totes les suspensions han de ser etiquetades indicant “Agitar abans d'usar” i informar l'usuari de com assegurar-se de la correcta homogeneïtzació (control visual).
11. És recomanable l'ús de contenidors transparents o traslluïts translúcids que permetin el control visual del preparat per a assegurar la correcta homogeneïtzació previ a l'administració.
12. En la preparació de suspensions a partir de sòlids es recomana triturar i tamisar el medicament per a minimitzar al màxim la grandària de partícula amb un morter o triturador adequat. S'ha de formar inicialment una massa homogènia amb una petita quantitat de diluent. Després s'ha d'anar incorporant quantitats al recipient per a arrossegar tot el contingut de medicament en l'envàs de mesura de volum final. Posteriorment enrasar i homogeneïtzar adequadament (en molts casos pot ser recomanable l'ús de batedores o agitadors). Finalment s'ha de transferir al contenidor final. En el cas de dividir-lo en diferents contenidors, s'ha d'assegurar l'homogeneïtat de la suspensió durant l'ompliment dels envasos agitant sovint.
13. La preparació d'emulsions amb bases olioses o aquoses requereix en la majoria dels casos una homogeneïtzació enèrgica, es recomana ús de emulsificadors o batedores.
14. Les emulsions preparades a partir de matèries amb alt risc de contaminació han de realitzar-se en zones de preparació amb ambient controlat, com pot ser la campana de seguretat biològica (CSB)
15. Les emulsions han de ser etiquetades indicant “Agitar abans d'usar”.

4.3. *Preparació de supositoris.*

1. La preparació de supositoris ha de realitzar-se sempre conforme als procediments normalitzats descrits en la Farmacopea Europea.
2. No utilitzar medicaments que puguin ser irritants, abrasius o càustics per via rectal.
3. L'excipient o base seleccionada ha de permetre l'alliberament i absorció adequada del medicament.
4. En el cas de medicaments sòlids s'ha de triturar i tamisar el medicament de partida per a minimitzar la grandària de partícula.
5. Dins dels controls es realitzarà el control d'homogeneïtat de pes on els supositoris han d'estar dins del 90 – 110% del pes mig ideal.


	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

4.4. *Preparació de cremes, gels tòpics, pomades, ungüents i pastes.*

1. La preparació de formes farmacèutiques d'ús tòpic ha de realitzar-se sempre conforme als procediments normalitzats descrits en les monografies de la Farmacopea Europea.
2. No utilitzar medicaments que puguin ser irritants, abrasius o càustics per via tòpica.
3. L'excipient o base seleccionada ha de permetre l'alliberament i absorció adequada del medicament.
4. En el cas de medicaments sòlids s'ha de triturar i tamisar el medicament de partida per a minimitzar la grandària de partícula.
5. Dins dels controls finals d'estabilitat cal assegurar la uniformitat del preparat, extensibilitat, absència de cristalls, absència de separacions de fases mitjançant l'extensió del preparat final sobre una superfície transparent o la pell.
6. Es recomana envasar en envasos hermèticament tancats que protegeixin de la llum convenientment durant conservació i utilització.
7. Per a la primera aplicació o utilització en el pacient es recomana realitzar una primera prova en una petita superfície de la seva pell per a confirmar l'absència d'irritació o reacció a l'aplicació.

4.5 *Fraccionament de comprimits orals.*

1. El fraccionament de comprimits és a vegades necessari per a complir una posologia determinada adaptada a les necessitats específiques d'un pacient o grup de pacients a l'hospital.
2. La divisibilitat dels comprimits és una propietat que avaluen les agències reguladores de la Unió Europea de conformitat amb el que s'estableix en la Farmacopea Europea abans de concedir l'autorització de comercialització del medicament. Una vegada avaluada, aquesta propietat es recull en la informació de la fitxa tècnica / prospecte del medicament. Per tant, si aquesta informació està inclosa, un comprimit pot fraccionar-se.
3. Cal considerar les diferents marques d'un medicament posat que pot donar-se el cas que algunes incloguin comprimits divisibles i unes altres no.
4. Els medicaments d'especial control mèdic o amb mesures especials de seguretat i els medicaments amb principis actius d'estret marge terapèutic que no siguin divisibles segons la informació de la fitxa tècnica / prospecte no s'han de fraccionar valorant-se en aquests casos altres alternatives per a cobrir les necessitats del pacient. Quant al tipus de comprimit no s'han de fraccionar els comprimits d'alliberament modificat (prolongada, pulsatiu o retardada, inclosos els gastrorresistents), els d'ús bucal ni els liofilitzats orals (d'acord amb la classificació de la monografia de comprimits de Farmacopea Europea).
5. Davant l'absència en el mercat d'una alternativa terapèutica disponible el farmacèutic responsable haurà de fer un balanç del benefici/risc del fraccionament.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Annex 5. Recomanacions específiques per a la formació del personal.

Introducció

La formació del personal és un dels pilars fonamentals de la qualitat en la preparació

de medicaments tal com estableix el capítol 1 de la Guia. Aquest annex recull les àrees de coneixement fonamentals que han d'incloure's en els cursos de formació del personal, tant l'involucrat directament en la preparació de medicaments (i.e. personal de farmàcia i infermeria) com el personal que participa en activitats que poden afectar la qualitat de les preparacions (i.e. personal de neteja). La formació ha d'avaluar-se en les acreditacions del personal.

Secció 1. Formació teòrica.

El detall de coneixement sobre cadascuna de les àrees o temes ha d'adaptar-se al nivell de risc de l'activitat en la qual intervé la persona, és a dir, si està associada a una preparació d'alt, mitjà o baix risc. Tret que s'especifiqui el contrari, totes les àrees de coneixement són aplicable als tres nivells.


Farmacèutic responsable i altres farmacèutics del laboratori de formulació magistral.

- Bones pràctiques de preparació de medicaments
- Avaluació de riscos de preparacions de medicaments, formules magistrals i preparats oficials: matrius de risc de la Guia de bones pràctiques de preparació de medicaments en serveis de farmàcia hospitalària.
- Instruccions i registres. Validació de processos.
- Preparacions normalitzades i expedient d'informació de producte
- Preparacions estèrils: tècniques i control del procés.
- Especificacions tècniques de les sales blanques (graus), requisits per al desenvolupament de les activitats en la preparació de medicaments.
- Monitoratge físic i microbiològic de les sales blanques: metodologia, periodicitat i límits de tolerància.
- Vestuari i equips de protecció a les sales blanques.
- Neteja de les sales blanques: requisits dels agents de neteja, tècniques de neteja, freqüència. Validació de la neteja.

A més tots els coneixements que es recullen en els dos punts següents per a personal preparador i personal de neteja.

Tècnics en farmàcia que intervenen en la preparació.

- Bones pràctiques de preparació de medicaments.
- Equips, aparells, utensilis i/o dispositius emprats en la preparació. Vestuari.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019


- Neteja i desinfecció de mans.
- Neteja de la zona de treball abans d'iniciar la preparació. Instruccions de preparació i d'etiquetatge. Registres.
- Riscos associats a la preparació de medicaments (matriu de riscos).
- Procés asèptic.
- Tècnica de manipulació de medicaments en cabines de flux laminar (només per a personal que treballi en preparacions de nivell mitjà i nivell alt de risc)
- Conceptes:
 - Dosatge de medicaments en funció de pes, talla, edat, superfície corporal. Àrea sota la corba.
 - Concentració dels medicaments (unitats de mesura):
 - Molaritat, molalitat, normalitat, Osmolaritat
 - Pes/volum: mg/ml, mEq/ml, mMol/ml.
 - Percentatges: peso/pes, peso/volum, volum/volum
 - Parts per milió (ppm)
 - Conversió entre unitats de mesura i concentració
 - Resolució de problemes.
 - Velocitat d'administració dels medicaments.
 - Conceptes: gotes, ml.
 - Conversió entre unitats.
 - Calculo de velocitats en gotes/*min, ml/hora.
 - Resolució de problemes.
 - Medicaments i vies d'administració.
 - Limitacions relacionades amb la forma farmacèutica.
 - Limitacions relacionades amb la composició dels medicaments.
 - Degradació, caducitat i conservació dels medicaments
 - Alteració en la qualitat de les preparacions de medicaments: factors fisicoquímics (llum i temperatura), químics (O₂ i pH) i microbiològics.
 - Conceptes de caducitat i temps màxim d'utilització rere obertura.
- Controls de les preparacions (només per a personal que treballi en preparacions de nivell de risc mitjà i alt excepte el control visual)
- Fraccionament de medicaments.
- Conservació de les preparacions de medicaments.

Personal de neteja.


- Tècniques de neteja.
- Desinfectants i altres productes de neteja.
- Vestuari segons zones classificades (només per a personal que treballi en preparacions de nivell de risc mitjà i alt).
- Freqüència de la neteja en la zona de preparació. Registres.

Secció 2. Formació pràctica.

A més de la teoria, la formació del personal ha d'incloure el coneixement de com es realitzen determinades pràctiques. Totes les persones que intervinguin en la preparació de medicaments, a excepció del personal de neteja, han de demostrar mitjançant proves pràctiques el coneixement de, almenys, les següents tècniques:

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

- Rentada de mans
- Neteja de la zona de preparació de medicaments.
- Vestimenta
- Utilització dels equips, materials, utensilis o dispositius.
- Procés asèptic. Per a validar la tècnica de procés asèptic en la preparació de medicaments estèrils es recomana seguir la tècnica de validació asèptica amb mitjà de cultiu segons cada nivell de risc tal com es descriu en el capítol *Media Fill test* de la USP 797 (veure referència). En el cas del personal de neteja es validarà la tècnica de neteja (només per a nivell de risc mitjà i alt). Es realitzarà mitjançant control microbiològic de superfícies i sòls. Les proves de validació es realitzaran després de la neteja de la sala blanca.

	MANUAL DE QUALITAT	MQ.01
	GENERALITATS	Edició: 01 Gener 2019

Referències

Bibliografia

- *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
- *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
- *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