



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

Las tesis de Belgrano

**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Carrera de Licenciatura en Nutrición**

**Estudio de la legislación vigente y su
cumplimiento en un centro elaborador de mezclas
para Nutrición Parenteral**

Nº 230

María Bernarda Belay

**Tutor externo: Fernando Rusi
Tutor interno: Ana María Menéndez**

**Departamento de Investigación
Octubre 2006**

Agradecimiento

... A toda mi familia en especial a mamá, papá, Guido, Leticia y Ariel, que me apoyaron a lo largo de toda mi carrera. A los Directores del Laboratorio, Dra. Ana María Menéndez, el Dr. Hugo Montemerlo y al Director Técnico y Tutor Dr. Fernando Rusi, por brindarme su colaboración en el desarrollo de esta Tesina.

Índice

Resumen	2
Introducción	5
Objetivo	7
Metodología	8
Resultados	9
1- Análisis de la Disposición	9
1.1 Generalidades	9
1.2 Personal	9
1.3 Instalaciones	10
1.4 Equipos	13
1.5 Saneamiento	15
1.6 Documentación para la Elaboración de la Nutrición Parenteral	17
1.7 Preparación de la Nutrición Parenteral	17
1.8 Control y Garantía de Calidad	21
1.9 Retiros de Instituciones o Domicilios	28
Conclusión	29
Bibliografía	30
Fotos	31
Cuadro	36
Figuras	37
Diagramas	39
Adjunto. Disposición 2592/03	42

Resumen

Dentro de las actividades clínicas que desarrolla el farmacéutico en el ámbito asistencial, hospitalario o ambulatorio, es de gran importancia su papel en la preparación de las mezclas intravenosas de Nutrición Parenteral y en el monitoreo del paciente con Terapia Nutricional. Esta Terapia también es denominada Soporte Nutricional.

Hoy en día, en nuestro país, rige la Disposición 2592/03 que reglamenta las actividades de los establecimientos habilitados por la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica – ANMAT- para la preparación, control, distribución y comercialización en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de los medicamentos clasificados como Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea. La misma especifica que estarán bajo la Dirección técnica de un profesional farmacéutico.

Además de esta reglamentación es obligación cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación de la OMS, que desde el año 2004 lo Reglamenta la Disposición del ANMAT 2819/04 Normas de Buenas Prácticas de fabricación y control de calidad de medicamentos.

Objetivo: Analizar la Disposición 2592/03 referente a la preparación de mezclas intravenosas y observar, en la práctica, la posibilidad del cumplimiento en un Centro de Mezclas privado habilitado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – ANMAT - como Laboratorio Fraccionador de Soluciones Nutricionales Parenterales de uso inmediato.

Metodología: Se realizó un trabajo de campo de observación directa en el período comprendido desde marzo de 2005 a marzo del 2006 en un Centro de Mezclas Intravenosas que elabora Nutrición Parenteral individualizada. Este Centro cubre las necesidades de un promedio de 60 pacientes por día, internados en alrededor de 200 Hospitales públicos y privados de nuestro país, y enfermos con internación domiciliaria.

Durante el período mencionado, se estudiaron 9 de los 15 capítulos de la Disposición ANMAT 2592/03 y se observó desde la práctica su cumplimiento: Generalidades, Personal, Instalaciones, Equipos, Saneamiento, Documentación, Preparación, Control y Garantía de Calidad y Retiro de Instituciones o Domicilios.

Resultados: De los capítulos analizados se pudo observar que El Laboratorio en estudio:

- Está Habilitado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica como Laboratorio Fraccionador de Soluciones Nutricionales Parenterales de uso Inmediato y para la reconstitución de mezclas intravenosas. Se ha comprobado que este Laboratorio cumple con la Disposición 2592/03 y con las Buenas Prácticas de Fabricación.
- Personal: la Disposición establece que se debe tener personal capacitado. El Laboratorio en estudio presenta un muy completo y específico Plan de Capacitación, teórico-práctico, para todo el personal involucrado en todas las etapas del proceso de Elaboración (preparación, limpieza, lavado, desinfección de insumos, distribución, conservación).
- Vestimenta: Lo que he podido observar es que además del tipo de vestimenta especificada en la disposición para el área estéril, en el Laboratorio el personal utiliza tres clases diferentes de vestimenta, de acuerdo a la zona de trabajo a donde se encuentre. Esta clasificación de vestimenta no está detallada en la Disposición, pero sin embargo lo han exigido en auditorías realizadas las inspecciones del ANMAT.
- En cuanto a las Instalaciones la Disposición no hace referencia a un área tan importante como es el Sector de Esterilización. El Laboratorio dispone de un sector que posee un autoclave de vapor y estufas en el cual se realizan los ciclos de vestimenta, instrumental y material de vidrio.
- Depósito: La Disposición no establece que el sector de Depósito de insumos debe estar sectorizado, sin embargo en una inspección de la ANMAT fue requerido por los inspectores. Actualmente el laboratorio dispone de un depósito dividido en 2 sectores: Recepción e Inspección y Almacenamiento
- El Área de Preparación es la más importante, y presenta mayor complejidad con respecto a la calidad del aire y control de partículas. Este sector no solo cumple con lo establecido en la Disposición sino que las exigencias, en cuanto a la clasificación del aire (área 1000 donde se requiere 10000) son superiores, aumentando la seguridad de la preparación
- La Disposición establece que el Laboratorio elaborador debe contar con un sector específico para analizar los controles microbiológicos que se realizan diariamente. El Laboratorio estudiado, eligió tercerizar el servicio, que incluye la incubación de todas las muestras, cultivo y tipificación de los controles positivos, para evitar contaminaciones cruzadas y acrecentar la objetividad de los resultados.
- Posee un Programa de Garantía de la Calidad según requiere la disposición, pero además presenta un Sistema de Gestión de la Calidad que ha sido certificado según Normas ISO 9000. Este sistema incluye

auditorías internas diarias y externas periódicas que permiten cumplir con los requisitos del cliente y garantizar que las etapas que forman parte del proceso de elaboración cumplen con las especificaciones establecidas.

Conclusión: En mi experiencia personal, pude comprobar que el Farmacéutico ejerce ampliamente su profesión en el campo de la Nutrición Parenteral incluyendo tareas de asesoramiento al equipo de salud, ya que realiza intervenciones farmacéuticas que logran disminuir los errores y problemas relacionados con la indicación, preparación y administrar.

El compromiso del profesional al realizar mezclas de uso intravenoso lo lleva a adquirir conocimientos en diversos campos, tales como: farmacia clínica, características edilicias, equipamientos, esterilización, microbiología, control de calidad, lo que hace muy dinámico su papel en el equipo de trabajo.

En el análisis de los capítulos estudiados de la Disposición 2592/03 y según la observación en la práctica, considero que el Laboratorio estudiado, cumple en su mayor parte con lo establecido en dicha Disposición.

Introducción

Dentro de las actividades clínicas que desarrolla el farmacéutico en el ámbito asistencial, es de gran importancia el papel en la preparación de las mezclas intravenosas de Nutrición Parenteral y el monitoreo del paciente con Terapia Nutricional, también llamado Soporte Nutricional (1).

Hoy en día, distintos países del mundo cumplen con normativas legales para la preparación de mezclas de Nutrición Parenteral y en algunos como Brasil, también se estipulan las funciones de cada uno de los profesionales que forman el Equipo Interdisciplinario de Terapia Nutricional: médico, farmacéutico, enfermera y nutricionista.

La actividad de la farmacia de hospital en la preparación de mezclas de Nutrición Parenteral comenzó en la década del 60 en Estados Unidos en el marco de las Unidades de Elaboración de Mezclas Intravenosas, tras una serie de incidentes clínicos relacionados tanto con la preparación como con la detección de errores de medicación (1). Esta práctica además de realizarse en Hospitales públicos de nuestro país (Hospital Garrahan, Hospital Posadas, Hospital Gutiérrez, etc.) también es realizada en el mundo en Centros de Elaboración de Mezclas Intravenosas extra hospitalarios privados, pertenecientes o no a Laboratorios de la Industria Farmacéutica (Laboratorios Baxter en Brasil; Fresenius en Brasil y Argentina, etc.).

La Nutrición Parenteral (NPT) se la define como la administración de nutrientes por vía endovenosa, para mantener el aporte calórico y proteico e incluso facilitar la recuperación y crecimiento tisular (2). Se recurre a la Nutrición Parenteral cuando existe imposibilidad total o parcial de absorción intestinal o bien complemento de la vía Enteral. Las indicaciones de la Nutrición Parenteral son: Resección intestinal masiva, tracto gastrointestinal no funcionando, enfermedad inflamatoria en fase aguda, fístulas yeyunales altas, pancreatitis agudas, desnutrición severa (3, 4, 5, 6). Con respecto a los pacientes pediátricos, las indicaciones para apoyo con Nutrición Parenteral son similares a la de los pacientes adultos, con algunas excepciones notables: congénitas (atresia esofágica, atresia intestinal, gastrosquisis), trastornos quirúrgicos (síndrome de intestino corto, ileo postoperatorio prolongado), inflamatorios (enfermedad de Crohn, pancreatitis), trastornos neuromusculares (seudo obstrucción intestinal) y trastornos respiratorios (síndrome de insuficiencia respiratoria) (5). Existe además una población de pacientes que no podrían sobrevivir sin la Nutrición Parenteral, se trata del recién nacido pretermo de bajo peso, que independientemente de la causa, (prematurez, retraso de crecimiento intrauterino, defectos congénitos, etc.) tienen un alto riesgo de sobrevivir. Con respecto a este tipo de pacientes, los avances en la Nutrición Parenteral han ido apareciendo paralelo al crecimiento de las Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (7).

La Nutrición Parenteral puede ocasionar complicaciones técnicas, infecciones, hepáticas, inmunológicas, y metabólicas donde la posibilidad de causar sepsis en los pacientes resulta ser la más grave. Las complicaciones infecciosas reducen su eficacia, aumentan su morbilidad, dificultan el diagnóstico diferencial de los síndromes febriles y pueden ser letales si van acompañadas de shock séptico o tromboflebitis de la vena subclavia (8, 9).

Debido al riesgo de producir sepsis y al estado inmunológico de estos pacientes, es tan importante garantizar la calidad microbiológica y técnica de la preparación y administración de la Nutrición Parenteral (10).

En el año 1998 surge en Brasil la llamada Portaria N° 272, Reglamento técnico para la terapia de Nutrición Parenteral (11), luego en el 2001 en Chile, la Norma General Técnica N° 59 de Manipulación de

medicamentos estériles en farmacias de hospital (12), en ambos casos fue a causa de muertes de pacientes que recibían este tipo de preparados contaminados.

En nuestro país se trabajó desde el año 1996 en el proyecto de la disposición que recién fue aprobada en el año 2003 cuando Nutriciones Parenterales elaboradas en un hospital afectaron la salud de varios pacientes.

La Disposición 2592/03 que reglamenta las actividades de los establecimientos habilitados por el ANMAT para la preparación, control, distribución y comercialización en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de los medicamentos clasificados como Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea (13) La misma especifica que estarán bajo la Dirección técnica de un profesional farmacéutico. (Art. 3º, Disposición 2592/03)

Además de esta reglamentación es obligación cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación de la OMS, que desde el año 2004 lo Reglamenta la Disposición del ANMAT 2819/04 Normas de Buenas Prácticas de fabricación y control de calidad de medicamentos.

Objetivo

Analizar la Disposición 2592/03 referente a la preparación de mezclas intravenosas y observar, en la práctica, la posibilidad del cumplimiento en un Centro de Mezclas privado habilitado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – ANMAT - como Laboratorio Fraccionador de Soluciones Nutricionales Parenterales de uso inmediato.

En el presente trabajo se desarrollarán además, aquellos temas que son requeridos por los inspectores en el momento de la fiscalización (Art. 5º, Disposición 2592/03) y no se encuentran incluidos en la referida disposición. Asimismo, se hará referencia a temas de aseguramiento de la calidad que no son requeridos por el interventor ni están detallados en la disposición.

De esta manera se investigará sobre una de las prácticas de la profesión farmacéutica que requieren extremo cuidado en la diagramación de las instalaciones, equipamiento adecuado, formación del personal involucrado según la Disposición 2592/03. La elaboración diaria de estas mezclas intravenosas puede llevar a cometer fallas en la elección de los nutrientes agregados, en las dosis o producirse contaminaciones en las mezclas o producto final con riesgos muy graves para los pacientes.

Metodología

Se realizó un trabajo de campo de observación directa en el período comprendido desde marzo de 2005 a marzo del 2006 en un Centro de Mezclas Intravenosas que elabora Nutrición Parenteral individualizada. Este Centro cubre las necesidades de un promedio de 60 pacientes por día, internados en alrededor de 200 Hospitales públicos y privados de nuestro país, y enfermos con internación domiciliaria.

Durante el período mencionado, se estudiaron 9 de los 15 capítulos de la Disposición ANMAT 2592/03 y se los observó en la práctica: Generalidades, Personal, Instalaciones, Equipos, Saneamiento, Documentación, Preparación, Control y Garantía de Calidad y Retiro de Instituciones o Domicilios.

La Disposición 2592/03, se encuentra adjunta al final del trabajo.

Resultados

1- Análisis de la Disposición 2592/2003 y observación de su cumplimiento

En el primer párrafo la Disposición dice: «Actividades de preparación, control, distribución y comercialización en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de los medicamentos clasificados como Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporáneas. Establecimientos Habilitados». Bs. As 15/5/2003

El Laboratorio en estudio fue habilitado por el ANMAT en el año 2001 con la finalidad de cumplir con las actividades antes mencionadas, en el ámbito estipulado por dicha Disposición.

La Disposición se divide en 15 capítulos y II Anexos de los cuales se analizarán los siguientes:

- Capítulo 1- Generalidades
- Capítulo 2 - Personal
- Capítulo 3 - Instalaciones
- Capítulo 4 - Equipos

- Capítulo 5 - Saneamiento
- Capítulo 6 - Documentación
- Capítulo 8 - Preparación
- Capítulo 9 - Control y garantía de calidad
- Capítulo 13- Retiro de Instituciones o Domicilios

1.1 Generalidades

La Disposición en este capítulo establece que el elaborador deberá garantizar la calidad de la Nutrición Parenteral y asegurar que son adecuadas para el fin propuesto.

El Laboratorio en estudio está habilitado por la ANMAT, como Laboratorio Elaborador de Soluciones Nutricionales de Uso Inmediato y Mezclas Intravenosas y trabaja bajo las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura. Posee desde 1999 un Sistema de Gestión de la Calidad certificado según la Norma de Calidad ISO 9000, homologada por Read voor Accrediatie de Holanda, Registrar Accreditation Board de Estados Unidos y el Organismo Argentino de Acreditación. Este Sistema de Gestión de la Calidad cumple con una de las exigencias de la Disposición en estudio (Cáp. 9, Disposición 2592/03) y de esta manera se observa que puede garantizar a los pacientes la calidad del producto que se prepara, distribuye y comercializa.

1.2 Personal

En este capítulo la Disposición establece que el laboratorio deberá contar con personal calificado para la preparación, envasado, distribución, control y/o garantía de calidad, una organización definida representada en forma de organigrama con la descripción de los cargos. Además determina que el personal que ingresa al área de preparación debe sacarse el reloj, pulsera u otras joyas, y no debe tener cosméticos en la piel que puedan desprender partículas.

Vestimenta

En cuanto a la vestimenta estipulada, en el punto 2.5 la Disposición establece que el personal deberá usar cofia que recubra todo el cabello y en caso que posea barba deberá cubrirse, colocarse guantes estériles (sin talco), ropa estéril que cubra el resto del cuerpo, la misma deberá ser de un material tal que no libere partículas.

En la Foto N° 1 (Pág. 32) se observa la vestimenta utilizada en el Área Estéril o Sector de preparación específico del Laboratorio. Con respecto a la protección de la cabeza, se utiliza una escafandra, que cubre con una sola prenda el cabello, barba, nariz y boca, dejando libre los ojos. Considero que la escafandra es mucho más práctica para el personal, más adecuada y segura para la preparación. Con respecto a la cobertura del resto del cuerpo en el Laboratorio se usa un mameluco con el cual el personal se cubre todo el cuerpo, además botas para los pies. El material de la escafandra, mameluco y botas es tweed o poliéster especial, telas que no desprende partículas y puede ser esterilizada por autoclave de vapor.

Lo que he podido observar es que además del tipo de vestimenta mostrada en la Foto N° 1, en el Laboratorio el personal utiliza tres clases diferentes de vestimenta, de acuerdo a la zona de trabajo a donde se encuentre:

- Zona 1: Comedor, Deposito (ambo, guardapolvo, y zapatos reglamentarios limpios, pero no estériles).
- Zona 2 : Planificación , liberación (ambo, camisolín estéril , cofia y cubre calzado estéril)
- Zona 3 : Área estéril (traje entero o mameluco de tweed o poliéster , escafandra , botas largas y guantes estériles)

Entrenamiento del Personal

En el laboratorio se ha implementado un plan de capacitación, teórico-práctico, con todos los registros respectivos, para todo el personal implicado en las actividades que puedan afectar la calidad de la Nutrición Parenteral (preparación, limpieza, lavado, desinfección de insumos, distribución, conservación).

Se ha observado que este entrenamiento es continuo ya que su objetivo es mejorar día a día la calidad del producto.

Organización Definida

En cuanto a la organización definida requerida por la Disposición, en el Cuadro N° 1 (Pág.36) se puede observar el organigrama del Laboratorio el cual presenta en forma muy adecuada la descripción de las funciones que tiene cada persona implicada en forma directa o indirecta con la preparación de la Nutrición Parenteral.

1.3 Instalaciones y áreas accesorias

En este capítulo la Disposición detalla cómo deben ser las instalaciones del laboratorio. Con respecto a las áreas, estas deben estar construidas, adaptadas y distribuidas de acuerdo a la actividad que en ellas se realicen y de modo tal que aseguren una secuencia lógica de trabajo. Las superficies deben ser de fácil limpieza y mantenimiento; la iluminación, temperatura, humedad, ventilación y extracción de aire, deben ser adecuadas a fin de no afectar directa o indirectamente la elaboración de las Mezclas de Nutrición Parenteral. Con respecto al equipamiento de las áreas de preparación, dicha Disposición considera que las mismas deben estar equipadas con sistemas de flujo de aire filtrado tipo HEPA diseñados completamente independientes de otros sectores y con una cascada diferencial de presiones desde las áreas más internas a las más externas a fin de reducir al mínimo la posibilidad de contaminación de las mezclas con partículas o microorganismos.

El laboratorio cuenta con un área de preparación (15), que se puede observar en la Foto N° 2 (Pág. 32). La misma tiene una distribución adecuada con grandes espacios para trabajar correctamente. Contiene dos campanas de flujo laminar horizontal. Estos son equipos de aire unidireccional de dos y tres cuerpos, la dirección del flujo en las campanas se puede observar en la Figura N° 1 (Pág. 37). Estimo que estos equipos son en calidad y número correctos para la cantidad de nutriciones parenterales diarias a preparar.

Los artefactos de la luz (Ver Foto N° 2) se encuentran empotrados en el techo para evitar rebordes que podrían acumular polvo y bacterias, además permiten que la limpieza sea posible y de esta forma, también, reducen la contaminación. Se puede ver, en la misma figura, que las ventanas al exterior cuentan con doble vidrio y no se abren, están selladas. De esta forma se evita la entrada de aire exterior que está cargado de millones de partículas y bacterias que afectarían la asepsia del preparado endovenoso.

En la Figura N° 2 (Pág. 37), se muestra cómo son las superficies, pisos, paredes y techos. Las mismas son muy adecuadas porque están construidas de tal manera que son: lisas, de fácil limpieza, no desprenden partículas, son impermeables, con los bordes redondeados, para evitar acumulación de partículas, y revestidas de un material resistente a los agentes sanitizantes.

La Disposición determina la existencia de **Áreas Accesorias** en los Laboratorios:

- Área de planificación y archivo de documentación
- Área de recepción
- Depósito de insumos
- Sector de Preparación
- Depósito de Mezclas de Nutriciones Parenterales
- Área de Expedición
- Laboratorio de Control de Calidad

El **Sector de preparación** debe contar con:

- pre-cámara (tipo esclusa)
- área de apoyo o área de decontaminación de los insumos a utilizar en la preparación, tales como ampollas o frascos estériles de: aminoácidos, cloruro de sodio, lípidos, cloruro de potasio, etc.
- Sector de pasaje de materiales: debe contar como mínimo con dos puertas tipo esclusa y espacio suficiente que permita la entrada de material previamente decontaminado al área de preparación.
- Área de preparación propiamente dicha.

Esta última área es el sector más importante para la preparación estéril y según la Disposición, en este capítulo, es el «Área destinada a la preparación y de las Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporáneas (M.N.P.E.). Deberá ser un área Clase 10.000 (grado C) con un número de cambios de aire que debe ser generalmente mayor a 20 por hora en una habitación con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire de alta eficiencia (HEPA) y contar con un gabinete de trabajo, de tamaño adecuado a las operaciones que se realicen, Clase 100 (grados A y B) con flujo de aire laminar filtrado a través de filtro HEPA. Los sistemas de corriente de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0,30 m/s para la corriente vertical y de aproximadamente 0,45 m/s para la corriente horizontal».

Las características de esta Área de Preparación en el Laboratorio analizado pueden observarse en la Foto N° 2 (Pág.32)

En la Foto N° 3 (Pág.33) se observa que existen dentro del Sector de preparación, entre el área de Control Final y el Área de Elaboración esclusas. Estas esclusas son los Sectores de Pasaje de materiales, son utilizadas para el intercambio de materiales previamente decontaminados y para la salida del producto terminado. Cuentan con un cierre eléctrico para evitar la apertura simultánea de las puertas y evitar así el ingreso de aire de una zona con mayor cantidad de partículas permitidas (clase 100000) hacia el Área de Preparación propiamente dicha, que es una zona de menor número de partículas (clase 10000).

Las áreas mencionadas del laboratorio presentan, un sistema de flujo de aire filtrado tipo HEPA. Éstos permiten reducir el riesgo de contaminación ya que retienen el 99.99 % de partículas y microorganismos. En

el Diagrama N° 1 (Pág. 39), se puede ver como funciona el intercambio del flujo de aire. Éste se distribuye por las distintas áreas, pasando primero por el prefiltro y luego por el filtro formando un ciclo que se repite y de esta manera es como se va renovando el aire. Además junto con este equipo de aire, el sector de preparación tiene una cascada de diferenciales de presión, también para disminuir la contaminación, desde las áreas más internas a las más externas, la cual se puede ver en el Diagrama N° 2 (Pág. 39).

Considero que en el Laboratorio, este sector no solo cumple con lo establecido en la Disposición sino que las exigencias, en cuanto a la clasificación del aire son superiores, ya que en la Disposición se establece que el área de preparación debe ser clase 10000 y el Laboratorio presenta un área de elaboración clase 1000, aumentando de esta manera la seguridad de la preparación.

La Disposición no establece que el **Depósito de insumos** debe estar sectorizado, sin embargo en una inspección de la ANMAT fue requerido por los inspectores. Actualmente el laboratorio dispone de un depósito dividido en 2 sectores: Recepción e Inspección y Almacenamiento. En el sector de Recepción e Inspección de insumos a controlar se recepciona los productos provistos por la industria farmacéutica y se lo aprueba o rechaza. Una vez aprobado se realiza la rotulación de insumos con los datos del Laboratorio proveedor, lote y vencimiento, se lo almacena, respetando la regla que «lo primero que entra es lo primero que sale» y por último, se ingresan estos datos al sistema computarizado.

En el sector de almacenamiento se guardan los insumos en las condiciones apropiadas de forma tal de preservar la identidad y la integridad de los mismos, y en lugares identificados por nombre, para facilitar la localización. Los materiales que exigen condiciones de temperatura, (Ej. las vitaminas) se encuentran en un sector del depósito que posee aire acondicionado para ese tipo de insumos y la temperatura es registrada con un aparato en forma automática cada hora. Todo ingreso y egreso de materiales o medicamentos se encuentra registrado.

La Disposición no hace referencia a un área tan importante como es el **Sector de Esterilización**. Sin embargo el Laboratorio dispone de un sector que posee un autoclave de vapor en el cual se realizan los ciclos de vestimenta y de instrumental y se observa en la Foto N° 4 (Pág.33). Además cuenta con una estufa por calor seco, con la cual se esteriliza todo material de vidrio.

1.4 Equipos

En este capítulo la Disposición establece en el punto 4.1 que los equipos utilizados deberán «estar diseñados, construidos, ubicados y mantenidos de manera apropiada al uso que están destinados». Deberán «ser de fácil limpieza para minimizar el riesgo de contaminación del producto y/o recipientes durante la preparación».

Equipamiento

El equipamiento son aquellos dispositivos que se utilizan para efectuar la producción. Debido a que en dicha disposición no se detallan los equipos, a continuación se mencionará algunos de los equipos observados en el Laboratorio relacionados directamente, o no, con la preparación de la Nutrición Parenteral y otros que no son imprescindibles para la elaboración pero que permiten trabajar en mejores condiciones, tales como: Campanas de flujo laminar, Equipos de filtración de soluciones nutricionales, Balanzas, sistemas de intercomunicadores y la Dosificadora automática.

Uno de los equipos fundamentales para la preparación son las **Campanas de Flujo Laminar** horizontal, también llamados Equipos de aire Unidireccional (15). Estos equipos se encuentran distribuidos dentro del Área Preparación (área estéril) de tal manera de permitir mantener la dirección del flujo de trabajo y tienen un tamaño apropiado para que el personal pueda trabajar en perfectas condiciones siempre manteniendo la calidad del aire y de los productos. En la parte superior interna de la Campana tienen además de la luz para permitir la correcta iluminación durante las horas de trabajo, poseen lámparas de luz ultravioleta. Estas lámparas se encienden 20 minutos antes que el personal comienza su labor diaria y se apagan en el momento de comenzar a trabajar (porque son nocivas para la piel y mucosas) y se utilizan para minimizar el nivel de contaminación bacteriana en la mesada de trabajo.

Otro equipo indispensable para la elaboración es el **Equipo de Filtración de soluciones** que consiste en una placa filtrante y un tanque presurizado, ambos de acero inoxidable, en el cual se coloca la solución con los nutrientes para filtrar. La placa presenta un prefiltro y un filtro estéril de tamaño de poro 0.45 y 0.22 micrones respectivamente, a través de la cual pasa de manera forzada la solución sin lípidos. La fuerza que permite pasar la solución a través de la membrana, es lograda a través de un sistema de presión de gas nitrógeno filtrado. Éste gas inerte está autorizado a utilizarse, ya que no afecta de ninguna manera la composición ni la calidad de la Nutrición Parenteral. A medida que se filtra la solución con la mezcla de nutrientes, se deposita en el recipiente final. Este recipiente consiste en una bolsa de Poli etileno-acetato de vinilo (EVA), material atóxico, apirógeno y compatible física y químicamente con la composición de la Nutrición Parenteral o producto final.

Una vez terminada la producción, el filtro y prefiltro utilizados se desechan, con respecto a la placa y el tanque, a ambos se les realiza el lavado y secado correspondiente, según procedimientos escritos, y se los acondiciona para esterilizar por autoclave de vapor.

Otros equipos utilizados son las **balanzas**. Éstas son importantes para controlar el peso del envase con solución antes del agregado de los lípidos y después del mismo. Están ubicadas en la campana de flujo laminar junto al equipo de filtración y en las mesadas de control final.

Para el agregado de macro y micro nutrientes se utiliza una **Dosificadora automática** de soluciones asociadas al sistema informático. El mismo es programado de acuerdo al protocolo de elaboración de cada Nutrición Parenteral y la dosificadora agrega cada componente de a uno por vez.

Además dentro del área, hay un **Sistema de Intercomunicadores** que permite que el personal que se encuentra dentro del Área de Preparación pueda comunicarse con los farmacéuticos que están en el sector de planificación, depósito interno o control final.

En el punto 4.2, la Disposición establece que «los equipos de producción y los de control deben ser limpiados, esterilizados, empleados y mantenidos de acuerdo a instrucciones escritas específicas».

En el Laboratorio, la limpieza y desinfección de los equipos, se realiza antes y finalizada la producción de acuerdo a los procedimientos escritos.

Además, en este punto la Disposición indica que «todos los equipos deben ser sometidos a un programa de mantenimiento y calibración cuya información debe ser archivada».

Con respecto al mantenimiento, calibración y verificación del Equipamiento, los equipos se encuentran validados por empresas tercerizadas, periódicamente verificados y calibrados, conforme a procedimientos y especificaciones escritas y debidamente registrados. La calibración y verificación se realiza por personal capacitado con procedimientos reconocidos oficialmente y en función de la frecuencia de su uso. Cada equipo presenta un rótulo con un número, para poder identificarlo y la fecha de la última y la próxima calibración. Además, en el Laboratorio se les realiza un mantenimiento preventivo, si el equipo lo requiere, obedeciendo a procedimientos funcionales escritos y en base al manual del fabricante. Los mantenimientos realizados se encuentran registrados.

Haciendo referencia con lo observado respecto a éste tema, considero que el Laboratorio estudiado cumple con lo que establece la disposición en este capítulo y de esta forma permite garantizar la calidad cuantitativa y cualitativa de los preparados y proteger al operador cuando es necesario.

En el punto 4.3 de la Disposición se establece que se «debe instalar un sistema de advertencia que indique cuando existe una falla en el suministro de aire» y en aquellas áreas donde la diferencia de presión de aire es importante, «debe instalarse un indicador de presión calibrado con frecuencia y las diferencias deben registrarse regularmente».

El Laboratorio presenta un **Sistema para la Filtración del aire** que funciona conjuntamente con un sistema de diferencial de presión y un sistema de aire acondicionado (control de temperatura y humedad). Estos sistemas se encuentran diseñados, distribuidos, y presentan una estructura, tal, que permiten que el área de preparación se encuentre en las condiciones apropiadas requeridas para la elaboración de la Nutrición Parenteral. La Foto N° 5 (Pág. 34) muestra el Equipo detector que permite determinar si los filtros del equipo de aire están funcionando correctamente. Éste indica con la luz verde si el aire se distribuye de manera correcta por las distintas áreas y con la luz roja en el caso que el aire se halle saturado. También existen indicadores de temperatura y humedad del aire, que debe ser 21 a 22 grados centígrados y entre 30 y 60% de humedad. Es importante que el equipo de aire permanezca encendido por un período de una hora antes del inicio de las actividades.

También presenta indicadores de presión calibrados en cada una de las áreas, tales como las áreas de preparación de mezclas intravenosas, de Nutrición Parenteral y el área de reconstitución de citostáticos, donde existen diferencias de presión, las mismas son registradas diariamente, al igual que la temperatura que se mide con un termómetro que se encuentra dentro del área.

Todos los equipos antes mencionados se encuentran instalados de forma tal que diariamente pueden ser limpiados fácilmente.

1.5 Saneamiento

En el capítulo 5 la Disposición hace referencia a la limpieza de las áreas, equipos, prácticas y vestimenta del personal y exige que «debe disponerse de programas escritos de limpieza validados» y que «deben usarse desinfectantes autorizados por la Autoridad Sanitaria». También «debe usarse vestimentas y otros elementos protectores acordes con los procesos que se llevan a cabo».

La limpieza y desinfección de las áreas estériles y equipos en el Laboratorio, es una tarea considerada de mucha importancia que se realiza siguiendo los procedimientos escritos y con personal especialmente capacitado. Además, forma parte del proceso de elaboración y por lo tanto contribuye a asegurar la calidad del producto.

Para la **limpieza** de pisos, paredes y mesadas de trabajo se utiliza una solución detergente y agua (calidad inyectable), como desinfectantes Hipoclorito de sodio y alcohol 70°, ya que son productos que no contaminan ni deterioran las instalaciones y equipos.

Los elementos que se usan para hacer la limpieza son, un carrito de material plástico que tiene un balde y un escurridor que consiste en un palo con un trapo especial, capaz de no desintegrarse con estos desinfectantes ni desprender pelusas.

Para la limpieza de los equipos, como son las balanzas, Campanas de Flujo Laminar (CFL), dosificadora automática, se usan paños de tela absorbente que no desprende pelusas.

Con respecto a la **vestimenta** utilizada en el Laboratorio para la limpieza del sector de elaboración consiste en: un camisolín de tweed o poliéster estéril, calzado reglamentario y cubre calzado estéril, además una cofia para cubrir el cabello y barbijo para cubrir la nariz y la boca, también estériles.

Considerando lo dicho hasta ahora, se puede observar en el Diagrama N° 3 (Pág.40) el esquema que detalla cómo se procede a realizar la limpieza en el Laboratorio. El lavado completo del área se hace por lo menos dos veces, y como lo indican las flechas de adentro hacia fuera y de arriba hacia abajo. Con respecto a los equipos, luego del lavado con un paño humedecido con hipoclorito de sodio y agua, se los pulveriza con alcohol 70°.

Una vez terminada la limpieza y controlada por el farmacéutico, se procede a encender el equipo de aire y CFL, ya que deben permanecer encendidos por un período de por lo menos una hora antes de comenzar con la producción. Al finalizar la producción se realiza la limpieza y desinfección del área y equipos, tendiendo en cuenta que al día siguiente se vuelve a limpiar, es decir no se le hace una limpieza profunda.

En el punto 5.3 la Disposición establece que, «en las áreas de fabricación, no se debe permitir comer, fumar ni realizar actividades o portar elementos que pongan en peligro la higiene. Durante las operaciones, las áreas limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el recuento microbiano del aire y de las superficies. Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas».

Con respecto a este último punto, lo que se observó en el Laboratorio es que se cumplen estas indicaciones y solo está permitido comer en el sector comedor. En ningún sector está permitido fumar, no hay excepciones. El acceso de las personas al área de preparación es restringido a los técnicos y profesionales directamente implicados con la tarea.

Por otro lado, se debe destacar que no se efectúan los controles de recuento microbiano del aire y de las superficies durante las operaciones. Si se efectúan en períodos determinados, cada dos meses el recuento microbiano de áreas y superficies y cada 6 u 8 meses el recuento de partículas en el aire. Por supuesto que en el caso de encontrarse alícuotas o preparados control contaminados se realizan recuentos de aire y superficies.

1.6 Documentación para la Elaboración de la Nutrición Parenteral

En el Capítulo 6 la Disposición establece que se «deberá registrar fecha y hora de preparación de las indicaciones médicas, y se deberá emitir por cada una de ellas una orden de preparación donde figure: fecha y hora de preparación, especialidades medicinales y/o medicamentos utilizados con sus correspondientes números de lote y fechas de vencimiento y cantidades empleadas. Deberán detallarse también otros dispositivos o elementos utilizados durante la preparación». Además «deberán documentarse los Programas de Aseguramiento de Calidad para la preparación, conservación y distribución con el fin de asegurar la seguridad e inocuidad de todas las M.N.P.E. preparadas».

El Laboratorio presenta un **Sistema de Gestión de la Calidad** con procedimientos escritos como instructivos de trabajo para todas las actividades que se realizan. Estos le permiten uniformidad en el modo de realizar el trabajo y un seguimiento adecuado para las auditorías internas o externas de calidad. Además de esta manera se registran todas las actividades relacionadas a la calidad y dejan en evidencia lo que sucede mientras se está trabajando. Los registros de la elaboración, presentan todos los datos requeridos por dicha disposición con los correspondientes controles y firmas. Estos le ayudan a detectar posibles desvíos de la calidad, reclamos de los clientes, por lo tanto es importante recordar que «lo que no está escrito no está hecho».

1.7 Preparación de la Nutrición Parenteral

En el punto 6.A y en el Capítulo 8, la Disposición habla de la Preparación de la Nutrición Parenteral. En el capítulo 8 determina que «las operaciones de preparación deben seguir procesos claramente definidos de acuerdo con las «Buenas Prácticas de Fabricación»». Además, deberá «controlarse en base a procedimientos escritos la correcta preparación de las M.N.P.E. asegurando que todos los pasos sean doblemente controlados e inicialados». También, deberán «estar disponibles los protocolos de análisis de los lotes de

las especialidades medicinales y/o medicamentos y otros dispositivos médicos utilizados en la preparación de las M.N.P.E «.

En el Laboratorio estudiado rige un proceso para la Elaboración de las Nutriciones Parenterales, en el cual todas las etapas son realizadas de acuerdo a procedimientos escritos, y de esta manera cumple con las Buenas Prácticas de Fabricación. Dentro de este proceso, existen puntos que son críticos y como lo establece dicha disposición en el punto 8.a.2 deben ser controlados para asegurar la calidad de las Mezclas de Nutrición Parenteral preparadas.

A continuación se detallarán las distintas etapas del proceso de elaboración teniendo en cuenta los procedimientos escritos. En el Diagrama N° 4 (Pág.40), se muestra como se relacionan los distintos sectores del Laboratorio, en el proceso de elaboración.

Procedimiento para la elaboración de la Nutrición Parenteral

En el punto 8.a, la Disposición establece que «proceso debe ser llevado a cabo de acuerdo con la orden de preparación. Estos procesos deben estar validados».

Describiré por etapas la modalidad de trabajo del Laboratorio en estudio.

Etapa N° 1: Recepción de prescripciones

Diariamente se confirman la prescripción médica de las nutriciones parenterales correspondientes a cada institución por fax del médico solicitante, o por vía telefónica registrándose en el protocolo del día anterior o en un formulario específico para indicación y solicitud de nutriciones parenterales, si comienza una nueva fórmula de un nuevo paciente.

Los datos registrados en el Protocolo de Indicación/Solicitud son:

- Nombre del paciente
- Edad
- Peso
- Vía de administración
- Institución / Servicio
- Médico solicitante

Los datos de la Fórmula son:

- Volumen total o por Kg.
- Dextrosa (gramos-mg/Kg./día o flujo-mg/Kg./minuto-)
- Aminoácidos
- Lípidos
- Electrolitos: sodio, potasio, fosfora, magnesio (mEq/Kg. De peso o por litro de solución)
- Vitaminas
- Oligoelementos
- % de calorías
- Calorías no proteicas
- Calorías proteicas
- Calorías totales

Si el paciente tiene alteraciones hepáticas no se deberá incorporar el manganeso y el cobre. En caso de poseer alteraciones renales no se deberá incorporar el selenio y el cromo.

El laboratorio consta de formulas estándares sugeridas

- Adultos en tres Niveles de Complejidad (A₁, A₂, A₃)
- Pediátricas (P₁, P₂)
- Lactantes (LAC₁, LAC₂)
- Neonatos (R.N.₁, R.N.₂, R.N.₃, R.N.₄).

Etapa N° 2: Información de la Fórmula

Una vez obtenida la indicación médica se procede al pasaje de formulas al sistema informático. Los protocolos generados tienen doble corrección farmacéutica, firmando la persona que realiza el pasaje y el que corrige. Se verifica:

- Que los insumos que figuran en el protocolo de elaboración coincidan con los que fueron ingresados al área en el día de la fecha.
- Los requerimientos indicados por el medico que prescribió la formula parenteral.
- Todos los datos del paciente como se indicó anteriormente (nombre, institución, sector,)
- Que las fórmulas de Pediatría hayan sido calculadas en el sistema de acuerdo al peso del paciente. Para esto existe una función que permite que las fórmulas se calculen por peso, esta opción se debe elegir de acuerdo a la fórmula.

- Que la diferencia del volumen total, que figura en el rótulo y el volumen administrar al paciente sea de 30ml para formulas menores de 500ml. Este exceso de volumen se agrega para prevenir el volumen que se perderá al purgar la guía de perfusión en el momento de la administración al paciente (tildar el campo de coeficiente).
- El tipo de vía, por vena central o periférica. Si es periférica la osmolaridad debe ser menor a 800mosml.
- Si el peso de los prematuros es en seco (sin edema).
- La diferencia de peso de los niños por día, no puede ser superior a los 200g.
- En adultos, se deberá controlar que la dextrosa no sea superior de 400g, los aminoácidos no sea superior de 120g, los lípidos no mas de 90g, el sodio no mas de 100mEq por litro, salvo pedido expreso y justificado por el médico.

Etapa N° 3: Acondicionamiento de protocolos y rótulos

Una vez controlados, los protocolos de Indicación /Solicitud se colocan en una bolsa de polietileno transparente, colocando el rotulo en la cara de «informe de recepción» y dejando la cara de «informe de elaboración» visible para identificar cada fórmula.

El protocolo acondicionado, como se indicó anteriormente, se ingresa cerrado y se coloca en el estante de entrada de la esclusa de acero inoxidable que comunica con el Área de Preparación. Dentro del área se desinfecta con alcohol 70 y es colocada en el estante inferior de la Dosificadora automática y se las ordena de acuerdo al volumen y prioridad de uso del cliente (Institución o Paciente).

Etapa N° 4: Preparación

En el punto 8 a.2 se estable que «deben definirse y controlarse los puntos críticos de control para asegurar la calidad de las M.N.P.E. preparadas»

Considero que el control de los puntos críticos en la etapa de producción es muy importante, ya que el trabajo de los técnicos dentro del Área de Preparación, bajo la supervisión farmacéutica, debe garantizar la calidad de las mezclas. Esto se ha observado, en el cambio acertado de guantes estériles; a las condiciones asépticas en las que trabajan; a los mínimos movimientos dentro y fuera de la Campana de Flujo Laminar para evitar la generación de turbulencias del aire; al acondicionamiento de los insumos en las campanas, a fin de evitar que interfieran con el flujo de aire. Otro detalle que se ha observado es que la persona que está en contacto con la esclusa que comunica las áreas procede a cambiarse los guantes después de abrirla o cerrarla para tomar algún protocolo o material requerido.

Con respecto a la preparación y según el procedimiento escrito, en primera instancia se llenan los macronutrientes y luego los micronutrientes siguiendo el siguiente orden: primero el fosfato, después los electrolitos monovalentes, luego los divalentes y finalmente el calcio en forma separada, para evitar cualquier tipo de incompatibilidad o precipitación. Finalmente se adicionan los lípidos en otra campana de flujo laminar. Es importante dejar en claro que cada nutrición se hace en forma individual y que el recipiente que la contiene se encuentra identificado.

Antes de liberar la fórmula preparada y enviarla al sector de control final se le realiza una limpieza por afuera y se procede a la rotulación.

Control de Contaminación: En los puntos 8.a.9 y 8.a.10 la Disposición hace referencia a que deben adoptarse precauciones para minimizar la contaminación durante todas las etapas del proceso y al uso de medios de cultivo nutritivos no selectivos para simular el proceso de preparación.

En el Laboratorio, para el control microbiológico del proceso, se utilizan envases con hemocultivo estéril con el cual se simulan las operaciones realizadas colocando pequeños volúmenes de cada solución utilizada durante la preparación. El frasco con solución de cultivo y mezcla de nutrientes se rotula con fecha del día y número de control correspondiente y se envía a analizar a una Empresa de estudios bacteriológicos externa, y toda contaminación que se encuentre debe ser investigada. En cuanto a este punto el ANMAT aconseja que los estudios bacteriológicos sean realizados por el mismo laboratorio.

Etapa N° 5: Control final de liberación

En este sector de liberación el coordinador o responsable de calidad verifica los controles de calidad realizados y aprueba con su firma la liberación del producto y de la alícuota de Nutrición Parenteral para hacer el control microbiológico, cuando correspondiera hacerlo.

Luego se pasa a través de la esclusa hacia el Sector de Expedición para proceder al acondicionamiento por parte del auxiliar técnico.

Etapa N° 6: Acondicionamiento en el Sector de expedición

El auxiliar técnico, controla y acondiciona la Nutrición Parenteral preparada para su posterior distribución, de acuerdo a requisitos del cliente. (Ver Foto N° 6, Pág.34)

Si la distribución no es inmediata se coloca en la heladera o Sector de almacenamiento de producto terminado hasta su distribución.

Luego se le entrega al distribuidor asignado por coordinación, indicando en planilla de distribución nombre del distribuidor, hora de entrega y firma.

Como se indica en el Diagrama N° 4 (Pág.40), este procedimiento se controla desde el sector de planificación. Desde aquí, también se realiza el control de la limpieza de las áreas y del lavado y acondicionamiento del material que va a ingresar al área de elaboración. La limpieza, como se detalló en el tema Saneamiento, se realiza siguiendo los procedimientos escritos.

Etapa de lavado y acondicionamiento de material

Los insumos deben pasar por una etapa previa a la preparación que es la del lavado y acondicionamiento. Debido a que los insumos utilizados para la elaboración se encuentran almacenados en el depósito general, la reposición del material se realiza siempre el día anterior a la preparación. Con respecto a las cantidades de material utilizado, diariamente el Coordinador le entrega al auxiliar técnico una planilla con la cantidad de insumos calculados que serán utilizados en el área de preparación. El auxiliar selecciona los insumos almacenados en el área de lavado y registra los lotes correspondientes a utilizar.

El lavado se realiza respetando los procedimientos escritos y tratando de disminuir los residuos de material orgánico y la carga bacteriana. Los pasos a seguir para el lavado son: se sumergen en las piletas de lavado, durante 15 minutos, con solución de hipoclorito de sodio. Una vez transcurrido ese tiempo establecido, se retiran para que se escurran y sequen.

Los carros que se utilizan para colocar los insumos, se limpian y luego se les pasa una solución de hipoclorito de sodio y luego se desinfectan tanto el material como con alcohol al 70 grados, preparado según procedimiento normalizado.

Una vez lavado y desinfectado los insumos y el material biomédico, son enviados a través de la puerta esclusa mediante carros hasta el área de elaboración correspondiente.

Los materiales de vidrio y acero inoxidable utilizados para la elaboración, son sometidos diariamente a proceso de lavado y esterilización, para su reutilización. Los pasos que se siguen son:

- a) Lavado con agua potable y solución de yodo povidona (pervinox),
- b) enjuague con agua potable.
- c) Lavado con agua calidad inyectable.
- d) Secado con aire comprimido.

1.8 Control y Garantía de Calidad

En este capítulo la Disposición hace referencia a los controles y garantía de calidad de las Mezclas de Nutrición Parenterales elaboradas.

Control de calidad

En el Capítulo 9 la Disposición especifica que el laboratorio elaborador debe contar con procedimientos escritos y debe registrar, mediante la colocación de una inicial, que todos los pasos del proceso tengan doble control de manera de que sean liberadas solo aquellas mezclas sin defectos y que cumplan con las especificaciones de calidad.

En cuanto al proceso de mezclado y envasado aséptico se debe revalidar en forma periódica. Hace una importante observación: «no se considera como muestras para análisis aquellas tomadas durante el período de administración al paciente o que no tenga intacto su envase primario».

En el Laboratorio se observó que las Mezclas son liberadas luego del control final que es realizado por el Coordinador responsable en el Sector de Liberación (Ver Foto N° 7, Pág.35), cumpliendo con el procedimiento escrito.

Con la finalidad de asegurar la calidad de las preparaciones específicas, los controles de calidad a los que deben ser sometidas las mezclas de Nutrición Parenteral son: inspección física, control de contaminación microbiana, controles fisicoquímicos y ensayo de piretógenos. Por otro lado establece en este ítem las condiciones de conservación y fecha de vencimiento y el material del envase para el acondicionamiento de las mezclas.

Inspección Física

En el punto 9.1.a la disposición determina que «todas las M.N.P.E. terminadas deberán inspeccionarse individualmente de acuerdo a procedimientos escritos para evidenciar la presencia de partículas visibles, precipitados o materiales extraños en caso de tratarse de soluciones. Para emulsiones, se deberá evidenciar presencia de floculación o separación de fases». Las partículas, precipitados, materiales extraños y la presencia de floculados o separación de fases puede ocasionar alteraciones en la circulación de la sangre

con obstrucciones que pueden provocar graves consecuencias en los pacientes.

Se debe «controlar la integridad del cierre y del envase u otro defecto visible, inmediatamente después de preparadas y como condición previa antes de ser distribuidas con el fin de asegurar que aquellas unidades que presenten tales defectos sean detectadas y no sean distribuidas».

Asimismo, se debe» realizar un control de pesada a la Mezcla de Nutrición Parenteral terminada».

Los controles físicos en el Laboratorio consisten en, pesada de las mezclas de Nutrición Parenteral. En el programa de cómputos se ha incluido el cálculo del peso teórico, mediante los datos de la densidad y el volumen de cada solución a incorporar, y el peso del envase final. Una vez preparada la mezcla se analiza el peso teórico calculado con el real y en caso de que se registrara una diferencia de peso, se corrobora que se encuentre dentro del rango permitido. Luego se registra el peso real en el protocolo de elaboración, se indica la fecha y hora de terminación de la preparación y se firma. Por otro lado, se les hace un control visual, es decir, se observa si existen partículas, precipitados o materiales extraños. De no cumplirse con estos controles, se vuelve a preparar. También se controla la integridad de la bolsa y el cierre de la misma.

Una vez aprobados todos estos pasos se libera al área de expedición donde se la acondiciona para luego ser distribuida.

Control de la Contaminación Microbiana

En este capítulo en el punto 9.1.b, la disposición dice que» debido a que las MNPE deben ser liberadas inmediatamente después de su preparación, la calidad microbiológica del producto deberá ser asegurada por la realización de controles microbiológicos ambientales y de superficies, del personal, de muestras representativas similares de producto terminado, etc. En caso de obtener un resultado desfavorable en alguno de los controles de aseguramiento de la calidad microbiana, se deberá investigar, identificar y corregir el problema en forma inmediata. Estas acciones deben estar documentadas».

El Laboratorio en estudio presenta procedimientos escritos, para asegurar la calidad microbiológica de las mezclas preparada. Además, se realizan controles ambientales y de personal. El control del proceso de llenado aséptico fue explicado en el punto 1.8, etapa N° 4 y a continuación se describirán los Instructivos del Laboratorio para realizar la toma de muestras de Nutriciones Parenterales, del Control Ambiental y de personal:

Control de Muestras representativas

Diariamente el coordinador selecciona dos Nutriciones Parenterales de adultos y dos de neonatología o pediatría, en proporción de 1 por cada 15 mezclas de Nutrición Parenteral elaboradas, para la toma de muestras representativas, a las que se les agrega 10 ml de exceso. Se toman dos muestras por cada Nutrición Parenteral. Una muestra se envía al Laboratorio microbiológico (tercerizado) y la otra muestra se guarda en la heladera entre 2 y 8° C como contra-muestra por espacio de 15 días.

La toma de muestras es realizada por los técnicos, en la Campana de Flujo Laminar y siguiendo la técnica aséptica.

Las muestras son rotuladas con número secuencial de control de preparado correspondiente al día de elaboración de la mezcla y son liberadas junto con la Nutrición Parenteral. Los datos son registrados en el libro de Control Microbiológico.

En el caso de que exista un resultado desfavorable, el Laboratorio de Microbiología lo informa indicando el número de control correspondiente a la contaminación. El Coordinador junto con el responsable de Garantía de Calidad, investiga cual fue la causa, que paciente/s fueron afectados por esta contaminación y en que situación se encuentran actualmente. Se revisan los procedimientos de limpieza y reentrenamiento de los técnicos. Si se requiere se realiza una limpieza profunda del área fuera de programación y un reentrenamiento del personal para el lavado de manos y práctica en el área estéril. De esta manera se van descartando las posibilidades del origen de la contaminación.

Todas las acciones realizadas se registran en el Libro de Control Microbiológico.

La calidad de la Nutrición Parenteral elaborada, como así también del proceso de elaboración puede ser afectada por la contaminación ambiental. Por estas razones, en el Laboratorio se realiza el **Control Microbiológico Ambiental**, según el procedimiento escrito. Se utilizan placas de contacto conteniendo agar nutritivo. Consiste en seleccionar puntos críticos, considerados lugares de mayor riesgo de contaminación. Se incluyen las Campanas de Flujo Laminar, los pisos y el carro de acero inoxidable del área estéril.

También se toma otros sitios considerados críticos, por mediciones anteriores de contaminación microbiana.

El muestreo se realiza presionando las placas de contacto, previamente rotuladas, sobre la superficie en los puntos seleccionados. Al finalizar el muestreo, se acondicionan las placas y se conservan en la heladera entre 2 y 8°C hasta su envío al laboratorio de microbiología.

La persona responsable del plaqueo deberá circular y vestirse, simulando la entrada al área estéril, según el procedimiento escrito.

Los resultados obtenidos en los puntos críticos seleccionados se clasifican según los valores límites aceptables de la siguiente tabla:

CLASIFICACIÓN (ufc: Unidad Formadora de Colonias/por placa)				
SITIOS DE MUESTREO (área estéril)	OPTIMO	ACEPTABLE	ALERTA	ACCIÓN
Flujo laminar 3cuerpos (área de NPT)	0-1	1-2	< 2	< 3
Flujo laminar 2cuerpos (área de NPT)	0-1	1-2	< 2	< 3
Piso	0-4	4-9	hasta 10	< 10
Carro de acero (área NPT)	0-2	2-4	< 4	< 6
Mesada de liberación (área NPT)	0-4	4-10	< 10	< 15

CLASIFICACIÓN (ufc: Unidad Formadora de Colonias/ por placa)				
SITIOS DE MUESTREO (área preaséptica)	OPTIMO	ACEPTABLE	ALERTA	ACCIÓN
Piso	0-9	1-19	hasta 20	< 20

El control microbiológico ambiental se hará anualmente si se superan los límites establecidos en la tabla de referencia.

Si los valores obtenidos se mantienen dentro de las especificaciones, se hará cada 2 años. Se tomarán como excepciones:

- Desvíos en resultados de control de llenado aséptico diario.
- Ingreso de un nuevo operador y/o equipo al área.
- Otros: El responsable del control microbiológico podrá según causa justificada pedir un nuevo control fuera de programa.

El **Control de Personal** consiste, en utilizar placas de petri individuales con medio de cultivo nutritivo para el crecimiento de bacterias y microorganismos en general. (Ej. Tripteína con inhibidor)

El plaqueo se hará:

- Post-lavado
- Post-vestimenta
- Post-elaboración

Al finalizar el monitoreo, se rotulan y acondicionan las muestras para ser enviadas al Laboratorio de Análisis Microbiológicos.

En caso de que se observe crecimiento el Laboratorio tercerizado informa acerca de la contaminación y se procede a investigar la causa. Se comunica al responsable de Control de Calidad y se registra como No Conformidad.

Conclusiones del Control Microbiológico

Las conclusiones de todos los controles se harán en base a los resultados obtenidos. Se deberá registrar una No Conformidad y acciones preventivas o correctivas que se deriven de sus análisis, siguiendo los siguientes planes de reacción:

- Repetir el control microbiológico ambiental
- Revisar el procedimiento de limpieza profunda
- Reentrenamiento del personal en procedimiento de lavado de manos aséptico e ingreso al área estéril
- Revisar procedimientos de limpieza, desinfección, y rotación de desinfectantes.

Las Figuras N° 3 y N° 4 (Pág. 38) muestran la Evaluación Microbiológica del proceso de llenado, ambiente y personal.

En este capítulo la Disposición establece que el Laboratorio elaborador debe contar con un sector específico para analizar los controles microbiológicos que se realizan diariamente. Sin embargo, el Laboratorio estudiado, eligió tercerizar este servicio, que incluye la incubación de todas las muestras, cultivo y tipificación de los controles positivos, para evitar contaminaciones cruzadas y acrecentar la objetividad de los resultados.

Controles Físicoquímicos

En el punto 9.1.d, la Disposición establece que se deberá «controlar las pesadas y medidas volumétricas y la adición de componentes con instrumentos o sistemas calibrados según procedimientos escritos, que aseguren que todos los pasos sean doblemente controlados e inicialados. Deberán realizarse todos aquellos controles que aseguren la inocuidad y seguridad de las M.N.P.E. preparadas».

Es importante que el agregado de nutrientes para cada Nutrición sea exacto como lo detalla el protocolo de elaboración, ya que es lo que indicó el médico y a fin de evitar riesgos para el paciente. En el Laboratorio estudiado el agregado de nutrientes se realiza con una Dosificadora automatizada. El personal técnico verifica los pasos para la puesta en marcha, procede a la auto-calibración y se comienza la producción una vez confirmado que cada insumo corresponde al que figura en la pantalla de la computadora. Junto a esta máquina, dentro de la Campana de Flujo Laminar, hay una balanza que es utilizada para hacer el control de pesada de la mezcla a medida que se adicionan los macronutrientes (glucosa, agua, aminoácidos). Luego se le agregan los micronutrientes (sodio, potasio, fósforo, magnesio, etc.), se filtra la solución y por último se agregan los lípidos.

La bolsa no debe presentar partículas visibles ni precipitados, antes del agregado de los lípidos. Si se observan restos de goma u otras macro-partículas inertes se procede a traspasar la mezcla a otro contenedor estéril a través de un filtro de 0.22 micrones.

Una vez terminada la preparación se pasa a través de una esclusa, al sector de control final, donde el coordinador o responsable de la calidad verifica los controles realizados y aprueba la liberación del producto y firma el protocolo.

Ensayo de Piretógenos

En el punto 9.1.c, la Disposición establece que se «deberán emplear especialidades medicinales estériles libres de piretógenos para la preparación de las M.N.P.E. y evitar su contaminación durante la preparación y envasado».

Las sustancias pirógenas pueden ser incorporadas a la preparación por el agua, la glucosa, aminoácidos y material utilizado para la preparación. La presencia de pirógenos en este tipo de preparados, puede dar reacciones febriles, acompañadas de escalofríos, aceleración del pulso, disnea. Estos cuadros pueden ser más o menos intensos y llegar a provocar incluso la muerte. El Laboratorio en estudio, según lo observado, no realiza este tipo de ensayos ya que en este caso particular las a las materias primas son especialidades medicinales aprobadas por la ANMAT asegurando la ausencia de pirógenos. En el caso del material de vidrio, utilizado durante la preparación, es lavado y enjuagado con agua potable y solución desinfectante, se seca con aire comprimido y finalmente se lo acondiciona para ser esterilizado por el método de elección para la inactivación de los pirógenos, que en este caso es la estufa por calor seco.

Conservación y Fecha de Vencimiento

La Disposición establece en el punto 9.1.e que «cada unidad de MNPE deberá estar rotulada con las condiciones de conservación y período de vida útil».

En el Laboratorio, los rótulos que presentan las Nutriciones Parenteral indican, que las mezclas de deberán ser conservadas en una heladera exclusiva para medicamentos con temperaturas de 2 a 8 ° C, nunca en congelador o freezer.

En cuanto a la fecha de vida útil, el Laboratorio dispone de un procedimiento escrito en el cual figuran, trabajos de estabilidad realizados por un grupo de profesionales, farmacéuticos y médicos, algunos pertenecientes al Laboratorio, en los que se ha determinado la estabilidad física, química y microbiológica de la Nutrición Parenteral. Además, también se detallan datos bibliográficos de trabajos realizados a nivel mundial que se utilizan como referencia para fijar la fecha de vencimiento.

De los estudios realizados se ha determinado que la fecha de vencimiento para todas las fórmulas elaboradas es de 4 días a partir del día de la elaboración.

Material de Acondicionamiento

En el punto 9.1.f, dicha disposición establece que las M.N.P.E. deberán «estar contenidas en recipientes estériles, atóxicos, apirogénicos y fisicoquímicamente compatibles con su contenido autorizados por Autoridad Sanitaria competente». Además, «deberán garantizar que las M.N.P.E. conserven su apirogenicidad, esterilidad y estabilidad fisicoquímica durante su conservación y transporte».

Las Mezclas de Nutrición Parenteral del Laboratorio, están contenidas en unas bolsas cuyo material es Poli etileno-acetato de vinilo (EVA), este cumple con los requisitos que la disposición determina en este ítem.

La foto N° 16, muestra como se acondicionan las mezclas para luego ser distribuidas. Existe un auxiliar capacitado para esta tarea. Lo que se hace es acondicionar la Nutrición Parenteral en recipientes térmicos exclusivos. Además debido a que la temperatura de la Nutrición Parenteral se tiene que mantener en un rango de 2- 20 ° C durante el tiempo de transporte, se colocan refrigerantes en gel de acuerdo, al volumen, cantidad de bolsas por conservadora y también teniendo en cuenta el envío, si es al interior, entonces se colocarán más refrigerantes, y así poder mantener la cadena de frío. Dentro de lo que es el acondicionamiento de la Nutrición Parenteral, también se le envía a cada cliente, un filtro estéril de tamaño de poro según tenga o no lípidos (1.22 y 0.22 respectivamente).

Garantía de Calidad

La Disposición en este capítulo establece que «Garantía de calidad es un concepto que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad de la M.N.P.E. preparada. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que las M.N.P.E. sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinadas». Además, el elaborador, deberá «contar con un programa de garantía de calidad escrito».

El Centro Elaborador estudiado, posee un Programa de Garantía de la Calidad según requiere la disposición, pero además presenta un Sistema de Gestión de la Calidad que ha sido certificado por Normas ISO 9001:2000. Este ha sido diseñado y efectivamente implementado conforme a los requisitos de dicha Norma. Este Sistema de Gestión de la calidad permite, planear, monitorear y medir el desempeño de un proveedor en la distribución de sus servicios y gerenciar los resultados. Además, no exige que las empresas cambien lo que hacen sino que lo documenten y lo midan; es sencilla, adaptable y no es obligatoria.

El Laboratorio a partir de esta Certificación del Sistema de Gestión de la Calidad ha logrado:

- Promover el trabajo en equipo y la capacitación del personal
- Establecer parámetros de medición continua en la estructura, desempeño y resultados de los procesos
- Incrementar la confianza en el uso terapéutico de Mezclas Intravenosas, elaboradas dentro de un sistema que permite el control y la prevención.
- Mejorar la calidad de atención a los pacientes y disminuir los efectos adversos.

En el Diagrama N° 5 (Pág.41) se identifican los procesos necesarios para el sistema de gestión de la calidad, su secuencia e interacción así como los criterios y métodos aseguran la eficacia de sus operaciones, su medición y seguimiento y la mejora continua del sistema de gestión.

Todos los procesos se administran según los requisitos de la norma ISO 9001:2000 y la disposición 2592/2003 de ANMAT.

El cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación se realiza por un grupo de personas capaces de detectar deficiencias en este cumplimiento y por lo tanto recomendar las medidas correctivas necesarias.

Con respecto a la auditoría del Sistema de Calidad, ésta es realizada por personal externo a la empresa. Lo que hacen es evaluar en forma periódica dicho sistema y llevar a cabo una mejora continua.

1.9 Retiros de Instituciones o Domicilios

La Disposición establece en el punto 13.1 que se debe «disponer de un sistema capaz de retirar de instituciones o domicilios las M.N.P.E. que tengan algún defecto o exista sospecha de ello según procedimientos escritos».

El Laboratorio presenta un procedimiento escrito que determina cómo se debe actuar ante el retiro de una Nutrición Parenteral de una Institución o Domicilio.

El responsable de control de calidad debe comunicarle al Coordinador de distribución, a través de la entrega de un formulario de retiro de productos del mercado las razones por las cuales el cliente reclama el retiro de la Nutrición Parenteral.

El retiro es realizado por el coordinador de Distribución o por una persona que este considere que se encuentra capacitada para realizar esta tarea. El formulario de retiro de productos debe contener los siguientes datos: número de preparación asignado a la NPT, nombre de la persona o Institución reclamante, motivo del reclamo y respuesta al reclamo. También queda registrado en la planilla de distribución diaria, el nombre del que realizó el retiro.

El responsable de Control de Calidad registra en la planilla de productos terminados o devueltos, la recepción de la Nutrición Parenteral y realizará los controles correspondientes al protocolo de elaboración para investigar la causa del rechazo. Los reclamos pueden ser: por signos y síntomas adjudicados a la Nutrición, fallecimiento del paciente, o por algún desvío de la calidad, en este último caso lo que se hace es realizar una preparación nueva correctamente según el protocolo de elaboración y se envía al paciente lo antes posible.

El Formulario de retiro de productos es anexo al Protocolo de elaboración de la Nutrición Parenteral.

Los productos devueltos se depositan en un recipiente con bolsa roja para ser procesados como residuos patogénicos generados en el día.

El responsable de Control de Calidad comunicará a la Dirección Técnica o Co-Director y a Gestión de Calidad el retiro del producto del mercado. Gestión de Calidad deberá iniciar la apertura de la «no conformidad» y las disposiciones tomadas hasta su resolución definitiva.

La Dirección técnica deberá avalar las acciones tomadas y registrarlas.

Conclusión

En mi experiencia personal, pude comprobar que el Farmacéutico ejerce ampliamente su profesión en el campo de la Nutrición Parenteral incluyendo tareas de asesoramiento al equipo de salud, ya que realiza intervenciones farmacéuticas que logran disminuir los errores y problemas relacionados con la indicación, preparación y administrar. Además de supervisar y controlar que se realicen correctamente los procedimientos, el farmacéutico debe relevar indicadores de calidad que le permiten realizar acciones preventivas y correctivas para asegurar el desempeño en el sistema de calidad.

También le permiten realizar tareas de investigación y docencia ya que se desarrollan actividades educativas a través de ateneos generales, capacitación específica e investigación científica.

El compromiso del profesional al realizar mezclas de uso intravenoso lo lleva a adquirir conocimientos en diversos campos, tales como: farmacia clínica, características edilicias, equipamientos, esterilización, microbiología, control de calidad, lo que hace muy dinámico su papel en el equipo de trabajo.

En el análisis de los capítulos estudiados de la Disposición 2592/03 y según la observación en la práctica, considero que el Laboratorio estudiado, cumple en su mayor parte con lo establecido en dicha Disposición.

Estimo que en este tipo de Centros de mezclas Intravenosas debe prevalecer el propósito de mejora continua a través de nuevas estrategias de organización, control, mejoras estructurales, capacitación permanente de los recursos humanos para garantizar así la calidad de los preparados y evitar errores que podrían comprometer la vida de los pacientes.

Bibliografía

1. Borrás Almenar C, Perez Peiró C, Jiménez Torres N V, Unidad de Terapia Intravenosa. En Jiménez Torres NV. Mezclas intravenosas y nutrición artificial. Cuarta Edición, Ed. Convaser, España, 1999: 34-61.
2. Sitges Serra A. Técnicas de Soporte Nutricional. En Sitges Serra. Alimentación Parenteral. Bases metabólicas y técnicas. Salvat Editores Barcelona, España; 5:72-73,1986.
3. Casávola CA. Indicaciones y vías de acceso de Nutrición Parenteral. En Montemerlo H, Menéndez AM, Slobodianik NH. Nutrición Enteral y Parenteral. Gráfica Sur Editora SRL, Buenos Aires, 1999; 13:169-179.
4. Celaya Pérez S. Indicaciones generales del Soporte Nutricional. En Celaya Pérez S. Tratado de Nutrición Artificial. Tomo I. Grupo Aula Médica SA. Madrid, España, 1998; 8:109-121.
5. Falcone, RA, Warner BW. Nutrición Parenteral Pediátrica. En Nutrición Clínica. Nutrición Parenteral. Tercera Edición. McGraw-Hill Interamericana Editores SA, México, 2002: 24:529.
6. Indicaciones de la Terapia Nutricional. Módulo II. En Echeverri S y colaboradores. Curso Interdisciplinario de Nutrición Clínica. Primera Edición. Edita Federación Latinoamericana de Nutrición Enteral y Parenteral-FELANPE, Bogotá, Colombia, 2002; 4:73-93.
7. Vecchiarelli C. Adelantos en Nutrición Enteral y Parenteral en neonatología. En Montemerlo H, Menéndez AM, Slobodianik NH. Nutrición Enteral y Parenteral. Gráfica Sur Editora SRL, Buenos Aires, 1999; 17:211-224.
8. Sitges Serra A, Liñares J. Complicaciones infecciosas de la Alimentación Parenteral. En Sitges Serra. Alimentación Parenteral. Bases metabólicas y técnicas. Salvat Editores Barcelona, España; 9:153-181,1986.
9. Pertkiewicz M. Nutrición Parenteral: Complicaciones. En Sobotka Lubos. Bases de la Nutrición Clínica. Editado para los Cursos de la European Society of Parenteral and Enteral Nutrition-ESPEN- 2da. Edición, 2000; 4:104-107.
10. Nutrición Parenteral. Preparación, estabilidad, incompatibilidades e interacciones. Módulo II. En Echeverri S y colaboradores. Curso Interdisciplinario de Nutrición Clínica. Primera Edición. Edita Federación Latinoamericana de Nutrición Enteral y Parenteral-FELANPE, Bogotá, Colombia, 2002; 8:163-177.
11. Brasil Port. MS n°. 272 de 08/04/98 republicado no Diário Oficial União da República Federativa do Brasil, Brasília, de 23/04/98.
12. Norma General Técnica N° 59, Manipulación de medicamentos estériles en farmacias de hospital. Chile 2001
13. Disposición 2592/2003. Actividades de preparación, control, distribución y comercialización en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de los medicamentos clasificados como Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporáneas. Establecimientos Habilitados. Buenos Aires, 15/5/2003. Publicada en el Boletín Oficial N° 30162 el 2/06/03.
14. Norma Internacional ISO 9001. Sistema de Gestión de la Calidad - Requisitos. ISO 9001:2000. Traducción Certificada. ISO copyright office. E-mail- copyright@iso.ch. Web www.iso.ch. Impreso en Suiza.
15. Akamine D, Maruyama H, Menéndez AM, Zúñiga C. Farmacoterapia nutricional pediátrica. En Manual del Participante del Curso de Nutrición Pediátrica-CNP- Por la salud del Niño en Latinoamérica. Federación Latinoamericana de Nutrición Parenteral y Enteral. Capítulo 8; 2003:110 -135.

Foto N° 1

Indumentaria

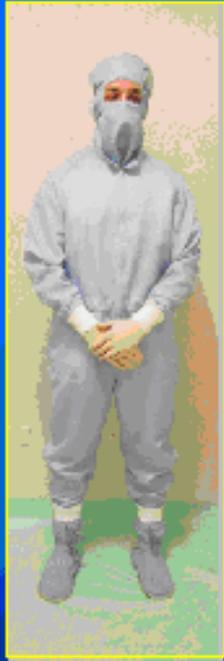
<p>Zona 1:</p> <p>Comedor</p> <p>Depósito</p> <ul style="list-style-type: none"> •Ambo •Guardapolvo •Calzado regular 	<p>Zona 2:</p> <p>Planificación</p> <p>Liberación</p> <ul style="list-style-type: none"> •Ambo •Camisolín estéril •Cofia Estéril •Cubrecalzado estéril 	<p>Zona 3:</p> <p>Area Estéril</p> <ul style="list-style-type: none"> •Enterito de tweed o polyester reester •Máscara o escafandra •Botas h/ rodilla •Guantes 	
---	--	---	--

Foto 2

Instalaciones: ÁREAS DE PREPARACIÓN



Clase 10000

Filtros HEPA

Gabinetes:

- clase 100 (A y B)

Foto N° 3



Foto 4



Foto N° 5

Equipos

- Diseñados, contruidos, ubicados y mantenidos de manera apropiada al uso al que están destinados.
- Fácil limpieza

- Debe instalarse un sistema de advertencia que indique cuando existe una falla en el suministro de aire e indicadores de presión calibrados



Foto 6

Almacenamiento y Distribución

- Condiciones de almacenamiento



Foto N° 7



Cuadro 1

FUNCIÓN RESPONSABILIDADES		Dir- cbr a	Co- Dir- cbr	coo- rd. T.M	coo- rd. T.T.	T1	T2	T3	T4
COMPRAS	Ce.sta Compra	R	R	I					
	Ce.sta Stock		R			I	I		
	Elab.de Proveedores	R	R		I				
PLANIFICACIÓN DE PREPARACIONES	M.I.V.			R	R	I			
	A.P.		S	R	R				
	A.E.			R	R	I	I	I	I
	Servicio Domicilio		S		R			I	
CONTROL DE PRODUCTOS/ CLIENTE	Muestreos del Cliente			S	I	R			
CONTROL BACTERIOLOGICO	Diseño de Programa Recorrido Análisis de resultados	R	R S R	R R R	I	I	I		
	M.I.V.	R	I	R	R	I	I	I	I
A.P.	Elaboración		R	R	R				
	Control		S	S	S	R	R	I	I
A.E.	Elaboración		R	R	R				I
	Control			R	R				
SERVICIO DOMICILIOS	Elaboración								
	Control		S		R				
CONTROL DE EQUIPOS	M.I.V.		S		R			I	
	A.P. y E.		S		R			I	
	Servicio Domicilio		S		R			I	
	Equipos generales (esterilización y otros anodios)		S		R			I	
	Equipos de inyección de ultrasonido		S		R			I	
T.R. QUEJAS CLIENTES		R	R						

Figura N° 1

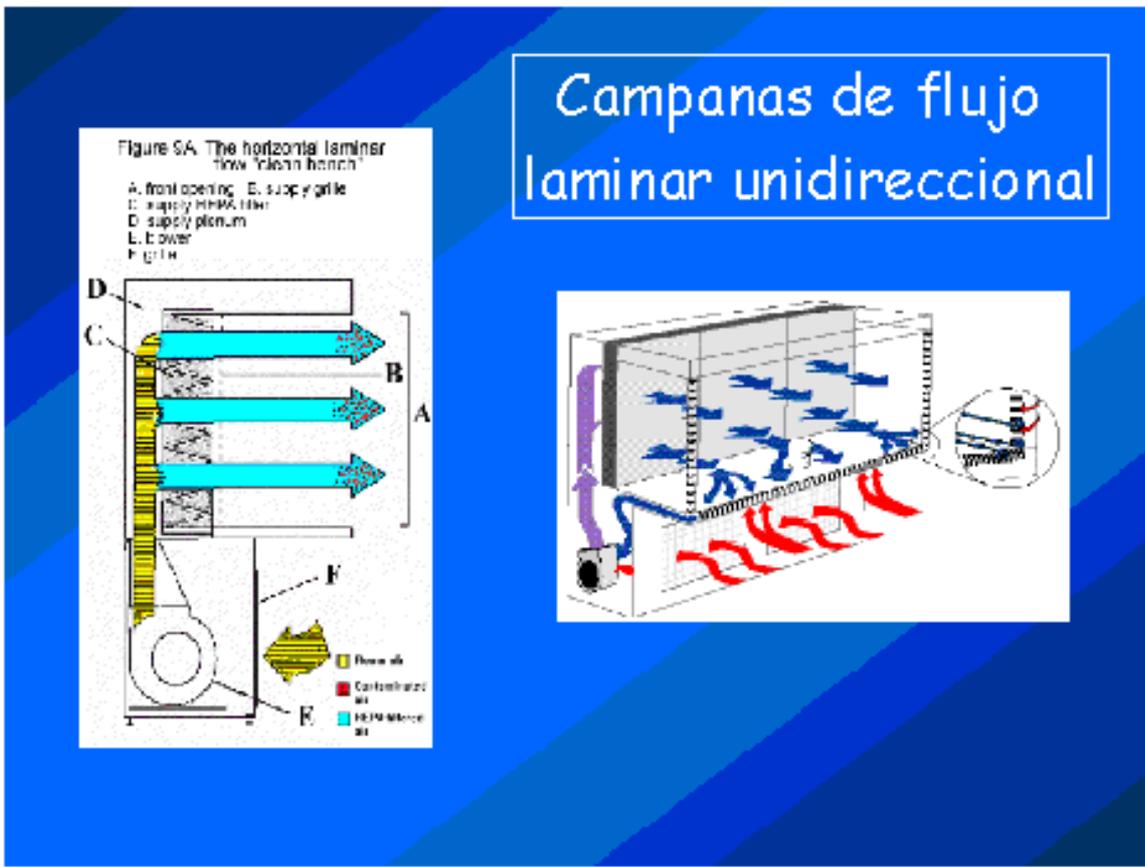


Figura N° 2



Figura N° 3



Figura N° 4

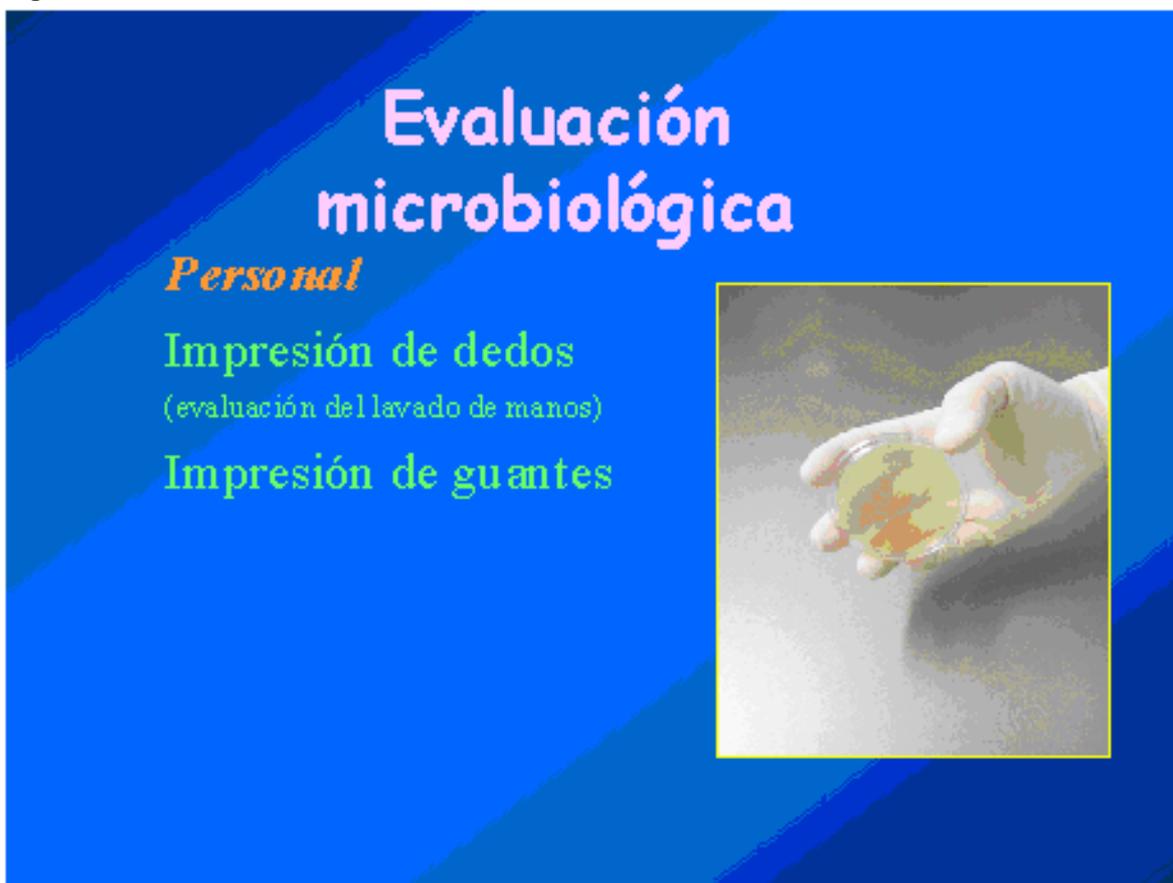


Diagrama N° 1

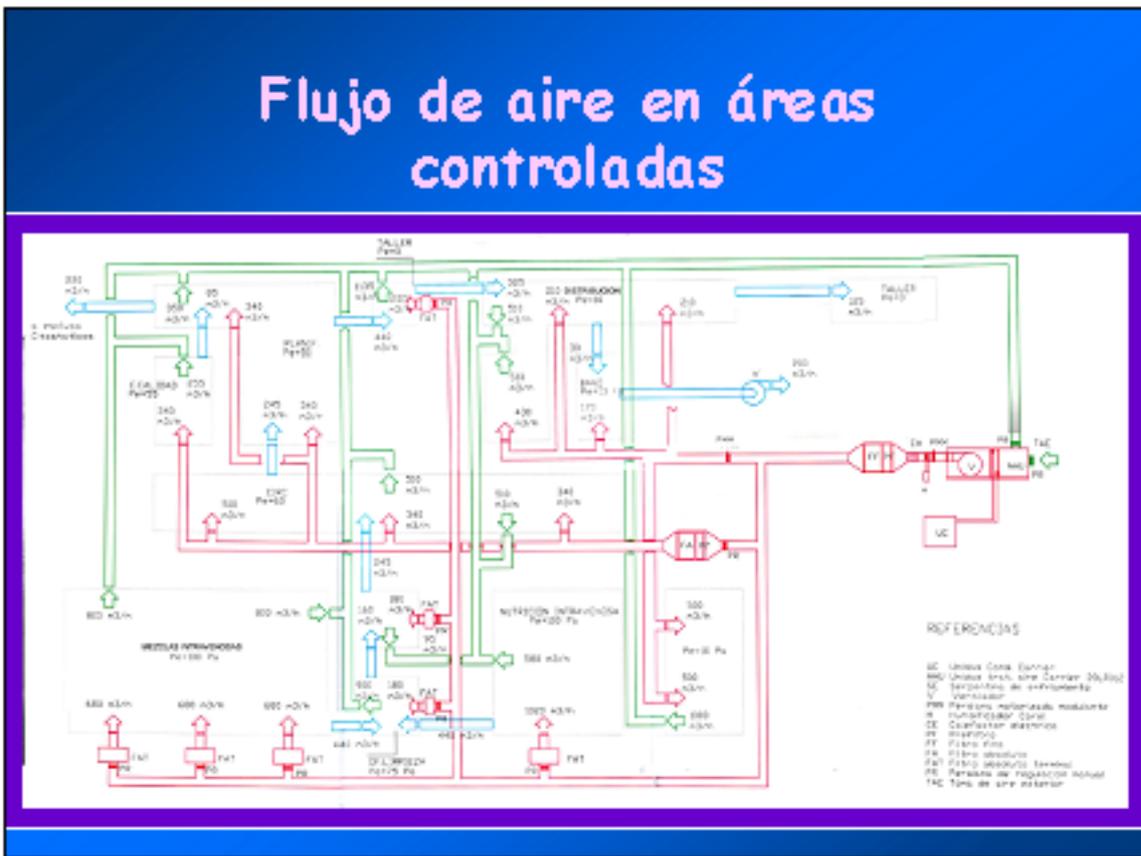


Diagrama N° 2

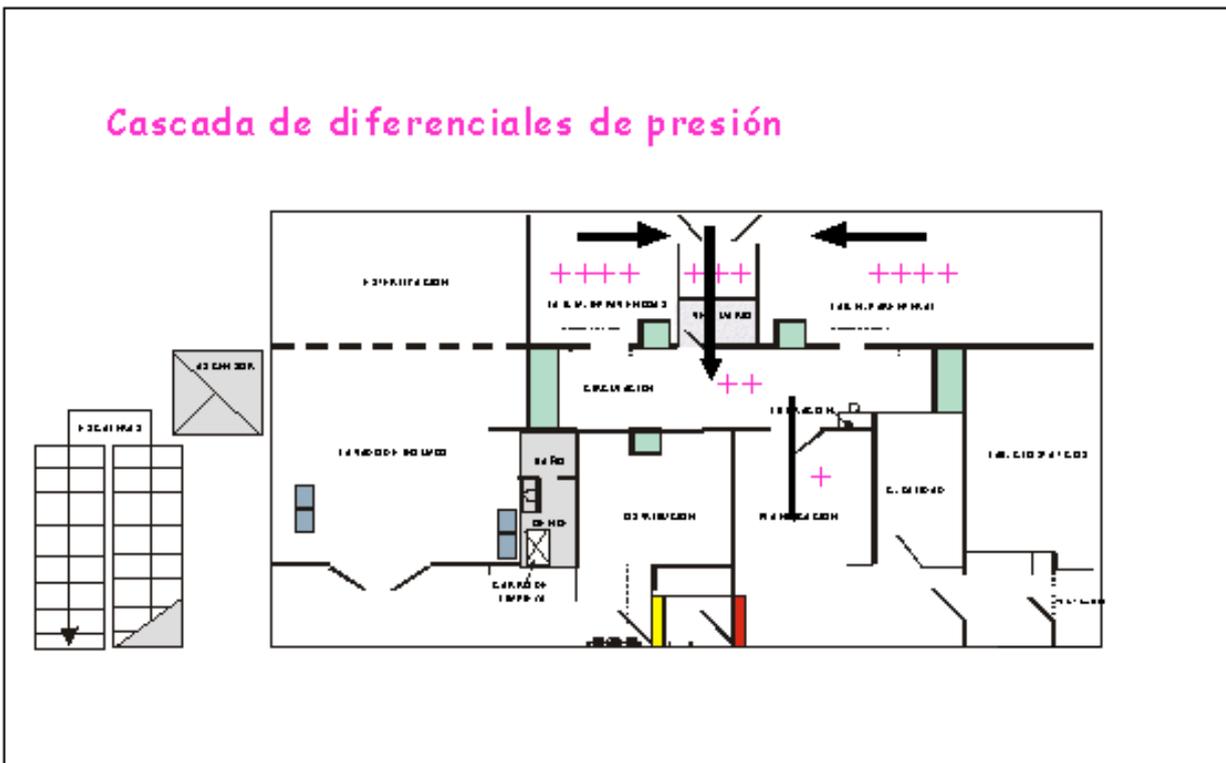
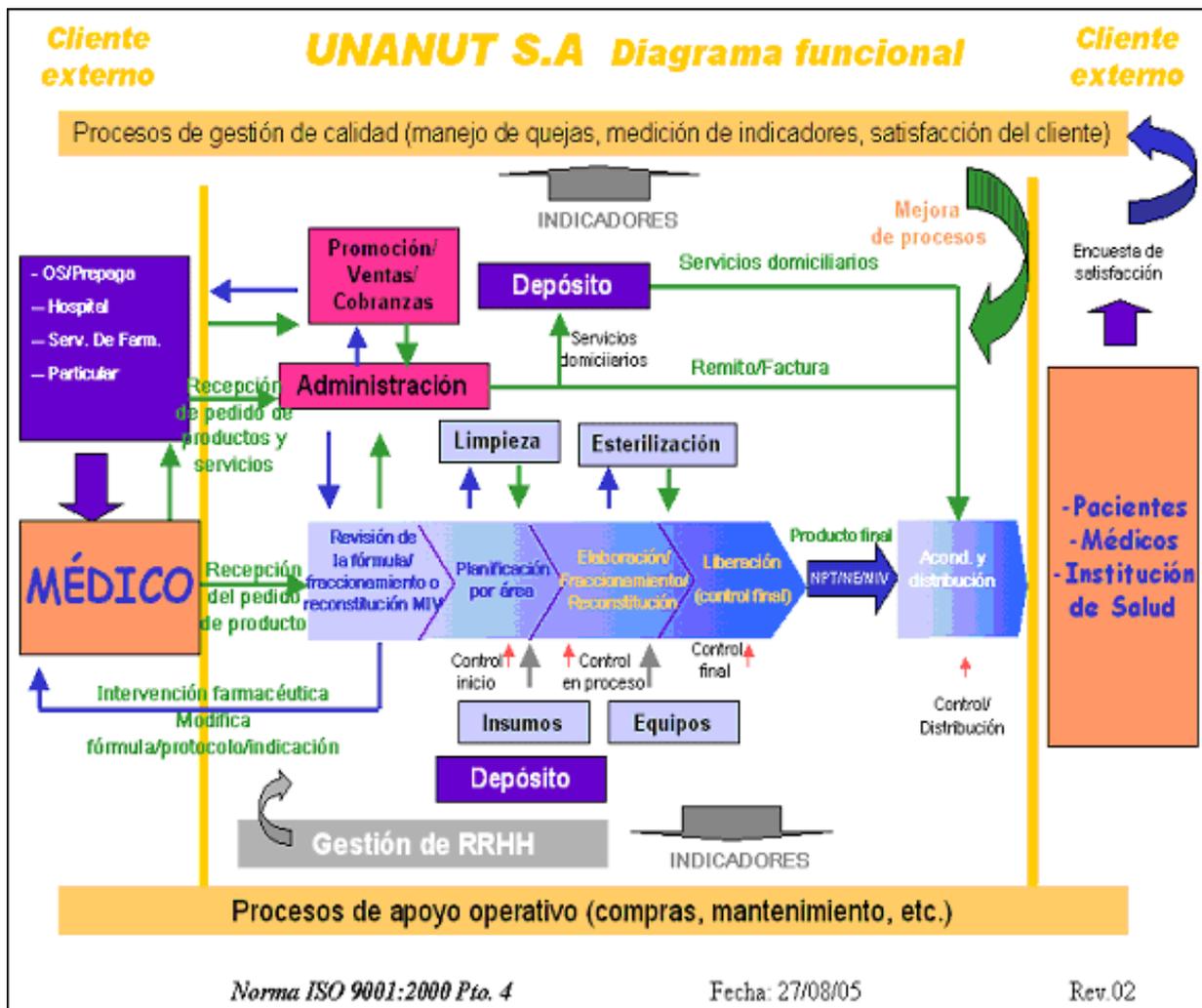


Diagrama N° 1



Adjunto

BOLETIN OFICIAL N° 30.162

Lunes 2 de Junio de 2003

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

ESPECIALIDADES MEDICINALES

Disposición 2592/2003

Actividades de preparación, control, distribución y comercialización en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de los medicamentos clasificados como Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea. Establecimientos habilitados.

Bs. As., 15/5/2003

VISTO la ley 16.463, el Decreto 150/92 y el Expediente N° 1-47-1110-879-02-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que se hace necesario la normalización de la preparación de Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea. (M N P E).

Que la alimentación parenteral es una terapéutica utilizada en situaciones clínicas de alto riesgo y destinada a un paciente individualizado.

Que la preparación de estos medicamentos debe cumplimentar normas establecidas por esta Administración Nacional.

Que es necesario fijar exigencias para las áreas físicas, buenas prácticas de preparación y control a los fines de la habilitación y fiscalización sanitaria de los establecimientos destinados a la preparación de las M.N.P.E.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y el Decreto N° 197/02.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

Artículo 1° — Quedan sometidos al cumplimiento de la presente Disposición y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, las actividades de preparación, control, distribución y comercialización en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de los medicamentos clasificados como Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea.

Art. 2° — A los efectos previstos en esta Disposición se entiende por Mezcla de Preparación Extemporánea para Nutrición Parenteral (M.N.P.E.) a las mezclas para administración endovenosa contenidas en un envase único compuestas por hidratos de carbono aminoácidos, lípidos, vitaminas, electrolitos, oligoelementos y fármacos compatibles, destinadas a un paciente individualizado.

Art. 3° — Las actividades mencionadas en el artículo 1° sólo podrán ser realizadas en establecimientos debidamente habilitados por esta Administración Nacional como Laboratorios Elaboradores de Soluciones Nutricionales de Uso Inmediato. Para la obtención de dicha habilitación deberá darse cumplimiento al régimen de Buenas Prácticas de Preparación y Control para Mezcla de Preparación Extemporánea para Nutrición Parenteral detalladas en el ANEXO II de la presente Disposición y deberán funcionar bajo la Dirección Técnica de un Profesional Farmacéutico.

Art. 4° — Para la solicitud de habilitación, los establecimientos elaboradores deberán cumplimentar los requerimientos establecidos en el ANEXO I de la presente Disposición.

Art. 5° — A los fines de la fiscalización del cumplimiento de la presente Disposición la Autoridad Sanitaria realizará inspecciones con o sin retiro de muestras de los establecimientos elaboradores y de verificación de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Preparación y Control.

Art. 6° — De hallarse alguna infracción, esta Administración podrá tomar las siguientes medidas: inhibir la preparación y/o intervenir productos existentes en el establecimiento inspeccionado, decomisar y clausurar preventivamente. La graduación de estas medidas precautorias dependerá de las características del producto y del riesgo sanitario constatado con el fin de prevenir un daño mayor a la salud. Se utilizará una faja amarilla para inhibir sectores y roja en casos de clausura preventiva parcial o total del establecimiento conforme al modelo que figura como ANEXO III de la presente Disposición.

Art. 7° — Las infracciones al presente disposición y a las normas que en su consecuencia se dicten, serán sancionadas conforme a lo previsto en la Ley N° 16.463 y Decreto N°: 341/92.

Art. 8° — La presente Disposición entrará en vigencia a los 30 (treinta) días corridos de su publicación en el Boletín Oficial.

Art. 9° — Anótese, comuníquese a quien corresponda. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación en el Boletín Oficial; cumplido archívese PERMANENTE. — Manuel R. Limeres.

Anexo I

HABILITACION

1. a HABILITACION DE ESTABLECIMIENTOS ELABORADORES DE M.N.P.E.

Se entenderá por establecimiento elaborador a aquellas empresas que posean el equipamiento necesario y que estén autorizadas para preparar, distribuir y controlar M.N.P.E.

Deberá presentarse ante esta Administración la siguiente solicitud con carácter de declaración jurada firmada por el Titular del establecimiento o su Representante Legal y el Director Técnico:

FORMULARIO PARA LA HABILITACION DE ESTABLECIMIENTOS ELABORADOR DE M.N.P.E.

1.- DATOS DE LA EMPRESA SOLICITANTE:

- A) NOMBRE O RAZON SOCIAL DE LA EMPRESA:
- B) DOMICILIO:
- C) N° DE CUIT:
- D) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL:
 - NOMBRE Y APELLIDO:
 - DOMICILIO:
 - TIPO Y N° DE DOCUMENTO:
- E) DOMICILIO DEL ESTABLECIMIENTO

2- DATOS DEL DIRECTOR TECNICO:

- A) NOMBRE Y APELLIDO:
- B) TIPO Y N° DE DOCUMENTO:
- C) TITULO:
- D) NÚMERO DE MATRICULA:

.....
Firma del Representante Legal

.....
Firma del Director Técnico

DOCUMENTACION

- 1°.- Planos de la estructura edilicia, un original y dos copias heliográficas 1:100, dobladas según normas IRAM, firmados por el Director Técnico y el Representante Legal.
- 2°.- Copia autenticada del Contrato Social de la Empresa.
- 3°.- Copia autenticada del Título de Propiedad o del Contrato de Locación de la estructura edilicia.
- 4°.- Fotocopia autenticada de Título del Director Técnico.
- 5°.- Copia autenticada de la Habilitación Municipal de la estructura edilicia.
- 6°.- Habilitación de los Organismos Provinciales de Salud (cuando corresponda).
- 7°.- Certificados de inscripción ante los Entes Impositivos Nacionales.

DEFINICIONES

A los fines de la presente Disposición se entiende por:

AREA LIMPIA: Un área que cuente con un control definido del medio ambiente con respecto a la contaminación con partículas o microbios. El área contará con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro de la misma.

CALIBRACION: Conjunto de operaciones que establecen, con la mayor exactitud posible, y bajo condiciones debidamente especificadas, la correspondencia entre los valores indicados por un instrumento de medida y los correspondientes a un material de referencia.

CALIDAD: un determinado producto cumple con la inocuidad y seguridad adecuadas para el uso al que está destinado, de acuerdo con los parámetros establecidos.

CONTROL Y/O GARANTIA DE CALIDAD: Conjunto de medidas diseñadas para asegurar y verificar, en todo momento, que las MNPE preparadas cumplen con la calidad preestablecida.

CONTROL DE PROCESO: Controles realizados durante el mezclado con el objeto de monitorear y, si fuese necesario, ajustar el proceso con el objeto de asegurar que el producto cumpla con las especificaciones. Los controles ambientales o del equipo deben considerarse como parte del control del proceso.

DEVOLUCIONES: Devolución al elaborador de un producto por no cumplir con las especificaciones.

DISPOSITIVO MEDICO: instrumento, aparato, implemento, máquina, artefacto, implante, u otro artículo similar o relacionado, incluidos componentes, partes o accesorios de éstos, el que es utilizado para la preparación de las M.N.P.E.

ESCLUSA DE AIRE: un lugar cerrado, con dos o más puertas, que se interpone entre dos o más ambientes que sean, por ejemplo, de diferentes grados de limpieza, y que tiene por objeto controlar el flujo de aire entre dichos ambientes cuando se precisa ingresar a ellos. Una esclusa de aire está destinada a ser utilizada por personas o para cosas.

Anexo II

BUENAS PRACTICAS DE PREPARACION Y CONTROL PARA MEZCLAS DE NUTRICION PARENTERAL EXTEMPORANEAS

Sumario

Definiciones

Capítulo 1: Generalidades

Capítulo 2: Personal

Capítulo 3: Instalaciones

Capítulo 4: Equipos

Capítulo 5: Saneamiento

Capítulo 6: Documentación

Capítulo 7: Archivo de documentación

Capítulo 8: Preparación

Capítulo 9: Control y garantía de calidad

Capítulo 10: Estudios de estabilidad

Capítulo 11: Almacenamiento y distribución

Capítulo 12: Reclamos y desvíos de calidad

Capítulo 13: Retiros de Instituciones o domicilios

Capítulo 14: Rechazos

Capítulo 15: Devoluciones.

ESPECIFICACIONES: Descripción de requisitos que deben cumplir las MNPE o las materias primas (especialidades medicinales, medicamentos y/o componentes) o materiales médicos u otros elementos empleados durante su preparación.

FILTRO HEPA: Filtro para aire de alta eficiencia con la capacidad de retener 99.99% de las partículas mayores de 0,3 um de diámetro.

ORDEN DE PREPARACION: Un documento o conjunto de documentos que especifiquen las materias primas a emplear, con sus respectivas cantidades, secuencia de mezclado, que incluye identificación de equipos, las etapas y precauciones requeridas para preparar y envasar una MNPE y las instrucciones y controles que deberán cumplirse durante el proceso y para la liberación del producto de acuerdo a procedimientos estandarizados. Deberá estar al alcance del operador, siendo cada etapa doblemente controlada e inicialada.

MATERIA PRIMA: Especialidades medicinales, medicamentos y/o componentes destinados para la preparación de las M.N.P.E.

MATERIAL DE ENVASE: Dispositivo Biomédico que contiene la M.N.P.E.

MATERIAL DE EMBALAJE: Cualquier material empleado para el empaque de las MNPE.

MEZCLA DE NUTRICION PARENTERAL EXTEMPORANEA: (M.N.P.E.): mezclas de administración endovenosa contenidas en un envase único compuestas por hidratos de carbono y aminoácidos, pudiendo asimismo contener grasas, vitaminas, electrolitos, oligoelementos o fármacos destinadas a un paciente individualizado.

M.N.P.E. TERMINADA: Producto que ha cumplido con todas las etapas de fabricación incluyendo su embalaje final.

MEZCLADO Y ENVASADO ASEPTICO: Para la presente Disposición, es el procedimiento de mezclado de especialidades medicinales, medicamentos fabricados en laboratorios elaboradores de especialidades medicinales habilitados, y su envasado en dispositivos médicos provenientes de empresas habilitadas en condiciones que eviten su contaminación microbiana.

PERIODO DE VALIDEZ: Período después del cual un producto no puede ser utilizado como tal.

PERSONA CALIFICADA: Es toda persona capacitada, con responsabilidad asignada para llevar a cabo una o más funciones.

PROCEDIMIENTO: Conjunto de operaciones que deben ser realizadas, precauciones que deben ser adoptadas o medidas que deben ser aplicadas directa o indirectamente en relación con la preparación de un producto.

PROCEDIMIENTO OPERATIVO NORMALIZADO: Procedimiento escrito y autorizado, que contiene instrucciones para realizar operaciones que no necesariamente son específicas para un producto o material determinado, sino de naturaleza más general (por ejemplo: manejo, mantenimiento y limpieza de equipos; comprobación; limpieza de instalaciones y control ambiental; muestreo e inspección). Algunos procedimientos de esta naturaleza pueden utilizarse como complemento de la documentación específica de una MNPE, sea ésta una documentación maestra o referente a la producción de una M.N.P.E.

PRODUCTO APROBADO: Producto que cumple con todos los requisitos y las especificaciones preestablecidas.

PRODUCTO RECHAZADO: Producto que no cumple con uno o más requisitos de las especificaciones.

REGISTROS: Documentos escritos que proveen la historia de cada producto y que acreditan la ejecución de procedimientos o acciones relacionadas con su preparación y destino.

ROTULOS: aplicados en áreas, sobre recipientes, contenedores, envoltorios o cualquier otro protector del envase primario y del embalaje secundario de ser necesario. Los rótulos deben tener dimensiones adecuadas, deben ser de fácil lectura y comprensión. Deben estar colocados tanto en el envase primario como en el secundario si el primario no es visible. Deberán contener identificación del producto y su condición.

VALIDACION: Acción documentada que demuestra que un procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce a los resultados previstos.

CAPITULO I

Consideraciones Generales

1.1 El elaborador deberá preparar las MNPE de forma tal que pueda asegurar que las mezclas preparadas son adecuadas para el fin propuesto y garantizar que cumplan con los requisitos de calidad, seguridad y pureza preestablecidos.

1.2 El elaborador es el responsable de la calidad de la M.N.P.E. preparada. Deberá presentar evidencia documentada completa del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

CAPITULO 2

PERSONAL

El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de calidad adecuado, como también la apropiada preparación y control de las M.N.P.E. dependen de los recursos humanos. De ahí que se debe contar con suficiente personal calificado.

2.1 El elaborador debe contar con personal calificado para la preparación, envasado, distribución, control y/o garantía de calidad, en número adecuado y correctamente entrenados para las tareas y responsabilidades que se les ha asignado.

2.2 El elaborador debe contar con una organización definida, representada en forma de organigrama con una adecuada descripción de los cargos.

2.3 Deben tomarse medidas para que las personas que presenten enfermedades contagiosas y/o lesiones expuestas en la superficie corporal no intervengan en etapas de la producción que involucre contacto directo con el producto.

2.4 El personal que ingrese a las áreas limpias no deberá usar reloj, pulseras u otras joyas, ni tampoco cosméticos que puedan desprender partículas.

2.5 El personal que ingrese al área de preparación deberá usar cofia, que cubra totalmente el cabello y cuando corresponda la barba, guantes estériles que no estén recubiertos con talco, vestimenta estéril que no permita que queden expuestas superficies del cuerpo y que no liberen partículas.

CAPITULO 3

INSTALACIONES

3.1 Las áreas deberán estar ubicadas, designadas, construidas y adaptadas de acuerdo a las operaciones que en ellas se realicen. Las superficies deberán ser de fácil limpieza y mantenimiento. Las instalaciones deben mantenerse en buen estado de conservación. El suministro de electricidad, las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación durante todas las etapas de preparación y/o almacenamiento deben ser tales que no influyan negativamente sobre las M.N.P.E preparadas. La distribución del equipamiento y de los materiales debe permitir un manejo seguro de las operaciones que se realicen. Cada área debe estar perfectamente individualizada.

3.2 Las instalaciones deben ser de construcción adecuada y de tamaño apropiado para las operaciones a que están destinadas. Su distribución debe asegurar una secuencia lógica de trabajo. El diseño de las áreas de preparación debe ser tal que permita visualizar todas las operaciones desde el exterior. Todas las superficies expuestas de las áreas de preparación deben ser lisas, impermeables y sin grietas para reducir al mínimo el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos.

3.3 Las áreas de preparación deben ser físicamente aisladas y separadas entre sí y estar equipadas con sistemas de flujo de aire filtrado tipo HEPA diseñados completamente independientes de otros sectores y para estos fines estableciendo una cascada de diferencial de presiones desde las áreas más internas a las más externas a fin de reducir al mínimo la posibilidad de contaminación de la mezcla por partículas o microorganismos.

3.4 Los vestuarios deben estar diseñados como esclusas de aire con un sistema de cierre interbloqueado con alarma visual y/o auditiva para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez. Deben estar separadas las diferentes etapas de cambio de ropa. Debe contar con un sistema de flujo de aire filtrado tipo HEPA.

3.5 La iluminación, temperatura, humedad, ventilación y extracción de aire, deben ser adecuadas a fin de no afectar directa o indirectamente, tanto a las M.N.P.E. como el funcionamiento correcto de los equipos.

3.6 Todas las instalaciones, deben estar diagramadas de modo de evitar lugares de difícil limpieza.

3.7 Para mantener condiciones higiénicas de trabajo, la planta deberá incluir instalaciones exclusivas adecuadas para el cambio de ropa y su lavado, así como para comer, beber o fumar.

AREAS ACCESORIAS

3. a AREA DE PLANIFICACION Y ARCHIVO DE DOCUMENTACION

Se deberá disponer de un área destinada a la recepción y archivo de las recetas médicas y documentación
(Procedimientos operativos estándares, registros, etc.).

3. b. AREA DE RECEPCION:

El elaborador deberá contar con un sector destinado a la recepción de insumos para la preparación.

3. e DEPOSITO DE INSUMOS

Para especialidades medicinales y/o medicamentos, envases, bolsas, contenedores, etc. utilizados en la preparación y, acondicionamiento de las M.N.P.E. Deberá estar sectorizado y con temperatura y humedad adecuada a las características de los insumos almacenados.

3. d SECTOR DE PREPARACION

El sector de preparación debe contar con:

3. d.a Precámara destinada al cambio de vestimenta, de ropa limpia por estéril, del personal que va a ingresar al área de preparación por sistema tipo esclusa.

3. d.b. Área de apoyo: para el acondicionamiento y decontaminación del material que va a ingresar al área de preparación.

3. d.c Pasaje, que como mínimo, debe constar de dos puertas tipo esclusa con un espacio que permita la entrada de material previamente decontaminado al área de preparación.

3.d.d Área de Preparación: destinada a la preparación y de las M.N.P.E. Deberá ser un área Clase 10.000 (grado C) con un número de cambios de aire que debe ser generalmente mayor a 20 por hora en una habitación con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire de alta eficiencia (HEPA) y contar con un gabinete de trabajo, de tamaño adecuado a las operaciones que se realicen, Clase 100 (grados A y B) con flujo de aire laminar filtrado a través de filtro HEPA. Los sistemas de corriente de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0,30 m/s para la corriente vertical y de aproximadamente 0,45 m/s para la corriente horizontal. Las superficies del área deberán ser lisas, de fácil limpieza y no atacables por agentes desinfectantes.

3. d.e. Pasaje que debe constar; como mínimo, de dos puertas tipo esclusa para la salida de la M.N.P.E. preparada.

3. e DEPOSITO DE M.N.P.E. preparada

Para el almacenamiento de las M.N.P.E. el elaborador deberá contar con una heladera o cámara fría de capacidad apropiada. Debe estar limpia, y mantenida a temperaturas compatibles con las M.N.P.E. almacenadas.

3. f AREA DE EXPEDICION

Sector destinado al acondicionamiento y la expedición de las M.N.P.E preparadas.

3. g LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

El Laboratorio de control de calidad debe estar separado de las áreas de preparación. Debe estar diseñado y la ubicación de los equipos debe ser tal que se reduzca al mínimo el riesgo de que se cometan errores, y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos.

La instalación de los equipos se debe hacer de tal manera que el riesgo de error y contaminación sea mínimo.

Para llevar a cabo las operaciones de producción y de control se debe contar con balanzas y otros equipos de medición, dotados del rango y precisión adecuados, los cuales deben ser calibrados conforme a un cronograma preestablecido.

CAPITULO 4 EQUIPOS

4.1 Los equipos utilizados deberán estar diseñados, construidos, ubicados y mantenidos de manera apropiada al uso al que están destinados. Deberán ser de fácil limpieza para minimizar el riesgo de contaminación del producto y/o recipientes durante la preparación.

4.2 Los equipos de producción y los de control deben ser limpiados, esterilizados, empleados y mantenidos de acuerdo a instrucciones escritas específicas. Todos los equipos deben ser sometidos a un programa de mantenimiento y calibración. Esta información debe ser archivada.

4.3. Debe instalarse un sistema de advertencia que indique cuando existe una falla en el suministro de aire. En aquellas áreas donde la diferencia de presión de aire es importante, debe instalarse un indicador de presión calibrado con frecuencia y las diferencias deben registrarse regularmente.

CAPITULO 5 SANEAMIENTO

5.1 Debe disponerse de programas escritos de limpieza validados para áreas, equipos, prácticas y vestimenta del personal. Debe usarse desinfectantes autorizados por la Autoridad Sanitaria.

5.2 Deben utilizarse vestimentas y otros elementos protectores acordes con los procesos que se llevan a cabo.

5.3 En las áreas de fabricación, no se debe permitir comer, fumar ni realizar actividades o portar elementos que pongan en peligro la higiene. Durante las operaciones, las áreas limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el recuento microbiano del aire y de las superficies. Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas.

CAPITULO 6 DOCUMENTACION

6.1. Debe ser detallada con el fin de conocer la historia de una determinada M.N.P.E.

Todos los documentos deben ser diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas designadas como responsables. Ningún documento debe modificarse sin autorización. Deben redactarse en forma ordenada conteniendo título, naturaleza y propósito. Las copias de los mismos deben ser claras y legibles. Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados.

6.2. Las especificaciones, indicaciones médicas, órdenes de preparación, procedimientos y registros deben estar disponibles y firmados por los responsables que correspondan, cualquier acción debe estar debidamente documentada y justificada.

6.3. Los rótulos colocados en los recipientes, equipos o instalaciones deben ser claros e inequívocos y preparados de conformidad con el formato establecido por la empresa. Además del contenido es conveniente que en los rótulos se usen colores además de palabras para indicar la condición en que se encuentran.

6.4. Deben establecerse especificaciones para las M.N.P.E. que deben estar adecuadamente autorizadas y fechadas. Cada especificación debe ser aprobada y mantenida por la unidad de control de calidad.

6.5. Deben establecerse procedimientos operativos normalizados para todas las operaciones que se realizan en la preparación y distribución.

6.6. Deben mantenerse libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables y en ellos deben registrarse, las validaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones, incluyendo fecha e identidad de las personas que llevan a cabo esas operaciones.

6.7. Deben registrarse debidamente y en orden cronológico el uso dado a los equipos y las áreas en que han sido procesadas las M.N.P.E.

6. A Preparación:

6. A.1. Se deberá registrar fecha y hora de preparación de las indicaciones médicas, y se deberá emitir por cada una de ellas una orden de preparación donde figure: fecha y hora de preparación, especialidades medicinales y/o medicamentos utilizados con sus correspondientes números de lote y fechas de vencimiento y cantidades empleadas. Deberán detallarse también otros dispositivos o elementos utilizados durante la preparación.

Deberán documentarse los Programas de Aseguramiento de Calidad para la preparación, conservación y distribución con el fin de asegurar la seguridad e inocuidad de todas las M.N.P.E. preparadas.

6. A.2 Debe disponerse de instrucciones escritas para cada etapa del mezclado y envasado, control de calidad, almacenamiento y distribución actualizarlas cuando sea necesario.

6. A.3 Deberá registrarse las indicaciones médicas, materias primas y de los materiales utilizados en calidad y cantidad, así como órdenes de preparación y los procedimientos detallados del mezclado aséptico.

Deberá elaborarse un programa de garantía de calidad.

6. B Documentación para las M.N.P.E.

6. B.1 Para cada MNPE debe prepararse una orden de preparación. La misma debe contener la transcripción de la indicación médica y los siguientes detalles de la fabricación:

a) fecha y hora de preparación.

b) detalle de las materias primas utilizadas incluyendo dispositivos médicos u otros elementos utilizados en el mezclado, identificados con nombre, N° de registro asignado, número de lote del proveedor, nombre del proveedor y/o del laboratorio elaborador y fecha de vencimiento.

c) registro de los controles efectuados.

d) inicialización de los operarios y firma del supervisor responsable de las operaciones de preparación.

e) todos los registros analíticos relativos a la MNPE preparada y a las materias primas utilizadas o una referencia para acceder a los mismos.

f) la decisión para la aprobación o rechazo de la MNPE, con la fecha y la firma de la persona responsable de dicha decisión y del supervisor.

g) los registros de preparación y control deben ser revisados y cualquier divergencia o falla debe ser cuidadosamente investigada. Debe realizarse un informe escrito sobre el resultado de la investigación y deben incluirse, en el mismo, las conclusiones y medidas correctivas tomadas.

CAPITULO 7

ARCHIVO DE DOCUMENTACION

7.1 Los registros deben llevarse de manera tal que permitan conocer todas las actividades, concernientes a la producción, control, distribución y garantía de calidad de las M.N.P.E. preparadas.

CAPITULO 8

PREPARACION

Las operaciones de preparación deben seguir procesos claramente definidos de acuerdo con las «Buenas Prácticas de Fabricación» descritas en el presente ANEXO.

Deberá controlarse en base a procedimientos escritos la correcta preparación de las M.N.P.E. asegurando que todos los pasos sean doblemente controlados e inicialados.

Deberán estar disponibles los protocolos de análisis de los lotes de las especialidades medicinales y/o medicamentos y otros dispositivos médicos utilizados en la preparación de las M.N.P.E.

8. a. PROCEDIMIENTOS DE PREPARACION Y ENVASADO

8. a.1. El proceso debe ser llevado a cabo de acuerdo con la orden de preparación. Estos procesos deben estar validados.

8. a.2. Deben definirse y controlarse los puntos críticos de control para asegurar la calidad de las M.N.P.E. preparadas.

8. a.3. El proceso debe ser ejecutado y supervisado por personal calificado.

8. a.4. Durante el proceso, los recipientes y equipos empleados deben estar identificados con la M.N.P.E. preparada.

8. a.5 Todos los procedimientos de recepción, y la transcripción de indicaciones médicas (controlando la no existencia de algún tipo de incompatibilidad física, química o inestabilidad de ingredientes activos) a la orden de preparación, como así también la identificación, mezclado, acondicionamiento y distribución, deben ser ejecutados de acuerdo a procedimientos escritos debidamente registrados.

8. a.6. Deben efectuarse los balances de los materiales y verificarse los rendimientos obtenidos. Cualquier discrepancia con los límites preestablecidos debe informarse, investigarse y registrarse.

8. a.7 El acceso a las áreas de fabricación debe restringirse a las personas autorizadas.

8. a.8. Las instalaciones y/o equipos destinados a la preparación de M.N.P.E. no podrán ser usados en la fabricación de otros productos que puedan poner en riesgo la calidad, estabilidad o pureza de las mismas.

8. a.9. Durante todas las etapas del proceso deben adoptarse precauciones para reducir al mínimo la contaminación.

8. a.10. El empleo de medios de cultivo nutritivos no selectivos para simular el proceso de preparación constituye una comprobación general del proceso. Deben simular lo más fielmente posible las operaciones reales, teniendo en cuenta la complejidad de las operaciones, el número de empleados que están trabajando y la duración de las operaciones. Toda contaminación debe ser investigada. Los llenados con medios de cultivos estériles deben repetirse a intervalos regulares y siempre que tenga que efectuarse una validación como resultado de alguna alteración significativa en la preparación, instalaciones, equipos u operaciones del proceso.

8. B. MATERIAS PRIMAS Y OTROS INSUMOS

8. b.1. Las materias primas (especialidades medicinales o medicamentos registrados ante la Autoridad Sanitaria) deben ser recibidas, registradas y examinadas para verificar el cumplimiento de las especificaciones establecidas, rotuladas como en cuarentena, aprobadas o rechazadas y liberadas para su uso, de acuerdo con instrucciones escritas.

8. b.2. El certificado de análisis de las especialidades medicinales y/o medicamentos y dispositivos médicos, adquiridos a proveedores habilitados, deberán estar disponibles. Se deberá controlar que los mismos se utilicen dentro de su período de validez.

8. b.3. Deberá documentarse procedencia de las materias primas utilizadas para su elaboración.

8. c. M.N.P.E. TERMINADAS

8. c.1. Cada M.N.P.E. terminada debe cumplir las especificaciones establecidas de acuerdo a la orden de Preparación.

8. c.2. Después de su preparación y liberación, el producto debe ser conservado en las condiciones establecidas (heladera o cámara fría) hasta su distribución.

8. c.3. Su distribución deberá realizarse de acuerdo a especificaciones preestablecidas.

8. d. ENVASES Y ROTULOS.

8. d.1. Los envases primarios utilizados para las M.N.P.E. deben ser atóxicos, apirogénicos y compatibles con las soluciones o emulsiones que contienen, deben prevenir potenciales contaminaciones según especificaciones escritas.

8. d.2. Los rótulos deben ser aplicados correctamente según procedimientos escritos. Deben almacenarse en sectores físicamente aislados impidiendo el acceso a los mismos de personas no autorizadas.

8. d.3. Los rótulos deben contener la siguiente información:

- a) Identificación del producto
- b) Número de registro asignado a la M.N.P.E.
- c) Nombre del paciente al que está destinada
- d) Nombre del médico solicitante
- e) Fecha y hora de elaboración
- f) Composición cuali-cuantitativa
- g) Período de vida útil.
- h) Advertencias si se requieren
- i) Condiciones de conservación
- j) Nombre y dirección del elaborador.
- k) Número de Disposición habilitante del establecimiento elaborador por Autoridad Sanitaria.
- l) Nombre y N° de matrícula del Farmacéutico Director Técnico
- ll) Volumen total

CAPITULO 9

CONTROL Y GARANTIA DE CALIDAD

9.1. CONTROL DE CALIDAD

ESPECIFICACIONES PARA LA M.N.P.E. PREPARADA

Las M.N.P.E. deberán controlarse, según procedimientos escritos, asegurando que todos los pasos sean doblemente controlados e inicialados de manera que sólo aquellas unidades sin defectos y que cumplan con las especificaciones de calidad sean liberadas.

Observación: no se considera como muestras para análisis aquellas tomadas durante el período de administración al paciente o que no tenga intacto su envase primario.

Deberá validarse el proceso de mezclado y envasado aséptico y revalidarse en forma periódica.

9.1. a. DE LA INSPECCION FISICA

Todas las MNPE terminadas deberán inspeccionarse individualmente de acuerdo a procedimientos escritos para: 1. Evidenciar presencia de partículas visibles, precipitados o materiales extraños en caso de tratarse de soluciones. Para emulsiones, se deberá evidenciar presencia de floculación o separación de fases.

2. Controlar la integridad del cierre y del envase u otro defecto visible, inmediatamente después de preparadas y como condición previa antes de ser distribuidas con el fin de asegurar que aquellas unidades que presenten tales defectos sean detectadas y no sean distribuidas.

3. Realizar un control de pesada de la M.N.P.E. terminada.

9.1. b. CONTROL DE LA CONTAMINACION MICROBIANA

Debido a que las MNPE deben ser liberadas inmediatamente después de su preparación, la calidad microbiológica del producto deberá ser asegurada por la realización de controles microbiológicos ambientales y de superficies, del personal, de muestras representativas similares de producto terminado, etc. En

caso de obtener un resultado desfavorable en alguno de los controles de aseguramiento de la calidad microbiana, se deberá investigar, identificar y corregir el problema en forma inmediata. Estas acciones deben estar documentadas.

9.1. c. ENSAYO DE PIRETOGENOS.

Se deberán emplear especialidades medicinales estériles libres de piretógenos para la preparación de las M.N.P.E. y evitar su contaminación durante la preparación y envasado.

9.1. d. CONTROLES FISICOQUIMICOS

Se deberá controlar las pesadas y medidas volumétricas y la adición de componentes con instrumentos o sistemas calibrados según procedimientos escritos, que aseguren que todos los pasos sean doblemente controlados e inicialados. Deberán realizarse todos aquellos controles que aseguren la inocuidad y seguridad de las M.N.P.E. preparadas.

9.1. e. CONSERVACION Y FECHA DE VENCIMIENTO

Cada unidad de MNPE deberá estar rotulada con las condiciones de conservación y período de vida útil.

El laboratorio elaborador deberá garantizar de acuerdo a un programa escrito y/o bibliografía científicamente reconocida, la estabilidad física, química y microbiológica del producto hasta su fecha de vencimiento.

9.1. f MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

Las M.N.P.E. deberán estar contenidas en recipientes estériles, atóxicos, apirogénicos y fisicoquímicamente compatibles con su contenido autorizados por Autoridad Sanitaria competente.

Deberán garantizar que las M.N.P.E. conserven su apirogenicidad, esterilidad y estabilidad fisicoquímica durante su conservación y transporte.

9.2. GARANTIA DE CALIDAD

Garantía de calidad es un concepto que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad de la M.N.P.E. preparada. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que las M.N.P.E. sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinadas.

El elaborador, deberá contar con un programa de garantía de calidad escrito. Deberá realizar auto inspecciones periódicas para la verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, esta información deberá estar documentada y archivada.

El elaborador deberá llevar un registro de quejas recibidas referentes a desvíos de la calidad de las M.N.P.E. como así también de las decisiones tomadas.

El sistema de garantía de calidad apropiado para la preparación y envasado de las M.N.P.E. debe asegurar:

9.2. a. Que las M.N.P.E. estén elaboradas de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control.

9.2. b. Que las operaciones de preparación y control estén claramente definidas especificadas por escrito.

9.2. c. Que las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones de tareas.

9.2.d. Que se tomen las medidas necesarias para la preparación, provisión y uso de las materias primas y dispositivos médicos.

9.2.e. Que la M.N.P.E. sea procesada y controlada correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos.

9.2. f Que la M.N.P.E. no sea dispensada antes de que el Director Técnico haya certificado que su preparación y control concuerden con los requisitos establecidos.

9.2. g. Que se establezca un procedimiento de autoinspección y/o auditoria de la calidad mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de calidad.

9.2.h. Autoinspección

La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento de las BPFC por parte del fabricante, en todos los aspectos de la preparación y del control de calidad. El programa de autoinspección debe diseñarse de forma tal que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPFC y recomendar las medidas correctivas necesarias. La autoinspección debe efectuarse en forma regular, pudiendo también realizarse en ocasiones especiales. El grupo encargado de la autoinspección debe estar integrado por personas que puedan evaluar el cumplimiento de las BPFC en forma objetiva. Todas las recomendaciones

referentes a medidas correctivas deben ponerse en práctica. El procedimiento de autoinspección debe documentarse y debe establecerse un programa efectivo de seguimiento.

9.2. i. Auditoría de la Calidad

Consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de calidad con el propósito específico de mejorarlo. Por lo general la auditoría de la calidad se encarga a especialistas independientes ajenos a la compañía o bien a un equipo designado específicamente con este fin.

Dicha auditoría puede extenderse también a proveedores.

9.2.j Auditoría de proveedores.

El departamento de control de calidad y/o garantía de calidad por sí solo o conjuntamente con otros tendrán la responsabilidad de la aprobación de proveedores a quienes se pueda confiar responsabilidad de proveer materias primas y dispositivos médicos. Antes de que un proveedor sea aprobado debe ser evaluado. En esta evaluación se deben tener en cuenta los antecedentes del proveedor y la naturaleza de los materiales requeridos. Para la aprobación del proveedor, si es necesario se puede requerir la realización de una auditoría.

CAPITULO 10

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Deberá establecerse un programa escrito que contenga una descripción completa de la M.N.P.E. objeto de estudio, los parámetros y métodos de prueba completos y evidencia documentada de que esas pruebas son indicadoras de la estabilidad de la M.N.P.E. y/o bibliografía científica reconocida. El Director Técnico es el responsable de garantizar la estabilidad, la inocuidad, la esterilidad y la apirogenicidad del producto durante toda su vida útil.

CAPITULO 11

ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION

11.1 Las MNPE deben ser almacenadas en las condiciones establecidas por el establecimiento elaborador.

11.2 Las condiciones de almacenamiento deben ser compatibles con las requeridas por el producto y coincidir con las indicadas en el rótulo del mismo.

11.3 Deben mantenerse registros sobre la distribución de cada producto para facilitar, si fuera necesario, el retiro del mismo de la institución o domicilio.

Los mismos deben contener:

- Nombre del paciente, nombre del médico o persona que la solicitó, nombre y dirección de la Institución destinataria.

- Número de preparación y fecha de preparación.

CAPITULO 12

RECLAMOS Y DESVIOS DE CALIDAD

12.1 El establecimiento elaborador deberá tener instrucciones escritas para tratar los reclamos y desvíos relativos a la calidad de las MNPE.

12.2 Los reclamos deben ser investigados en forma inmediata y todas las acciones tomadas deben quedar registradas.

12.3 Todos las MNPE que puedan haber sido afectadas deben ser investigadas y todas las acciones tomadas deben quedar registradas.

12.4 Todo reclamo referente a desvío de calidad del producto deberá ser investigado y registrado.

El responsable de Control y/o Garantía de Calidad, debe investigar el problema y registrarlo de acuerdo a:

- Número de preparación asignado a la MNPE
- Nombre de la persona o institución reclamante
- Motivo del reclamo
- Respuesta al reclamo

12.5 Todas las decisiones y medidas tomadas como consecuencia de un reclamo, deben ser registradas, firmadas, fechadas y anexadas a la orden de preparación de la M.N.P.E. correspondiente.

CAPITULO 13

RETIROS DE INSTITUCIONES O DOMICILIOS

13.1. Se debe disponer de un sistema capaz de retirar de instituciones o domicilios las M.N.P.E. que tengan algún defecto o exista sospecha de ello según procedimientos escritos.

13.2. Debe designarse una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de las M.N.P.E., que tenga a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad. Dicha persona debe ser independiente de los departamentos de ventas y comercialización.

13.3. Se debe determinar por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado y actualizado periódicamente. La operación de retiro de un producto debe iniciarse con rapidez.

13.4. Para que el retiro de la M.N.P.E. sea efectivo, la persona responsable del retiro debe tener a su disposición los registros de distribución, los cuales deben contener información suficiente sobre los destinatarios.

13.5. Debe registrarse el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo.

13.6. Periódicamente debe efectuarse una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro.

13.7. Deben darse instrucciones en el sentido de que las M.N.P.E. sujetas a retiro se almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se decida su destino final.

CAPITULO 14

M.N.P.E. Y MATERIALES RECHAZADOS

14.1. El establecimiento elaborador debe tener instrucciones escritas con respecto al destino final de los productos rechazados.

14.2. Los materiales y M.N.P.E. rechazados deben ser identificados como tales y almacenados separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o cuando sea apropiado eliminados. Cualquiera sea la determinación adoptada, ésta debe ser aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada.

CAPITULO 15

DEVOLUCIONES

15.1 Las MNPE devueltas por instituciones o personas, por cualquier motivo, deben ser reanalizadas para establecer la causa del rechazo.

15.2 Cualquier decisión adoptada debe aprobarse y registrarse. La documentación correspondiente debe ser anexada a la orden de preparación de la M.N.P.E. correspondiente.

A.N.M.A.T.

Por presunta infracción a la ley N° 16.463 y sus Decretos reglamentarios.

CLAUSURADO

