



Elaboración de formas estériles

**GORKA URRUZUNO
SANTIAGO GÓMEZ**

1. Introducción:

Una elaboración estéril está preparada para penetrar a la vía sistémica, y aunque en el caso de los colirios y las pomadas oftálmicas la aplicación sea externa, que puede parecer tópica, la no esterilidad del mismo provoca infecciones, y consecuencias no deseables.

Es por ello que el diseño y la preparación de una elaboración estéril exige de un exhaustivo estudio de la composición, y de un cuidadoso proceso de elaboración, en el que se deben tener en cuenta numerosos factores como:

Vía de administración a la que van dirigidos

- Volumen que inyectar.
- Vehículo a emplear.
- pH.
- Presión osmótica.
- Estabilidad del medicamento.
- Necesidad de conservantes.
- Ausencia de pirógenos.
- Características del envase a utilizar.
- Ausencia de partículas.
- Asepsia perfecta.
- Rigurosa preparación y control.
- Proceso de esterilización.

En este tema se procura transmitir al alumno formado en la preparación de medicamentos individualizados no estériles, los requisitos adicionales que son necesarios para la elaboración y control de esos mismos preparados, pero en condiciones de esterilidad. De modo que conozca qué puntos críticos debe tener en cuenta para elaborar un medicamento individualizado estéril y cómo resolverlos.

Se denomina medicamento estéril aquél que tiene que cumplir el requisito de esterilidad, porque su administración supone un riesgo importante en el supuesto de que contenga algún elemento extraño.

La Real Farmacopea Española define "esterilidad" como la ausencia de microorganismos viables, y la indica para los medicamentos siguientes:

- Las preparaciones parenterales.
- Las preparaciones oftálmicas.
- Las preparaciones para irrigación que se utilicen en operaciones quirúrgicas

- o que puedan entrar en contacto con heridas abiertas.
- Las preparaciones óticas destinadas a su aplicación en un oído dañado, o si se usan previamente a una operación quirúrgica.
 - Las preparaciones nasales destinadas a su aplicación sobre una parte lesionada o a su utilización antes de una intervención quirúrgica.
 - Las preparaciones para aplicación cutánea destinadas a su uso sobre piel gravemente dañada o sobre heridas abiertas.

Por tanto, si a una farmacia llega la prescripción de cualquiera de estas formas farmacéuticas, el farmacéutico ha de conocer que solo se debe preparar como medicamento estéril.

El desarrollo de este tema tiene como misión describir y asimilar estos requisitos. Consta de tres partes (I, II y III), en las que se profundiza en los aspectos siguientes:

Parte I: los medios y hábitos necesarios para poder elaborar medicamentos individualizados estériles:

- Los requisitos de las instalaciones, el utillaje y el equipamiento
- Los requisitos de vestuario, higiene y hábitos de trabajo.

Parte II: los factores que hay que considerar antes de elaborar cada uno de estos medicamentos:

- Los excipientes
- El agua de partida cuando la formulación la contenga
- La técnica de esterilización que se va a aplicar
- El material de acondicionamiento primario
- Los filtros a emplear
- La determinación del período de validez.

Parte III: la elaboración y la calidad

- El proceso de elaboración.
- El control de la calidad y el aseguramiento de la calidad.
- El mantenimiento específico de limpieza de las instalaciones.

2. Instalaciones, utillaje y equipamiento

La elaboración de los medicamentos individualizados estériles se debe realizar:

1. En salas cuyas paredes, suelos y techos sean lisos y resistentes a una limpieza frecuente con desinfectantes.

2. Contando con un mecanismo de filtración del aire consistente como mínimo en una campana o techo de flujo laminar.
3. Implantando un control periódico de microorganismos y partículas.

Los requisitos exigibles por la legislación estatal se indican en el Real Decreto 175/2001 por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

El riesgo potencial de los medicamentos que el farmacéutico elabora no siempre es el mismo, sino que depende de la vía de administración, la técnica de esterilización empleada y el volumen elaborado:

1. La vía de administración: el peligro potencial de un colirio o de una pomada oftálmica es muy inferior al de un medicamento que vaya a entrar en contacto con heridas abiertas o que vaya a ser inyectado. Y cuando la vía de administración es endovenosa hay más riesgo que cuando es subcutánea.
2. La técnica de esterilización empleada: hay formulaciones que no pueden ser sometidas a una esterilización terminal por calor. Estas preparaciones implican una peligrosidad mayor que aquéllas que sí se someten a una esterilización terminal.
3. El volumen: la elaboración de un número elevado de envases eleva el riesgo de contaminación por haber una mayor manipulación

En conclusión, no asume el mismo riesgo quien elabora un envase de una preparación oftálmica de pequeño volumen que quien elabora preparaciones endovenosas de elevado volumen. Y entre estos dos extremos, hay muchos grados intermedios.

a. El control microbiológico en las instalaciones

Las técnicas de control de la contaminación microbiana más habituales son:

- De control microbiológico de las superficies de trabajo
- De control microbiológico del ambiente.

En ambos casos se suelen emplear placas de cultivo, que se posicionan en varios puntos diversos. En el control de las superficies, se seleccionan puntos sobre las distintas superficies en las que se trabaja. Y en el control del ambiente, se seleccionan distintos puntos de la sala limpia para la toma de muestras.

El control microbiológico de las superficies de trabajo se puede realizar empleando placas de contacto, también denominadas placas Rodac. Estas placas contienen agar nutritivo con una consistencia adecuada para poder ser colocado y presionado levemente sobre las superficies sin deformarse.

El control microbiológico del ambiente se puede realizar utilizando placas Petri que permanezcan abiertas sobre la superficie de trabajo en situación de funcionamiento, es decir, con el número habitual de personas trabajando a su alrededor y los sistemas de filtración operativos.

Otra modalidad de control microbiológico en el ambiente, más rápida pero menos habitual por el precio del dispositivo, es la toma de muestras de aire mediante un equipo que toma aire del ambiente a una velocidad programada y lo impulsa contra un medio de cultivo (uno para crecimiento de bacterias y otro para crecimiento de hongos) que posteriormente se incuba igual que en los casos anteriores.

Tanto en los ensayos de control microbiológico de las superficies de trabajo como en los ensayos microbiológicos del ambiente, una vez pasado el tiempo de incubación de las placas, se ha de contar el número de unidades formadoras de colonias (ufc) que crecen. Si éstas crecen de una manera no esporádica o no aislada, se debe forzar una reevaluación de la idoneidad de los procedimientos operacionales, de los procedimientos de limpieza y de la eficiencia de la filtración de aire, y adoptar medidas correctoras. Los resultados y las acciones que se toman deben conservarse por escrito.

La siguiente tabla recoge los límites^a establecidos en la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria:

Grado	Muestra de aire(ufc/m³)	Placas de sedimentación diámetro 90m(ufc/4horas)^b	Placas de contacto diámetro 55mm (ufc placa)
A	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

a Valores medios

b El tiempo de exposición de las placas debe ser de 4 horas

Cada farmacia ha de decidir si realiza ella misma todas las etapas del control, o si lo subcontrata completamente, o si externaliza determinadas fases como por ejemplo

la incubación. Así como la periodicidad y el número de puntos en los que realizar el ensayo cada vez, en función de los factores mencionados en el apartado 4.

b. El control de partículas en las instalaciones

Las zonas de trabajo se clasifican en grado A, B, C ó D en función del número de partículas presentes en ellas y de su tamaño. Los intervalos de número y tamaño de partículas correspondientes a cada grado están descritos en el Anexo I de las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario. Al final de este párrafo se adjunta una tabla con estos valores. Para el control de partículas existen sistemas contadores de partículas. Generalmente, las campanas y techos de flujo laminar están diseñados para generar en su interior un grado A, que es el más limpio.

Número máximo de partículas de tamaño igual o superior al indicado en la tabla permitido por m³

Grado	En reposo		En funcionamiento	
	0,5 µm	0,5 µm	0,5 µm	0,5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Sin definir	Sin definir

El concepto "En reposo" se refiere a cuando la sala está completa y operativa, con los equipos instalados, pero sin que esté presente el personal. El concepto "En funcionamiento" se refiere a cuando la sala está funcionando en la forma establecida de trabajo y con el número de personas definidas.

El farmacéutico debe tomar medidas si en cualquiera de estos controles no hay un ambiente de grado A dentro de la cabina o techo de flujo laminar, para que vuelva a haberlo.

2. Utillaje y equipamiento

El Real Decreto 175/2001 indica en su artículo 2.2.1. como exigencia adicional para el utillaje de uso en sala estéril, respecto al utilizado en la elaboración de los medicamentos individualizados no estériles, que ha de estar diseñado de forma que pueda ser fácilmente esterilizado si fuese necesario.

Respecto al equipamiento específico, obliga a disponer de: autoclave, dosificadores



de líquidos (por ejemplo, micropipetas), equipo de filtración esterilizante, campana de flujo laminar, horno esterilizador y despirogenador de calor seco (para ser despirogenador ha de poder alcanzar los 250°C de temperatura), homogeneizador, equipo para cerrar ampollas o capsular viales, sistema de lavado de material adecuado, estufa y placas Petri.

3. Vestuario, higiene y hábitos de trabajo

La principal fuente de contaminación en una sala limpia suele ser la persona que entra en ella. A través de su piel, pelos, ropa, transpiración y material que porta, supone la vía de transmisión de microorganismos y partículas más importante. Así que de poco vale invertir en instalaciones y equipos, si el personal que elabora los medicamentos estériles no es cuidadoso en su vestuario, en sus prácticas y en sus movimientos

3.1 Vestuario e higiene

Al realizar tareas de elaboración, control, limpieza o mantenimiento en la sala limpia, es obligatorio el cumplimiento de unas normas de higiene y de vestimenta.

1. Quitarse la bata de laboratorio y todo accesorio que se esté vistiendo (anillos, pendientes, pulseras, reloj, colgantes, etcétera).
2. Limpiarse a conciencia las manos y los brazos hasta los codos con una solución desinfectante. Por ejemplo, una solución jabonosa de povidona yodada o un gel de etanol de 70° con emolientes. En esta limpieza se debe poner esmero en llegar a todos los espacios interdigitales y conviene usar un cepillo limpiaúñas.
3. Justo a continuación de lavarse, hay que vestirse adecuadamente las calzas, un mono (o en su defecto una bata hasta la altura de las rodillas) y un gorro en el supuesto de que el mono o bata no tuviera capucha. Esta operación de vestimenta se realiza en la sala que esté contigua a la sala limpia.
4. Los monos o batas deben ajustarse ceñidos a las muñecas.
5. Antes de comenzar la elaboración, hay que ponerse una mascarilla para minimizar los contaminantes aéreos generados al respirar, toser, estornudar o conversar.
6. Colocarse unos guantes. Estos han de ser libres de polvos y estériles. Los guantes han de quedar colocados por encima de la manga de la bata o mono. El personal debe estar instruido para evitar en lo posible tocar superficies,

dispositivos o envoltorios que hayan de permanecer estériles una vez que se esté trabajando. Durante las actividades de elaboración que sean prolongadas, el personal debe desinfectar de nuevo intermitentemente los guantes.

7. Si el operador tuviera necesariamente que abandonar la sala limpia y sus antesalas si las hay, no debe desvestirse dentro de la sala limpia. El mono o bata debe ser cuidadosamente retirado y colgado en la antesala o en su defecto lo más cerca posible de la entrada para volver a vestirlo al reingresar, pero solo durante ese cambio.
8. Una vez finalizado el trabajo, el operador no debe desvestirse dentro de la sala limpia.

Hay dos tipos de prendas estériles que no emiten partículas. Las desechables de un solo uso, y las que se pueden lavar y esterilizar.

3.2 Hábitos de trabajo

- 1- Cuidado con el acceso a la sala limpia. Por el riesgo de ingreso de contaminantes -microorganismos y partículas- el trasiego al interior y al exterior de la sala de trabajo se debe minimizar.
- 2- Dentro de la sala de trabajo conviene evitar los movimientos rápidos o bruscos, para prevenir la impulsión de microorganismos y contaminantes.

Actividad	Partículas emitidas por minuto
Sin actividad, de pie o sentado	100.000
Movimientos ligeros de manos y cabeza	500.000
Movimientos importantes de manos, brazos, cabeza y cuerpo	1.000.000
Sentarse en una silla o actividad análoga	2.500.000
Andar a aproximadamente 3,5 km/h	5.000.000
Andar a aproximadamente 6 km/h	7.500.000

- 3- Aunque se eviten los movimientos rápidos, la elaboración se debe desempeñar sin pausa, para que las preparaciones estén expuestas al ambiente el menor tiempo posible.
- 4- Todos los suministros que vengan en cajas de cartón se deben descontaminar

antes de introducirlos en la sala limpia, retirándolos del embalaje de cartón. Esta precaución se puede tomar también con los suministros de otros materiales.

- 5- Se debe procurar no introducir en la sala limpia otros objetos que liberan partículas, como lápices, toallas de papel no específicas, papel de cocina y artículos con algodón.
- 6- No se deben emplazar objetos en puntos que interrumpen el debido flujo del aire.
- 7- Dentro de la campana o techo de flujo laminar, procurar trabajar al menos a 10 centímetros de los bordes.
- 8- Se deben seguir unos protocolos de limpieza.
- 9- El personal que vaya a elaborar medicamentos estériles no debe llevar maquillaje en zonas corporales que no estén completamente cubiertas desde antes de entrar en la sala limpia.
- 10- Antes de comenzar la siguiente actividad se deben retirar todos los materiales utilizados previamente en el área para así evitar confusiones y contaminaciones cruzadas.

4. Factores que plantear antes de elaborar una forma farmacéutica estéril.

Los medicamentos estériles, igual que los demás, se elaboran siempre siguiendo las indicaciones de un procedimiento normalizado de elaboración que ha de contener una información mínima básica para la correcta preparación. El procedimiento debería indicar cuáles son los excipientes de la formulación, el agua que se utiliza de partida, la técnica de esterilización del medicamento, el material de acondicionamiento primario, el filtro adecuado y el período de validez que se puede asignar.

Aunque con el tiempo se van publicando más monografías, su escasez es aún hoy uno de los principales impedimentos en la elaboración de estos medicamentos. En estos casos es el propio farmacéutico quien, en base a la bibliografía que encuentra y a sus conocimientos, tiene que decidir todas esas variables. En este apartado se facilitan indicaciones para tomar la decisión acertada para cada variable.

Los puntos en los que se estructura este apartado son los siguientes:

- 4.1 Elección de los excipientes de la formulación.
- 4.2 Elección del agua de partida.

- 4.3 Elección de la técnica de esterilización.
- 4.4 Elección del filtro.
- 4.5 Determinación del período de validez.

4.1 Elección de los excipientes de la formulación

Al planificar la elaboración de un medicamento estéril, se debe considerar si hay necesidad de añadir excipientes para lograr que el producto final tenga las propiedades siguientes:

- a) Isotonía (o isoosmolaridad).
 - b) Un pH adecuado.
 - c) Estabilidad.
 - d) Otras propiedades (por ejemplo, viscosidad).
 - e) Siempre habrá que comprobar que los excipientes escogidos no sean incompatibles con los principios activos.
- a) Isotonía
- Un medicamento es isotónico cuando posee la misma osmolaridad (concentración de sales disueltas en moles/mililitro) que el medio en el que va a ser administrado. Es especialmente conveniente que el medicamento individualizado sea isotónico cuando se destina a su administración endovenosa, porque si hay una diferencia notable entre la osmolaridad del medicamento inyectable y la del plasma sanguíneo se puede producir una hemólisis –deformación o incluso destrucción de los glóbulos rojos–, cuya intensidad será proporcional a esa diferencia de osmolaridad y al volumen inyectado. Por consiguiente, es un parámetro relevante en las preparaciones endovenosas que no sean de pequeño volumen.
- b) pH
- El pH puede condicionar por un lado la tolerancia de la preparación, y por otro lado la estabilidad y actividad de los principios activos. El pH mejor tolerado es el cercano al fisiológico, en torno a 7,4. No obstante, con frecuencia este valor no es el más adecuado para la estabilidad y actividad de los principios activos. Por ello hay que elegir un pH que simultáneamente asegure una estabilidad y actividad aceptables durante el período de validez asignado y que no sea mal tolerado por el organismo.
- c) Estabilidad
- Los conservadores se utilizan para dificultar el crecimiento microbiano. Se suelen adicionar cuando se elaboran viales multidosis, o cuando se asignan períodos de validez determinados, o cuando no se puede proceder a una

esterilización. Algunos de los más frecuentemente empleados para la vía parenteral –aunque hay muchos más– se indican a continuación. Generalmente se pueden emplear en un rango de dosis, proponiéndose entre paréntesis una dosis como referencia:

- Alcohol bencílico (1%)
- Metilparaben + propilparaben (0,18% + 0,02%)
- Fenol (0,5%)
- Clorobutanol (0,5%)

Algunos de los conservadores más utilizados en las preparaciones oftálmicas son:

- Cloruro de benzalconio (0,013%)
- Clorobutanol (0.5%)

Los antioxidantes y los quelantes se añaden cuando algún principio activo es fácilmente oxidable. Algunos de los más utilizados para la administración parenteral son el metabisulfito sódico (0,1%), el ácido ascórbico (0,01% - 0,1%), los tocoferoles (0,05%) y las mezclas de butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno. Para la vía de administración oftálmica, el edetato (EDTA) disódico (0,1%) y el metabisulfito sódico (0,1%, en algunos pacientes produce irritación).

d) Otras propiedades (viscosidad)

A las preparaciones de administración oftálmica se les añade con frecuencia agentes viscosizantes. Algunos de los más empleados son los derivados de la celulosa, la polivinilpirrolidona y los polímeros acrílicos.

4.2 Elección del agua de partida

El agua es el vehículo que con mayor frecuencia contienen los medicamentos individualizados estériles. El agua purificada no se puede emplear en la elaboración de este tipo de medicamentos, aunque posteriormente los esterilicemos durante su elaboración.

Si en la oficina o servicio de farmacia se preparan pocas fórmulas magistrales estériles, lo más cómodo suele ser adquirir el agua o el suero para inyección que suministran los laboratorios para la venta o uso en farmacias.

4.3 Elección de la técnica de esterilización

A continuación se describen, por orden de preferencia, los posibles métodos de esterilización:

- Esterilización terminal por calor húmedo: se llama esterilización terminal a aquella en la que el producto se esteriliza dentro de su material de acondicionamiento primario definitivo ya cerrado.

La esterilización por calor húmedo se realiza en un autoclave, sometiendo el producto a un ambiente de vapor saturado generado al aplicar una temperatura de 121°C y una presión de en torno a 1 bar o 15 psi. La exposición a estas condiciones dura un mínimo de 15 minutos.

Si la temperatura se eleva por encima de los 121°C la duración mínima del proceso disminuye. Las más habituales, aunque no más que los 121°C, son la aplicación de 126°C durante un mínimo de 10 minutos y la aplicación de 134°C durante un mínimo de 5 minutos.

- Esterilización terminal por calor seco: el calor seco requiere temperaturas más altas y tiempos de aplicación más largos que el calor húmedo para alcanzar el mismo resultado de esterilización. Se suele utilizar para la esterilización de polvos, aceites y grasas. Para que sea efectiva, se requiere someter el producto en un horno a alguna de las temperaturas siguientes:
 - 160°C durante un tiempo mínimo de 120 minutos
 - 170° C durante un tiempo mínimo de 65 minutos
 - 180°C durante un tiempo mínimo de 35 minutos.

Si la temperatura se eleva a 250°C durante las 2 horas, se produce también una despirogenación. Por ello, otro motivo que puede llevar a elegir esta técnica de esterilización es asegurar la despirogenación bajo estas condiciones.

- Esterilización por filtración: Consiste en hacer pasar el producto a granel a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,22 micras. Este método no es válido para las preparaciones cuya fase externa no es líquida, ni para aquellas cuya fase interna es mayor de 0,2 micras.

Por motivos de economía de tiempo y dinero, a menudo se recurre a la filtración esterilizante como única técnica de esterilización, a pesar de poder recurrirse a métodos por calor.

4.4 Elección del filtro

Salvo que se tenga que filtrar volúmenes grandes, en las farmacias se suelen utilizar los filtros de jeringa. Pero independientemente de ello, no vale cualquier filtro, sino que en cada caso hay que considerar el material del que está hecho, sus

dimensiones y el tamaño de poro.

- Material del filtro: tiene que ser resistente al vehículo del medicamento.
- Dimensiones: se debe procurar que sean suficientes para evitar que el filtro se colmate antes de terminar la filtración y tenga que ser sustituido durante el proceso.
- El tamaño de poro necesario depende de los factores siguientes:
 - De si se pretende que la filtración sea esterilizante: para lo cual se requieren filtros con 0,22 micras de diámetro de poro.
 - Del tamaño de partícula del soluto: cuando no es necesario completar una filtración esterilizante.

También cabe la opción de asociar al filtro un prefiltro de mayor porosidad.

El prefiltro retiene las partículas contaminantes más gruesas, por lo que con esta medida se busca maximizar la eficiencia del filtro.

4.5 Determinación del período de validez

El período de validez de un medicamento y sus condiciones de conservación se establecen en función de su estabilidad física, química y microbiológica y, en el caso de los medicamentos individualizados, también en función de la duración del tratamiento. Salvo la estabilidad microbiológica, los demás factores influyen de igual manera que si el medicamento no fuera necesariamente estéril.

Como norma general, se recomendará la conservación en nevera para dificultar el crecimiento microbiano a menos que se conozca que su estabilidad física o química sea afectada negativamente por el frío.

5. Elaboración

5.1 Planificación del entorno de trabajo.

En la elaboración de los medicamentos individualizados estériles, al menos algunas fases han de realizarse dentro de la campana o techo de flujo laminar. Cuantas más mejor, porque mayor será la garantía de esterilidad del producto final. Y como mínimo, las siguientes:

- En la preparación de medicamentos que serán sometidos a una esterilización terminal, desde el último proceso de filtración de partículas (inclusive) hasta que se cierra el material de acondicionamiento primario.
- En la preparación de medicamentos que no serán sometidos a una esterilización terminal pero sí a una esterilización por filtración, desde el

proceso de filtración esterilizante (inclusive) hasta que se cierra el material de acondicionamiento primario.

- En la preparación en condiciones asépticas, en todo momento y partiendo de todos sus componentes –tanto componentes de la formulación como material de acondicionamiento primario– estériles.

Además, hay que considerar los dos factores siguientes para aumentar la garantía de esterilidad:

- Es preferible que las operaciones se realicen en la misma sala en la que se encuentra la campana o techo de flujo laminar.
- Es preferible que la carga microbiana de las materias primas y de los materiales de partida sea la menor posible.

Hay guías que establecen recomendaciones al respecto. Por ejemplo, la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria indica que las operaciones que no deban realizarse obligatoriamente en cabina o techo de flujo laminar se desarrollen al menos en un entorno de grado D; o grado C si se trabaja con productos que favorezcan activamente el crecimiento microbiano (por ejemplo lípidos, aminoácidos, péptidos, hidratos de carbono, vitaminas, electrolitos, oligoelementos, o combinaciones de estos elementos). En la primera parte de este tema se han indicado los requisitos para que un ambiente sea considerado de grado C o D.

Repetimos en este punto el lema “sin prisa pero sin pausa”. Conviene que el proceso de preparación de un medicamento individualizado estéril, desde que se inicia hasta que se finaliza (incluida la esterilización terminal en el caso de que la haya), se lleve a cabo sin pausas innecesarias que incrementarían las probabilidades de contaminación por partículas o microorganismos.





5.2 El proceso de elaboración paso a paso.

Se puede elaborar el medicamento individualizado estéril siguiendo los pasos descritos a continuación.

- 1) Decidir la cantidad a preparar, tanto de producto a granel como de envases. Es aconsejable elaborar un poco más de producto a granel del prescrito por lo que pueda quedar retenido durante la filtración. Cuando se prescriben múltiples unidades de un medicamento, también a veces conviene elaborar envases adicionales por si algún vial o ampolla de producto terminado no superara el control de calidad, o en el caso de que se decida realizar al final un ensayo de calidad destructivo (por ejemplo, un ensayo de esterilidad)
- 2) Poner en marcha los mecanismos de filtración del aire (campana o techo de flujo laminar y los demás si los hay), un tiempo antes del inicio del trabajo de elaboración en la campana. En función de la referencia bibliográfica, se aconsejan tiempos muy distintos, que oscilan entre los 10 minutos y las 2 horas. La Farmacopea USP recomienda una antelación de 30 minutos. Algunas cabinas contienen lámparas germicidas; en ese caso encenderlas también.



- 3) Limpiar las superficies sobre las que se va a trabajar y los laterales de la campana de flujo laminar. No vale utilizar cualquier trapo, mopa o bayeta, sino que existen paños específicos para trabajar en "zonas limpias", diseñados para no desprender partículas.

La limpieza se realiza primero con agua, al menos purificada, a la que opcionalmente se le puede añadir un jabón. Y a continuación, con isopropanol de 70°, etanol de 70°, u otro agente antimicrobiano efectivo. Si se prefiere, existen comercializados pequeños paños específicos para este uso impregnados de desinfectante. En la sala limpia es recomendable que la limpieza la haga una sola persona a la vez.

Durante la elaboración, si se produce algún derrame de líquidos conviene limpiar de nuevo la zona del vertido con un paño impregnado en desinfectante.



https://www.viledaprofessional.es/industry/healthcare/healthcare_operating_theater

- 4) Asegurar que tanto el material de acondicionamiento primario seleccionado como los utensilios que van a entrar en contacto con la formulación o con sus componentes (espátulas, puntas de micropipeta, etcétera) están aclarados y esterilizados. Un procedimiento de aclarado y esterilización es el siguiente:

4.1) Se lavan con agua como mínimo purificada.

4.2) Se esterilizan mediante alguna de las dos alternativas siguientes:

- Por calor húmedo o seco, aplicando las condiciones descritas en el apartado **4.3**.

Si la esterilización se lleva a cabo por calor húmedo, los envases y los utensilios se pueden introducir en bolsas autoclavables cerradas, que una vez terminado el proceso, no se abran hasta estar dentro de la campana o techo de flujolaminar en funcionamiento.



Si la esterilización es por calor seco, el material de vidrio se suele recubrir de papel de aluminio.



- Sumergiéndolos en un baño de etanol de 70° sin indicador dentro de la campana o techo de flujo laminar en funcionamiento durante 15 minutos aproximadamente para a continuación, sin sacarlos del flujo laminar, dejarlos secar.

Si estos materiales y utensilios han sido adquiridos estériles y aún no han sido abiertos por primera vez no será necesario aclarar y esterilizar. Eso sí, solo se deben desprecintar dentro de la campana o techo de flujo laminar en funcionamiento.



- 5) Elaborar el medicamento individualizado como corresponda a su forma farmacéutica correspondiente, respetando los criterios indicados hasta ahora para los preparados estériles.

Si durante la elaboración hubiera que pinchar algún elastómero de goma de un vial o una botella, o abrir ampollas, el elastómero o el cuello de la ampolla se desinfectan previamente con alcohol etílico o isopropílico de 70°

Tras la preparación de cada premezcla, se inspecciona la presencia de partículas, evidencias de incompatibilidad u otros defectos.

Si la formulación no se puede filtrar –por ejemplo, por ser semisólida– y no puede ser esterilizada por calor porque alguno de sus componentes es termolábil, se puede esterilizar cada componente por separado antes de realizar la mezcla. Por ejemplo, en una preparación semisólida oftálmica se puede esterilizar el vehículo por calor seco y el principio activo de la misma manera o, si es termosensible, mediante disolución en un medio en el que sea soluble y posterior filtración esterilizante.



- 6) Comprobar el pH, en el caso de que tenga que estar ajustado y no haya seguridad de su valor.
- 7) Si la forma farmacéutica es líquida, filtrarla como paso inmediato anterior a su acondicionamiento. El filtro solo debe ser abierto dentro de la cabina o techo de flujo laminar.

Al llevar a cabo la filtración, hay que tener en cuenta que en el proceso el filtro retiene un pequeño volumen. Para compensarlo, conviene humectar previamente el filtro con un líquido similar al solvente que va a ser filtrado, así como elaborar desde el inicio un pequeño excedente de producto para que el resultante no sea menor de lo prescrito.

Es crítico reparar en la resistencia que el filtro ofrece al paso del producto.

- Si la resistencia crece significativamente, es indicativo de que el filtro se está colmatando. En ese caso hay que sustituirlo por otro nuevo con el fin de evitar que una presión excesiva ejercida por el elaborador pueda llegar a romperlo en algún momento.

- Por el contrario, si la resistencia decrece puede ser indicativa de rotura del filtro. En ese caso, hay que reiniciar el proceso de filtración desde el principio con otro/s filtro/s nuevo.

La Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria recomienda que se complete dos veces la filtración esterilizante cuando la vía de administración del preparado sea intravítrea o intratecal, así como cuando se contengan sustancias con alto riesgo de contaminación.

8) Envasar el producto a granel resultante en el material de acondicionamiento primario estéril y cerrarlo con garantías de que quede bien sellado.

- Si el envase es una ampolla, el cerrado se suele realizar por calentamiento con llama en el cuello del envase. El vidrio ha de quedar perfectamente fundido por acción de la llama. Tras su llenado, el cuello de la ampolla no debe estar mojado para evitar que en contacto con la llama se formen partículas carbonizadas que llevarían a tener que desecharla. Si se utiliza una máquina cerradora, deberá encontrarse dentro de un módulo de flujo laminar.
- Si el envase es un vial cubierto por un elastómero, el cierre se ha de reforzar con una chapa metálica. El cerrado se realiza con tenazas.



Estas tenazas también deberán haber sido desinfectadas, bien por calor o bien impregnándolas con etanol de 70° o isopropanol de 70°.



- 9) Una vez que se comprueba visualmente que el envase queda bien cerrado, se puede sacar de la campana o techo de flujo laminar.
- 10) Realizar el ensayo de integridad de los filtros utilizados (se explica en el siguiente apartado "Control de calidad"). A continuación, desechar los filtros, puntas de micropipeta y/o agujas que se hayan utilizado durante la elaboración.
- 11) Realizar la esterilización terminal, cuanto antes mejor, si aplica.
- 12) Llevar a cabo el control de calidad, tal y como se indica en el próximo apartado.
- 13) Etiquetar el material de acondicionamiento primario, y envasar en el material de acondicionamiento secundario. Hasta el momento de la dispensación, conservar el preparado en un ambiente adecuado a sus características de estabilidad.

6. Control de calidad

Los medicamentos individualizados estériles terminados se someten al menos a los ensayos siguientes:

- Evaluación de las propiedades organolépticas
- Integridad de los filtros utilizados (durante la elaboración)
- Limpidez
- Comprobación del cerramiento.
- Evaluación de las propiedades organolépticas: si el envase es transparente, el aspecto y la homogeneidad se pueden inspeccionar a través del material de acondicionamiento primario. Si el envase es opaco o poco transparente, el ensayo hay que realizarlo justo antes del acondicionamiento.

No debe haber precipitación, o turbidez, o cualquier característica visual u olfativa no esperada. En el caso de apreciar cualquiera de estas alteraciones, el medicamento se desecha.

- Integridad de los filtros utilizados: se hace pasar una pequeña cantidad de líquido a través de todos los filtros que se han utilizado y se percibe la resistencia que hay al paso del líquido a través de dichos filtros. Posteriormente se filtra un poco de aire, comprobando igualmente la resistencia. Si la resistencia es prácticamente nula o menor de lo habitual, puede indicar una falta de integridad del filtro, lo cual obligaría a volver a filtrar y acondicionar el producto a granel dentro de la campana de flujo laminar en funcionamiento, por supuesto utilizando otros filtros nuevos.



El ensayo de integridad de los filtros se puede mejorar sin gran dificultad disponiendo de un compresor de aire con intensidad regulable y un manómetro. Estos elementos permiten realizar la determinación del punto de burbuja, que consiste en lo siguiente: el filtro se conecta por el extremo de entrada al compresor, y por el extremo de salida a un vial que contiene un líquido (agua por ejemplo). Se aplica una presión de aire creciente; la presión a la cual se forma en el líquido la primera burbuja se llama punto de burbuja, y ha de ser similar al especificado por el fabricante.

- Limpidez: si el envase es transparente o ámbar, se observan con una lupa en un punto iluminado todos viales o ampollas, uno a uno, con el fin de verificar la inexistencia de partículas visibles. Es aconsejable realizar la observación sobre un fondo claro y sobre un fondo oscuro. Si se observa la presencia de partículas que no debieran estar, se desecha el envase con su contenido. Si el envase es opaco o poco transparente (situación menos deseable porque dificulta este ensayo), la observación se debe realizar justo antes del acondicionamiento.
- Cerramiento: agitando todas las ampollas o viales sobre un papel de filtro y comprobando si la parte exterior del envase o el papel de filtro están mojados.

Éstos son los ensayos mínimos. Si el farmacéutico lo decide, se pueden realizar además ensayos de esterilidad o de endotoxinas bacterianas. Estos análisis, comunes en la industria fabricante de lotes a nivel industrial, no suelen resultar prácticos en el caso de los medicamentos individualizados porque encarecen sobremanera el preparado. La Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria propone la realización de un ensayo de esterilidad cuando se elaboren más de 25 unidades del mismo preparado. La farmacopea USP recomienda efectuar ambos ensayos (esterilidad y endotoxinas bacterianas) cuando se dé una de las circunstancias siguientes:

- Se elaboren partidas de más de 25 unidades del mismo medicamento
- Se preparen viales multidosis para su administración en distintos pacientes
- El producto terminado se exponga durante más de 12 horas entre 2°C y 8°C, o durante más de 6 horas a más de 8°C, antes de su esterilización.

A continuación se describen someramente estos dos ensayos:

- Ensayo de esterilidad: el capítulo de la Real Farmacopea española "2.6.1. Esterilidad" describe las distintas variantes de este ensayo, aunque la Farmacopea USP recomienda el método de filtración por membrana. Dicho método está descrito en la farmacopea y consiste en poner en contacto en un

entorno de grado A un volumen de medicamento con una membrana estéril que luego se somete a incubación en contacto con medios de cultivo para el crecimiento de bacterias y de hongos. El crecimiento de unidades formadoras de colonias sería indicativo de una falta de esterilidad en el medicamento.

La aparición de crecimiento microbiano en los ensayos de esterilidad debe motivar la no-liberación del medicamento, una investigación rápida y sistemática de las posibles causas, la adopción de medidas y sería recomendable la realización de simulaciones de la elaboración usando medios nutritivos.

- Ensayo de endotoxinas bacterianas: los pirógenos son el tipo más frecuente de endotoxinas y se llaman así por su capacidad de producir reacciones febriles. Las endotoxinas son más difíciles de eliminar que las bacterias y los hongos, porque requieren mayor exposición al calor (2 horas a 250 °C) y, al igual que los virus, no son retenidos en la filtración esterilizante. A cambio, no suelen crear problemas importantes en las preparaciones que se administran por vías diferentes de la sangre y el sistema nervioso, o incluso en éstas si son de pequeño volumen.

La Real farmacopea Española describe en su capítulo "2.6.8. Pirógenos" un ensayo con conejos para estudiar la presencia de pirógenos y en su capítulo "2.6.14. Endotoxinas bacterianas" otros métodos mucho más factibles y preferibles, basados en el lisado de amebocitos del cangrejo de herradura (LAL). En los últimos años se han comercializado dispositivos pequeños que permiten la detección de endotoxinas mediante esta técnica en un período muy corto de tiempo –aproximadamente 15 minutos–.

7. Aseguramiento de la calidad

Para asegurar la calidad de los medicamentos estériles que se elaboran en la oficina o servicio de farmacia, es importante que periódicamente se verifique el funcionamiento de aquellos equipos que tienen que garantizar unos valores determinados de temperatura, presión, calidad del aire, volumen, o cualquier parámetro cuyo cumplimiento resulte básico para lograr la esterilidad de los medicamentos que se preparen. Por ello, con una frecuencia establecida se tiene que comprobar el funcionamiento adecuado de al menos:

- El módulo (campana o techo) de flujo laminar: verificando la calidad del aire en su interior, que ha de ser de grado A. Si se desea establecer un control más riguroso, también se puede verificar la calidad del aire en la sala en la que se ubica, y en la antesala o antesalas si las hay.

- El horno, las estufas de cultivo en el caso de haberlas y el autoclave: verificando que alcanzan y mantienen la temperatura y presión que marcan.
- Las micropipetas: verificando que dispensan el volumen que indican.

Estas verificaciones o cualificaciones pueden ser internas o externas. Han de ser periódicas. Cada vez se tiende más a realizar comprobaciones de la temperatura del horno y las estufas durante el proceso para adjuntar los resultados a la guía de elaboración, control y registro del medicamento correspondiente.

Además de las verificaciones de los equipos, si se desea asegurar aún más la calidad se pueden desarrollar voluntariamente validaciones de los procesos. Algunas posibilidades son:

- Validaciones periódicas del proceso con medios de cultivo: en las que periódicamente se imita la elaboración de un medicamento, trabajando con un agar nutritivo para el crecimiento de microorganismos en vez de con las materias primas habituales y realizando un ensayo de esterilidad en el producto final.
- Realizando periódicamente un ensayo de esterilidad de un medicamento elaborado cualquiera.
- Verificando el proceso de esterilización en autoclave con indicadores biológicos como se indica en el capítulo de la Real farmacopea Española "5.1.2. Indicadores biológicos para verificación de procesos de esterilización".

La aparición de crecimiento en cualquiera de estas verificaciones nos informa de que algo se está haciendo mal y permite tomar medidas correctoras más a tiempo.

8. Limpieza de las instalaciones

Si mantener la limpieza es un requisito necesario en cualquier laboratorio, en un área en la que se elaboran medicamentos estériles esta exigencia es aún mayor, pues la presencia de cualquier foco de contaminación microbiológica o de partículas compromete más la calidad del medicamento y las potenciales secuelas para el paciente. Por ello hay que ser estrictos en las tareas de limpieza de la sala limpia y de las antesalas si las hay, y en los Procedimientos Normalizados debe figurar por escrito su periodicidad y la metodología para llevarlas a cabo.



Los utensilios de limpieza: tales como paños, esponjas, gasas estériles y/o mopas, deben estar expresamente diseñados para no liberar partículas. Es frecuente el uso de mopas unidas a soportes (palos) que facilitan la limpieza de techos, paredes y suelos.

Las mopas tienen que ser específicas para sala limpia y se ha de cumplir uno de los dos requisitos siguientes:

- Escurrirse en un cubo adaptado para que no se mezclen la solución limpia y la utilizada. No se puede escurrir la solución ya utilizada sobre la que se va a empapar a continuación. Para ello hay cubos con dos compartimentos, uno de los cuales es para ubicar el producto desinfectante y el otro para el producto escurrido después de haber sido utilizado. Otra opción menos cómoda es el empleo de dos cubos distintos.
- Emplearse mopas impregnadas con cantidad suficiente de producto para limpiar una determinada superficie y que a continuación no se escurren, sino que se desechan. Estas mopas son particularmente interesantes cuando la sala limpia y las antecámaras son pequeñas.

Si las herramientas de limpieza (cubos, mopas, paños, etcétera) se reutilizan, se deben mantener mediante un concienzudo aclarado y desinfección periódicos – que puede incluir la esterilización por calor– y mediante su almacenamiento en un ambiente limpio, por ejemplo, la antecámara si la hay, entre uso y uso.



En cuanto a la metodología de limpieza en la sala limpia, hay que respetar las siguientes prácticas:

- Conviene que no haya más de una persona a la vez limpiando.
- Quien limpie, debe vestir como si elaborara.
- La basura se recoge en bolsas de plástico adecuadas (que no desprendan partículas) y sacadas con la mínima agitación.
- No se debe barrer, para no levantar polvo.
- Las tareas de limpieza incluyen el lavado de: el techo, las paredes (incluidas las puertas) y los suelos, en ese orden, de la sala limpia y de las antesalas (también en ese orden) si las hay.
- Las superficies, sean o no de trabajo, incluyendo todas las superficies externas e internas del mobiliario, de las estanterías y de los equipos que haya en dicha sala o antesalas.
- Las esclusas para la entrada y salida de material, si las hay.
- Las superficies de la campana de flujo laminar internas (superficie de trabajo, laterales y techo) y externas.
- Las lamas de los módulos de flujo laminar, en el caso de haberlos.
- El orden de limpieza siempre primero de arriba abajo, y luego de dentro a fuera. Es decir, los techos se limpian en primer lugar, las paredes en segundo lugar (unidireccionalmente desde arriba hacia abajo), las superficies en tercer lugar y los suelos en cuarto y último lugar. Y si hay antesalas, después de la sala.
- La limpieza debe ser unidireccional. Tanto en los techos y suelos como en las superficies de la sala, si por alguna causa hubiera una zona más sucia, siempre se debe arrastrar de lo más limpio a lo más sucio. En paredes y puertas, desde arriba hacia abajo.
- La limpieza se realiza con una sustancia desinfectante adecuada. Si se considera apropiado, puede ser posterior a una limpieza con agua jabonosa.
- Antes de aclarar el desinfectante, se debe dejar un rato para que actúe. También se puede trabajar con toallitas ya impregnadas.

Los productos limpiadores/desinfectantes utilizados no deben deteriorar las zonas sobre las que se aplican. Por eso es frecuente que no se utilice uno solo, sino uno de tipo alcohólico (como etanol de 70° o isopropanol de 70°) y otro no alcohólico (como guanidinas, sales de amonio cuaternario o hipoclorito sódico) para aplicar en aquellas superficies que son deterioradas por los vehículos alcohólicos. En el caso de que el desinfectante haya de diluirse, se empleará agua al menos purificada. Es frecuente y recomendable que no se use siempre el mismo desinfectante, sino que de una limpieza a la siguiente se alternen dos o tres tipos de desinfectantes diferentes, empleando uno en cada limpieza, para ampliar el espectro de acción.



Si se quiere dar un paso más en la calidad de la limpieza, se pueden emplear productos desinfectantes esterilizados y con capacidad esporicida. En este caso, el empleo de un producto ya comercializado suele resultar más cómodo que esterilizarlo en la farmacia. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publica una relación de productos desinfectantes de ambientes y superficies utilizados en los ámbitos clínicos o quirúrgicos que puede servir de referencia para su elección:

https://www.aemps.gob.es/cosmeticosHigiene/cosmeticos/docs/relacion_desinfectantes.pdf

Cuando se trabaje con derivados sanguíneos, conviene emplear un agente de limpieza específico frente a virus en la limpieza de la zona de trabajo.

Respecto a la periodicidad con la que realizar la limpieza de la sala y antesala/s, las disposiciones vigentes no la establecen. La bibliografía disponible suele aconsejar que sea al menos semanal. La Farmacopea USP recomienda una limpieza diaria del suelo y una limpieza semanal de las demás superficies y estanterías, a excepción de una limpieza mensual de las estanterías de las antesalas. Y sobre todo, inmediatamente después de cada uso.

La limpieza se puede complementar con procesos de vaporización de agentes desinfectantes, como peróxido de hidrógeno.

Las tareas de limpieza no se deben realizar al mismo tiempo que se estén elaborando medicamentos.

Es decir, que al igual que la elaboración del medicamento, la limpieza de la sala requiere de una planificación que conviene que esté descrita en el Procedimiento Normalizado correspondiente.