

## 1. OBJETIVOS

- Establecer las bases para la clasificación según un análisis de riesgo de los incumplimientos en Buenas Prácticas de Elaboración (BPE), detectadas durante una inspección a un establecimiento que realice actividades y/o procesos relacionados con las preparaciones magistrales; adecuación y ajuste de concentraciones de dosis de medicamentos oncológicos y demás medicamentos para cumplir con las dosis prescritas; y el reempaque y/o reenvase de medicamentos dentro del Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitaria, para pacientes hospitalizados y/o ambulatorios en casos especiales.
- Asegurar la uniformidad de criterio y proporcionar transparencia en el modo de clasificar las deficiencias para los inspectores del Invima al momento de evaluar la actividad.

## 2. ALCANCE

Aplica a los establecimientos que realicen actividades y/o procesos relacionados con las preparaciones magistrales; adecuación y ajuste de concentraciones de dosis de medicamentos oncológicos y demás medicamentos para cumplir con las dosis prescritas; y el reempaque y/o reenvase de medicamentos dentro del Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitaria, para pacientes hospitalizados y/o ambulatorios en casos especiales.

## 3. INTRODUCCIÓN

Con el fin de mejorar el seguimiento de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos en los diferentes establecimientos que realicen actividades y/o procesos relacionados con las preparaciones magistrales; adecuación y ajuste de concentraciones de dosis de medicamentos oncológicos y demás medicamentos para cumplir con las dosis prescritas, se ha detectado la necesidad de aplicar metodologías basadas en la evaluación de riesgos para categorizar los hallazgos que puedan presentarse durante el desarrollo de las auditorías.

Durante la inspección realizada por la Agencia Sanitaria en los establecimientos que requieren de la certificación en Buenas Prácticas de Elaboración, generalmente, se detectan desviaciones que no dan cumplimiento a la Normatividad Sanitaria vigente o al Sistema de Calidad de la Organización; por tal razón, dichas “No Conformidades” son informadas y descritas en las respectivas Actas de Inspección.

En consecuencia, y a fin de facilitar la clasificación de las No Conformidades (NC) detectadas durante una auditoría, se identificó la necesidad de adoptar una guía que facilite tanto al inspector como al usuario, la clasificación de las no conformidades en críticas, mayores y menores, basados en los lineamientos para la clasificación de criticidad según análisis de riesgo.

Finalmente, es preciso aclarar que, esta guía contiene varios ejemplos relacionados con las posibles no conformidades que pueden ser detectadas durante un proceso de auditoría pero que no se limita, únicamente a éstas.

## 4. NORMATIVIDAD APLICABLE

A continuación, se describe la normatividad sanitaria vigente aplicable a los establecimientos que realicen actividades y/o procesos relacionados con las preparaciones magistrales; adecuación y ajuste de concentraciones de dosis de medicamentos oncológicos y demás medicamentos para cumplir con las dosis prescritas; y el reempaque y/o reenvase de medicamentos dentro del Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitaria, para pacientes hospitalizados y/o ambulatorios en casos especiales.

- **Decreto 677 de 1995 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia** “*Por la cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitarias de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia*”
- **Resolución 3183 de 1995 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia** “*Por la cual se adopta el manual de Buenas Prácticas de Manufactura*”.
- **Resolución 1403 de 2007 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia:** “*Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones*”.
- **Resolución 0444 de 2008 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia:** “*Por la cual se adopta el instrumento de verificación de cumplimiento de Buenas Prácticas de Elaboración de preparaciones magistrales y se dictan otras disposiciones*”.
- **Decreto 780 de 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia:** “*Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social*”
- **Decreto 335 de 2022 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia** “*Por el cual se establece el procedimiento para la obtención de los certificados de cumplimiento de las buenas prácticas de elaboración, laboratorio y manufactura ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA*”
- Farmacopeas oficiales en Colombia (USP, BP, EP, WHO)

## 5. SIGLAS/ACRÓNIMOS

- **BPE:** Buenas Prácticas de Elaboración.
- **CAPA:** (Sigla del inglés) Acciones Correctivas y/o Preventivas.
- **NC:** No Conformidad:   **C:** Crítica  
  **M:** Mayor  
  **m:** Menor

## 6. CLASIFICACIÓN DE DEFICIENCIAS

Los siguientes hallazgos no conforman una lista exhaustiva, sino sólo ejemplos de las más frecuentemente observadas. Las deficiencias que aparezcan en la lista están clasificadas en función del riesgo asociado al producto, establecimiento, proceso, uso previsto y al paciente. Adicionalmente, hacen referencia al numeral descrito en la Normatividad Sanitaria vigente, en este caso, Resolución 0444 de 2008.

### ▪ PERSONAL

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
4.1.1.	<p>El personal de preparación magistral no refleja el aprendizaje y capacitación en cuanto a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La limpieza aséptica de manos y desinfección de las superficies de preparación no estériles;</li> <li>▪ Postura de vestimenta;</li> <li>▪ Mantener la esterilidad de las preparaciones y/o adecuaciones de medicamentos estériles bajo cabinas de flujo laminar o de seguridad Biológica y su Manipulación en forma aséptica.</li> <li>▪ La identificación, pesada y cálculo de forma adecuada los componentes;</li> <li>▪ La esterilización de las preparaciones magistrales estériles de nivel de riesgo alto</li> </ul>	C
4.2.1	No hay independencia entre el personal responsable de la elaboración de las preparaciones magistrales y/o adecuaciones, con el responsable de su control de calidad y aprobación	M
4.3.3 4.3.7	<p>El personal encargado de la elaboración y/o adecuación de medicamentos estériles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No dispone de la capacitación y evaluación escritas de competencias sobre los principios teóricos y los conocimientos prácticos en las manipulaciones asépticas.</li> <li>• No disponen de pruebas de simulación de llenado de medios al menos una vez al año, en el caso de preparaciones magistrales de niveles de riesgo bajo y mediano, y semestralmente, en el caso de preparaciones de nivel de riesgo alto.</li> <li>• No se realizan pruebas de llenado de medios simulando las condiciones de elaboración de cada tipo de preparación estéril con los distintos equipos y utensilios (según aplique) de acuerdo con los requerimientos de cada área de elaboración (adecuación y ajuste de medicamentos oncológicos, preparación de nutriciones parenterales, adecuación y/o ajuste de medicamentos no oncológicos).</li> <li>• El personal de preparación magistral que no pasa las pruebas escritas o cuyos viales de prueba de llenado de medios produzcan una colonización microbiana profusa, no reciben de inmediato una nueva capacitación y no son sometidos a una nueva evaluación a cargo de personal experto en preparación magistral, para asegurarse de que hayan corregido todas sus deficiencias en materia de práctica aséptica. Antes de iniciar actividades de elaboración nuevamente.</li> <li>• No son investigadas las causas, ni implementadas acciones frente a resultados por fuera de especificación en monitoreos microbiológicos de ambientes, superficies, personal y ensayos de esterilidad de los materiales y/o componentes involucrados en la simulación de llenado de medios.</li> </ul>	M
4.1.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El suplente del Químico Farmacéutico de producción (encargado de la elaboración y/o adecuación de preparaciones estériles) no cuenta con ensayos de</li> </ul>	M

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
	desafío en pruebas de llenado de medios (incluyendo aquellos que son periódicos).	
4.1.1 4.2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los procesos de elaboración, transformación, preparaciones, mezclas, adecuación y ajuste de concentraciones de dosis y reenvase de medicamentos estériles y/o elaboración de preparaciones no estériles (distinto al uso tópico) no son ejecutadas por un profesional Químico Farmacéutico.</li> <li>Los procesos de control de calidad reempaque, reenvase, preparaciones magistrales, adecuación y ajuste de concentraciones de dosis de medicamentos oncológicos y medicamentos estériles y no estériles, preparación de nutriciones parenterales, no son controlados y supervisados por un profesional Químico Farmacéutico.</li> </ul>	M
4.3.3 4.3.7	<p>El personal encargado de la elaboración y/o adecuación de medicamentos no estériles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No son evaluados por lo menos una vez al año en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Elaboración. C</li> <li>El personal que elabora preparaciones magistrales de fármacos peligrosos no está totalmente capacitado en almacenamiento, manipulación y desecho de estos fármacos. Esta capacitación no es impartida antes de preparar o manipular fármacos peligrosos.</li> <li>El responsable de la preparación no realiza una demostración de los procedimientos y no fue observado y guiado durante todo el proceso de capacitación.</li> </ul>	M
4.3.8	<ul style="list-style-type: none"> <li>No existen programas de capacitación, ni medidas que protejan al personal y a los ambientes de preparación magistral de la contaminación por fármacos altamente sensibilizantes, citotóxicos, hormonas de tipo sexual y quimiotóxicos, entre otros.</li> </ul>	M

▪ **SANEAMIENTO, HIGIENE Y SALUD OCUPACIONAL**

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
5.2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>No disponen de implementos y/o utensilios de limpieza independientes y dedicados para las áreas donde se manipulan medicamentos citotóxicos.</li> </ul>	M
5.2.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>¿Los implementos de limpieza se identifican plenamente, según el área donde se utilizan?</li> </ul>	C
5.2.11	<ul style="list-style-type: none"> <li>No cuentan con soportes que sustenten vigencias de uso establecidas para sanitizantes preparados</li> </ul>	m

▪ **ALMACENAMIENTO**

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
6.3.1 6.3.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>No existen medidas orientadas al almacenamiento adecuado de medicamentos con alto riesgo de confusión (LASA) durante la dispensación y administración por su similitud en apariencia física, nombres que suenan parecidos o se escriben de forma similar.</li> </ul>	M
6.3.11	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los sistemas de control de inventarios y recepción técnica de materiales, insumos y producto son efectuados por medio de sistemas computarizados (software, hojas de cálculo) no cuentan con restricciones de acceso, protección de datos y trazabilidad de las modificaciones efectuadas.</li> </ul>	M

▪ **DOTACIÓN**

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
7.1.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>No disponen de uniformes adecuados, por ejemplo, camisas u overoles de manga larga para ingreso a áreas clasificadas.</li> </ul>	M
	<ul style="list-style-type: none"> <li>El personal no dispone de los elementos de protección personal necesarios (máscaras, guantes, uniforme, entre otros) cuando manipula fármacos</li> </ul>	M

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
7.1.7	altamente sensibilizantes, citotóxicos, hormonas de tipo sexual y quimiotóxicos, entre otros.	
7.2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los equipos utilizados para la preparación y/o adecuación de medicamentos estériles (incluyendo las cabinas de flujo laminar y de seguridad biológica, incubadoras y en los casos que aplique los equipos requeridos para la esterilización de preparaciones magistrales estériles de alto riesgo como autoclaves, hornos de despirogenización, entre otros) y no estériles, no disponen de sus respectivas calificaciones o con la totalidad de las pruebas requeridas para la calificación de instalación, operación y desempeño (IQ, OQ y PQ).</li> </ul>	C
7.2.10 6.3.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los equipos de cadena de frío no cuentan con calificación (IQ, OQ, PQ), o con la totalidad de las pruebas requeridas para cada calificación.</li> </ul>	C

▪ **REEMPAQUE Y REENVASE DE MEDICAMENTOS – SISTEMA DE DISTRIBUCION DEMEDICAMENTOS EN DOSIS UNITARIA.**

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
16.1.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para el proceso de reenvase de medicamentos no estériles no disponen de un área independiente del área utilizada para el proceso de reempaque.</li> </ul>	C
16.1.2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>No está clasificada, ni es monitoreada a nivel microbiológico la calidad del aire en el área de reenvase de medicamentos no estériles.</li> </ul>	C
16.1.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>No disponen de la trazabilidad del proceso de reenvase/reempaque, que incluya entre otros: despeje de línea, lote del medicamento, cantidad a reenvasar y/o reempacar, conciliación de materiales (medicamentos y etiquetas, por ejemplo), registros de control de calidad, entre otros.</li> </ul>	C
16.1.8	<ul style="list-style-type: none"> <li>No disponen de datos de estabilidad del producto farmacéutico en el envase donde es reenvasado.</li> <li>La fecha límite de uso FLU no corresponde a un año después de su reenvase y/o al tiempo que reste hasta la fecha de caducidad, sea cual sea el primero.</li> </ul>	C

▪ **ELABORACION DE PREPARACIONES MAGISTRALES**

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
17.1.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>No cuentan con áreas independientes para la elaboración de preparación de magistrales estériles y no estériles.</li> </ul>	C
17.1.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>No está clasificada, ni es monitoreada a nivel microbiológico la calidad del aire en estas áreas.</li> </ul>	
17.3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>No disponen de los registros maestros de formulación para cada preparación magistral que incluyan: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nombre oficial o asignado.</li> <li>Contenido y forma farmacéutica de la preparación.</li> <li>Cálculos requeridos para determinar y verificar cantidades de componentes y dosis de ingredientes farmacéuticos activos.</li> <li>descripción de todos los ingredientes y sus cantidades.</li> <li>Información sobre compatibilidad y estabilidad, incluyendo referencias cuando estén disponibles.</li> <li>Equipo necesario para elaborar la preparación, cuando corresponda.</li> <li>Instrucciones de elaboración que deberán incluir: orden de mezclado, temperaturas de mezclado u otros controles ambientales, duración del mezclado, otros factores pertinentes a la preparación a medida que se elabora.</li> <li>Información de etiquetado de la muestra.</li> <li>FLU (Fecha Límite de Uso) asignada.</li> <li>Condiciones de almacenamiento.</li> <li>Envase usado para la dispensación</li> </ul> </li> </ul>	C

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Requisitos de envasado y almacenamiento.</li> <li>○ Descripción de la preparación final</li> <li>○ Procedimientos de control de calidad y resultados esperados.</li> </ul>	
17.3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No disponen de los registros de elaboración para cada preparación magistral que incluyan:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ El nombre oficial o asignado, contenido y dosis de la preparación.</li> <li>○ Referencia al Registro Maestro de Formulación para la preparación.</li> <li>○ Nombres y cantidades de todos los componentes.</li> <li>○ Trazabilidad de los números de lote y fechas de vencimiento de los materiales de partida, incluyendo materiales de envase.</li> <li>○ Los cálculos, pesos y medidas, el orden de mezclado y las técnicas de preparación magistral, que se evidencie que se realizaron con exactitud y que los equipos usados fueron adecuados.</li> <li>○ Cantidad total preparada</li> <li>○ Nombre de la persona que elaboró la preparación, nombre de la persona que llevó a cabo los procedimientos de control de calidad y nombre del responsable que aprobó la preparación.</li> <li>○ Fecha de preparación.</li> <li>○ Número de control (Número de lote, Orden de Producción).</li> <li>○ FLU (Fecha Límite de Uso) asignada.</li> <li>○ Testigo de etiqueta</li> <li>○ Descripción de la preparación final.</li> <li>○ Resultados de los procedimientos de control de calidad (p. ej., intervalo de peso de las cápsulas llenadas, pH de líquidos acuosos).</li> <li>○ Registro de cualquier desviación de calidad.</li> </ul> </li> </ul>	C
17.3.2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No tienen definidos los criterios para definir las fechas límites de uso FLU de las preparaciones magistrales no estériles, basados en estudios de estabilidad o en lo establecido en las farmacopeas oficiales vigentes, por ejemplo:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Para Formulaciones No Acuosa—La FLU no deberá ser mayor al tiempo restante hasta la fecha de caducidad más cercana de cualquier ingrediente activo farmacéutico o 6 meses, lo que ocurra primero.</li> <li>○ Para Formulaciones Orales que Contienen Agua—La FLU no deberá ser mayor de 14 días cuando se almacenan a temperaturas frías controladas.</li> <li>○ Para Formulaciones Líquidas o Semisólidas que Contienen Agua, de aplicación Tópica/Dérmica o sobre Mucosas—La FLU no deberá ser mayor de 30 días.</li> </ul> </li> </ul>	M
17.3.2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No tienen definidos los criterios para establecer las fechas límites de uso de las preparaciones magistrales estériles (PME), basados en estudios de estabilidad o en lo establecido en las farmacopeas oficiales vigentes, por ejemplo:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Riesgo Alto:</b> Si las preparaciones esterilizadas de nivel de riesgo alto no han pasado una prueba de esterilidad, los períodos de almacenamiento no pueden superar los siguientes tiempos:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antes de su administración, las PME deben almacenarse de forma apropiada y Almacenarse durante no más de 24 horas a temperatura ambiente controlada.</li> <li>▪ Durante no más de 3 días en condiciones de refrigeración (2°C a 8°C)</li> <li>▪ Durante 45 días en estado sólido de congelación entre -25°C y -10°C.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	M



NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
17.3.2.7 y 17.3.1.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Las PME de nivel de riesgo alto sometidas a esterilización terminal no son prefiltradas, a través de un filtro con un tamaño de poro nominal de no más de 1,2 µm, antes o durante el llenado de los envases finales, con el fin de retirar las partículas.</li> <li>▪ La esterilización por filtración de las PME de nivel de riesgo alto no es realizada con un filtro estéril de tamaño de poro nominal de 0,2 µm o 0,22 µm, en un entorno con calidad de aire ISO Clase 5 o superior.</li> </ul>	M
17.3.2.7 y 17.3.1.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>PME esterilizadas por filtración:</b> No disponen del procedimiento, registros de elaboración (paquete técnico), y resultados de análisis de la prueba de llenado de medios para PME (riesgo alto) realizada en condiciones que simulen las situaciones más difíciles o extremas que se encuentran durante la elaboración de preparaciones magistrales de nivel de riesgo alto y no garantizan que se simule lo descrito en las farmacopeas oficiales vigentes (por ejemplo, capítulo &lt;797&gt; de la USP).</li> </ul>	M
17.3.2.7 y 17.3.1.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No aseguran que el método de esterilización esterilice y mantenga el contenido, pureza, calidad e integridad en el envase de las PME y no se verifica el proceso de esterilización.</li> </ul>	M
17.3.2.7 y 17.3.1.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No se determina a partir de fuentes de referencia apropiadas, si el filtro de membrana estéril usado para esterilizar las soluciones de PME, durante su preparación, es química y físicamente compatible con la PME.</li> <li>▪ No garantizan que los filtros sean química y físicamente estables en las condiciones de presión y temperatura que se utilizarán, que tengan capacidad suficiente para filtrar los volúmenes requeridos y que logren la esterilidad y mantengan la calidad farmacéutica previa a la filtración, incluida la concentración de ingredientes de la PME específica. ¿los soportes aceptables como serían Experimentales o de literatura?</li> <li>▪ En el caso de PME de las que se conoce que contienen una cantidad excesiva de partículas, no se usa un prefiltro de membrana con un tamaño nominal de poro mayor, antes del filtro de esterilización, para eliminar las partículas contaminantes grandes y aumentar al máximo la eficacia del filtro de esterilización.</li> <li>▪ Las unidades de filtración usadas para esterilizar las PME no son sometidas a las pruebas de integridad recomendadas por el fabricante, como la prueba de punto de burbuja.</li> </ul>	M
17.3.2.7 y 17.3.1.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>PME esterilizadas por vapor:</b> No disponen de la descripción de las condiciones (temperatura, tiempo y presión) y duración de la esterilización por vapor para cada PME no está documentada.</li> <li>▪ No disponen de los protocolos e informes que demuestren la eficacia de la esterilización con vapor utilizando indicadores biológicos apropiados (por ejemplo: <i>Bacillus stearothermophilus</i>) y otros métodos de verificación, como los dispositivos sensores de temperatura.</li> </ul>	M
17.3.2.7 y 17.3.1.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>PME esterilizadas por calor seco:</b> El equipo utilizado para la despirogenización de materiales no dispone de un sistema para controlar la temperatura y el tiempo de exposición.</li> <li>▪ No están descritas las condiciones y duración de la esterilización por calor seco para cada PME.</li> <li>▪ No se verifica la eficacia de la esterilización por calor seco utilizando indicadores biológicos apropiados, por ejemplo: <i>Bacillus subtilis</i> y otros métodos de verificación, como los dispositivos sensores de temperatura.</li> </ul>	M
17.3.2.7 y 17.3.1.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Materiales de envase esterilizados por calor seco:</b> El equipo utilizado para la despirogenización de materiales no dispone de un sistema para controlar la temperatura y el tiempo de exposición.</li> </ul>	M

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No están descritas las condiciones y duración de la esterilización por calor seco para cada tipo de material.</li> <li>▪ No verifican la eficacia del ciclo de despirogenización por calor seco usando viales para desafío de endotoxinas (VDE), para verificar que el ciclo es capaz de conseguir una reducción de 3 log en endotoxinas.</li> </ul>	
17.3.2.7 17.3.1.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No incluyen los análisis y sus resultados durante el proceso de preparación magistral, ni de la preparación terminada, según se describe en los capítulos generales de las farmacopeas de referencia (por ejemplo, capítulos (795) and (797) de la USP).</li> <li>▪ No tienen definido para los análisis de control de calidad: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Etapa del proceso en la que deben ser ejecutados</li> <li>○ Qué análisis se debe ejecutar.</li> <li>○ Los métodos y equipos adecuados que se deben usar.</li> <li>○ Cómo se deben interpretar los resultados.</li> <li>○ Los límites de la prueba.</li> <li>○ Las acciones específicas requeridas cuando una preparación no cumple con las especificaciones.</li> </ul> </li> <li>▪ No tienen definido realizar la prueba de esterilidad y de endotoxinas bacterianas a las preparaciones magistrales estériles.</li> </ul>	M
17.3.5 y 17.3.1.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Las materias primas usadas en la formulación no tienen la identidad, calidad y pureza esperadas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Las materias primas no son de grado adecuado (Por ejemplo: farmacéutico y/o alimenticio)</li> <li>○ Las materias primas farmacopeicas no se ajustan a cumplimiento de pruebas y especificaciones según la farmacopea tomada como referencia.</li> <li>○ En caso de usarse materias primas no farmacopeicas, éstas no son analizadas y por tanto no demuestran el cumplimiento de los parámetros de calidad requerido acorde a la forma farmacéutica destino.</li> </ul> </li> </ul>	C

▪ **NUTRICIONES Y AJUSTE DE CONCENTRACIONES DE DOSIS DE MEDICAMENTOS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL.**

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
18.1.7.1.1 18.1.7.2 18.1.7.2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No es controlada, ni monitoreada a nivel microbiológico la calidad del aire y superficies en áreas clasificadas, para reducir al mínimo la contaminación microbiana, conforme a lo descrito en las farmacopeas oficiales vigentes (por ejemplo, capítulo &lt;797&gt; de la USP).</li> </ul>	C
18.2.1 18.2.1.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No disponen de la calificación de instalación, operación y desempeño de dispositivos automatizados para las nutriciones parenterales (DAP). (En el caso que éstos sean usados).</li> </ul>	C
18.2.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No disponen del procedimiento, registros de elaboración (paquete técnico), y resultados de análisis para la prueba de llenado de medios para nutriciones parenterales (preparaciones de riesgo medio) y para adecuación de medicamentos estériles (riesgo bajo), que simulen lo descrito en las farmacopeas oficiales vigentes (por ejemplo, capítulo &lt;797&gt; de la USP).</li> <li>▪ No hay soportes, ni trazabilidad de los resultados de monitoreo microbiológico de ambientes, superficies y personal, pruebas de promoción de crecimiento de medios de cultivo, registros de incubación, registros de esterilidad de los materiales y/o componentes involucrados en la simulación de la prueba de llenado de medios, y resultados de incubación durante 14 días.</li> </ul>	M

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
18.2.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No tienen definido para los análisis de control de calidad:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Etapa del proceso en la que deben ser ejecutados</li> <li>○ Qué análisis se debe ejecutar.</li> <li>○ Los métodos y equipos adecuados que se deben usar.</li> <li>○ Cómo se deben interpretar los resultados.</li> <li>○ Los límites de la prueba.</li> <li>○ Las acciones específicas requeridas cuando una preparación no cumple con las especificaciones.</li> <li>○ No tienen definido realizar la prueba de esterilidad.</li> </ul> </li> </ul>	C
18.2.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No tienen definidos los criterios para establecer las fechas límites de las nutriciones parenterales y de las mezclas, adecuaciones y ajustes de concentraciones de medicamentos estériles, basados en estudios de estabilidad, en literatura internacionalmente reconocida o en lo establecido en las farmacopeas oficiales vigentes, por ejemplo:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>PME de Nivel de Riesgo Bajo:</b> No más de 48 horas a temperatura ambiente controlada, 14 días en condiciones de refrigeración (2°C a 8°C) y 45 días en estado congelado sólido entre -25°C y -10°C o más frío.</li> <li>○ <b>PME de Nivel de Riesgo Medio:</b> No más de 30 horas a temperatura ambiente controlada, 9 días en condiciones de refrigeración (2°C a 8°C) y 45 días en estado congelado sólido entre -25°C y -10°C o más frío.</li> </ul> </li> </ul>	C
18.2.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La FLU después de abrir o perforar los viales (p. ej., con aguja) para las respectivas adecuaciones de medicamentos estériles es mayor a 28 días.</li> </ul>	C

▪ **ADECUACION DE MEZCLAS Y/O AJUSTE DE CONCENTRACIONES DE DOSIS DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS.**

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
19.1.7.2 19.1.7.2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No es controlada, ni monitoreada a nivel microbiológico la calidad del aire y superficies en áreas clasificadas, para reducir al mínimo la contaminación microbiana, conforme a lo descrito en las farmacopeas oficiales vigentes (por ejemplo, capítulo &lt;797&gt; de la USP).</li> </ul>	C
19.2.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No disponen del procedimiento, registros de elaboración (paquete técnico), y resultados de análisis para la prueba de llenado de medios para la adecuación de medicamentos estériles oncológicos, que simulen lo descrito en las farmacopeas oficiales vigentes (por ejemplo, capítulo &lt;797&gt; de la USP).</li> <li>▪ No hay soportes, ni trazabilidad de los resultados de monitoreo microbiológico de ambientes, superficies y personal, pruebas de promoción de crecimiento de medios de cultivo, registros de incubación, registros de esterilidad de los materiales y/o componentes involucrados en la simulación, y resultados de incubación durante 14 días.</li> </ul>	M
19.2.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No tienen definido para los análisis de control de calidad:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Etapa del proceso en la que deben ser ejecutados</li> <li>○ Qué análisis se debe ejecutar.</li> <li>○ Los métodos y equipos adecuados que se deben usar.</li> <li>○ Cómo se deben interpretar los resultados.</li> <li>○ Los límites de la prueba.</li> <li>○ Las acciones específicas requeridas cuando una preparación no cumple con las especificaciones.</li> <li>○ No tienen definido realizar la prueba de esterilidad.</li> </ul> </li> </ul>	C
19.2.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No tienen definidos los criterios para establecer las fechas límites uso de las mezclas, adecuaciones y ajustes de concentraciones de medicamentos oncológicos estériles, basados en estudios de</li> </ul>	C



NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
	<p>estabilidad, en literatura internacionalmente reconocida o en lo establecido en las farmacopeas oficiales vigentes, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>PME de Nivel de Riesgo Bajo:</b> No más de 48 horas a temperatura ambiente controlada, 14 días en condiciones de refrigeración (2°C a 8°C) y 45 días en estado congelado sólido entre -25°C y -10°C o más frío.</li> <li>○ <b>PME de Nivel de Riesgo Medio:</b> No más de 30 horas a temperatura ambiente controlada, 9 días en condiciones de refrigeración (2°C a 8°C) y 45 días en estado congelado sólido entre -25°C y -10°C o más frío.</li> </ul>	
19.2.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La FLU después de abrir o perforar los viales (p. ej., con aguja) para las respectivas adecuaciones de medicamentos estériles es mayor a 28 días.</li> </ul>	C

• **DISTRIBUCION, EMBALAJE Y TRANSPORTE**

NUMERAL	NO CONFORMIDAD	CRITICIDAD
20.2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No disponen del procedimiento, registros, resultados e informe de la validación de la cadena de frío que incluya los diferentes tipos de contenedores, configuración del embalaje, recorridos desafiados (distancias y tiempos evaluados), tiempos de almacenamiento, entre otros, en condiciones de refrigeración hasta su administración al paciente.</li> </ul>	C
20.3.3		
20.3.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No se verifican, ni registran las condiciones de temperatura de los medicamentos que requieren condiciones de cadena de frío durante su recepción.</li> </ul>	M

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Grupo Técnico de Medicamentos Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos	Guillermo José Pérez Blanco Director de Medicamentos y Productos Biológicos	Guillermo José Pérez Blanco Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Fecha de elaboración: 30/06/2022	Fecha de revisión: 30/06/2022	Fecha de aprobación: 30/06/2022