

Estructura y
equipamiento de una
sala para elaboración
de estériles.
Controles
microbiológicos.

RETOS
REDES
RESULTADOS

Dr José M^a Alonso Herreros
Grupo de Farmacotecnia
20 de octubre 2017

 CONGRESO
NACIONAL
MADRID
18-21 OCTUBRE 2017

 sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

¿POR Y PARA QUÉ?

**Comprobar que se están haciendo bien
“las cosas”**

**Validar preparaciones estériles a las
que no se le pueden hacer controles de
esterilidad**

Farmacia “Defensiva”



La presente Guía es la primera versión elaborada en España para dotar a los servicios farmacéuticos hospitalarios **de un conjunto de directrices de obligada observación** a la hora de manipular y fraccionar medicamentos fabricados industrialmente para que sean utilizados por los **pacientes** atendidos en el entorno hospitalario o a los que se dispense medicación en los

medicamentos fabricados industrialmente para ser dispensados a pacientes de hospital. **La Guía no posee carácter obligatorio** pues, si así lo hubiese decidido el legislador, se habría recogido en el texto legal en la forma apropiada. Dada la velocidad en el cambio del

SE ES INOCENTE SALVO QUE SE
DEMUESTRE LO CONTRARIO.....

¡¡¡SALVO EN SANIDAD!!!

(y algún otro campo que ahora no nos interesa)





La carga de la prueba es la obligación procesal del deber de demostrar un hecho.

Casos excepcionales en los que
se invierte la carga de la prueba:

Los supuestos de daño desproporcionado al paciente.

Drugs

[Home](#) > [Drugs](#) > [Drug Safety and Availability](#)

[Drug Safety and Availability](#)

[Drug Alerts and Statements](#)

Preguntas y respuestas sobre el brote de meningitis fúngica

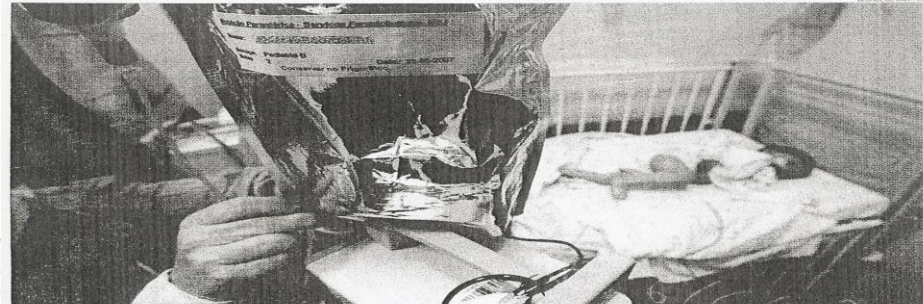


PORTO

pagina 3

Bactéria rara infecta oito crianças no S. João

- ▶ Menores com idades até sete anos vítimas de infecção detectada nas bolsas que os alimentam
- ▶ Bebê com 20 meses faleceu no hospital, mas não há certeza sobre ligação do óbito ao micróbio



ORIGINAL ARTICLE

N Engl J Med 2013;369:1598-609.

DOI: 10.1056/NEJMoa1213978

Fungal Infections Associated with Contaminated Methylprednisolone Injections

Analysis of data from a large, multistate outbreak of fungal infections showed substantial morbidity and mortality. The infections were associated with injection of a contaminated glucocorticoid medication from a single compounding pharmacy. Rapid public health actions included prompt recall of the implicated product, notification of exposed persons, and early outreach to clinicians.

RESULTS

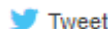
By October 19, 2012, more than 99% of 13,534 potentially exposed persons had been contacted. As of July 1, 2013, there were 749 reported cases of infection in 20 states, with 61 deaths (8%). Laboratory evidence of *Exserohilum rostratum* was present in specimens from 153 case patients (20%). Additional data were available for 728 case na-



Head of fungal meningitis outbreak pharmacy sentenced to 9 years in prison

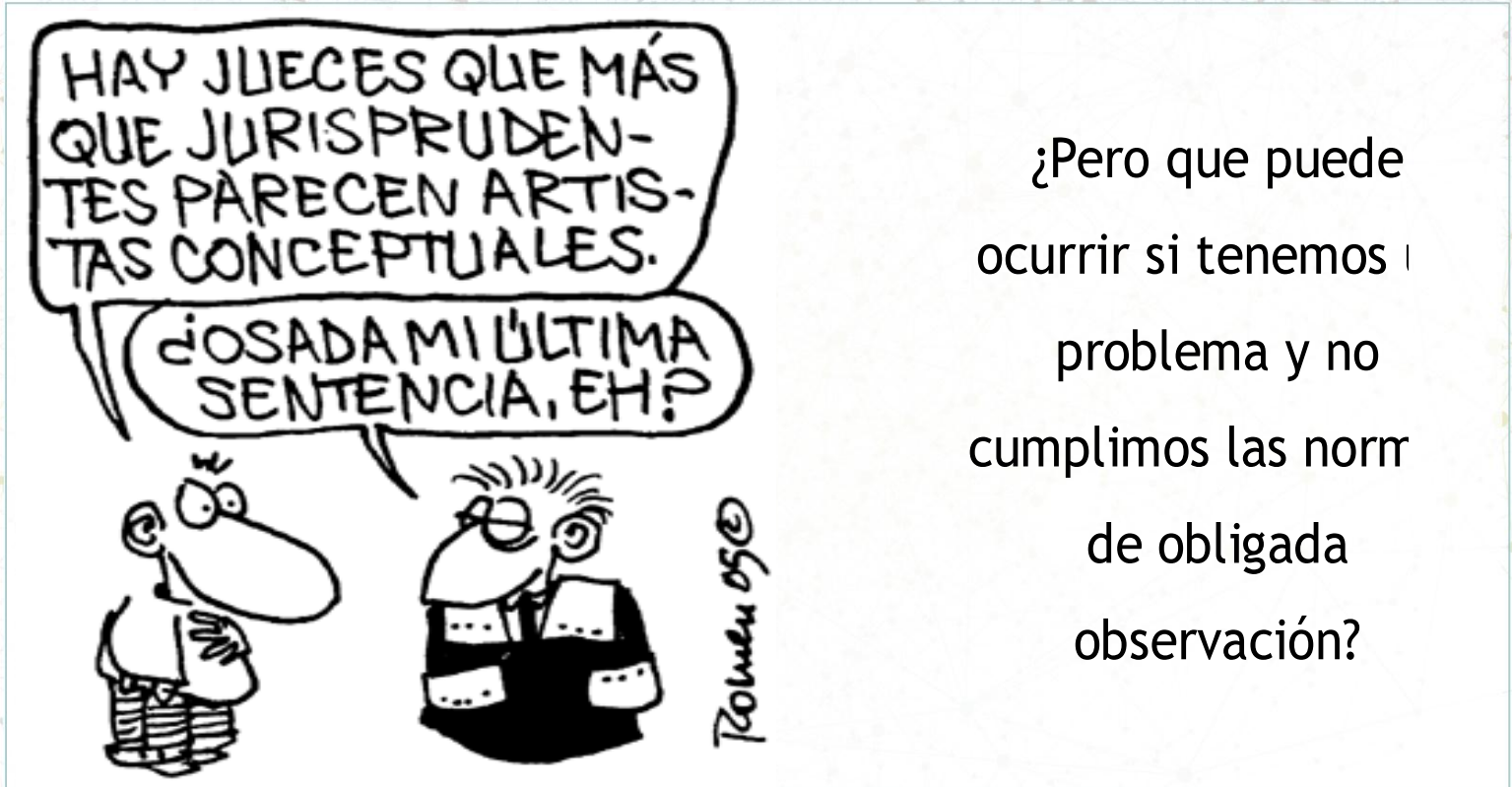
Filed Under: [Fungal Infection](#); [Meningitis](#)

Lisa Schnirring | News Editor | CIDRAP News | Jun 27, 2017



A US district court judge yesterday sentenced Barry Cadden, owner and head pharmacist of a Massachusetts compounding pharmacy implicated in a 2012 fungal meningitis outbreak linked to contaminated corticosteroid shots, to 9 years in prison.





¿Pero que puede ocurrir si tenemos un problema y no cumplimos las normas de obligada observación?

3. Principios generales.

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

¿Delegación ascendente?

Grados mínimos recomendados.

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

15. El entorno que rodea los aisladores debe cumplir los requisitos de grado D. El entorno que rodea las cabinas debe ser grado B; no obstante, éste puede ser grado C siempre que los materiales de partida (medicamentos/materias primas estériles) y demás componentes (sueros, bolsas estériles de llenado) que se manipulen sean estériles.

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

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

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

IPC PORTABLE PHARMACEUTICAL ISOLATOR



Type 'D' Transfer Hatch



Stainless steel work surface, radiused corners



PHARMACY ISOLATORS



IPC
Pharmaceutical
Isolator
Type 'D'



Applications include aseptic dispensing of cytotoxics

Año: 1983



MINISTERIO
DE TRABAJO
Y ASUNTOS SOCIALES
ESPAÑA



INSTITUTO NACIONAL
DE SEGURIDAD E HIGIENE
EN EL TRABAJO

NTP 135: Seguridad en el laboratorio. "Cuestionario de Seguridad"



Laboratory Safety. Lab. Safety Questionnaire
Sécurité au Laboratoire. Questionnaire de sécurité

¿Es su laboratorio un lugar de trabajo seguro?

Seguridad del Laboratorio y Almacén de Productos

	SI	NO	N.A.
1. Todos los accidentes, incluso los más insignificantes, se registran y se investigan de forma rutinaria.			
2. Se dispone de una alarma para evacuar cada laboratorio, que se ensaya frecuentemente, siendo el control de la misma fácilmente accesible.			
3. Se dispone de un sistema general de alarma para todo el edificio y de un servicio de emergencia y de seguridad contra intrusos y robos.			
4. No se utilizan neveras de tipo doméstico para almacenar productos químicos, salvo que se hayan hecho modificaciones situando los controles eléctricos en el exterior del mueble, incluyendo los de las luces y del receptáculo de la manija y utilizando imanes para el cierre de las puertas.			
5. Las neveras no se emplean nunca para guardar alimentos.			
6. El laboratorio tiene, al menos, dos salidas.			
7. Los fregaderos tienen esterillas de caucho o plástico incluso en el desagüe y limpiados de sus esteras y jabón.			

Frecuencias recomendadas para la monitorización física.

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

* generalmente una vez al día.

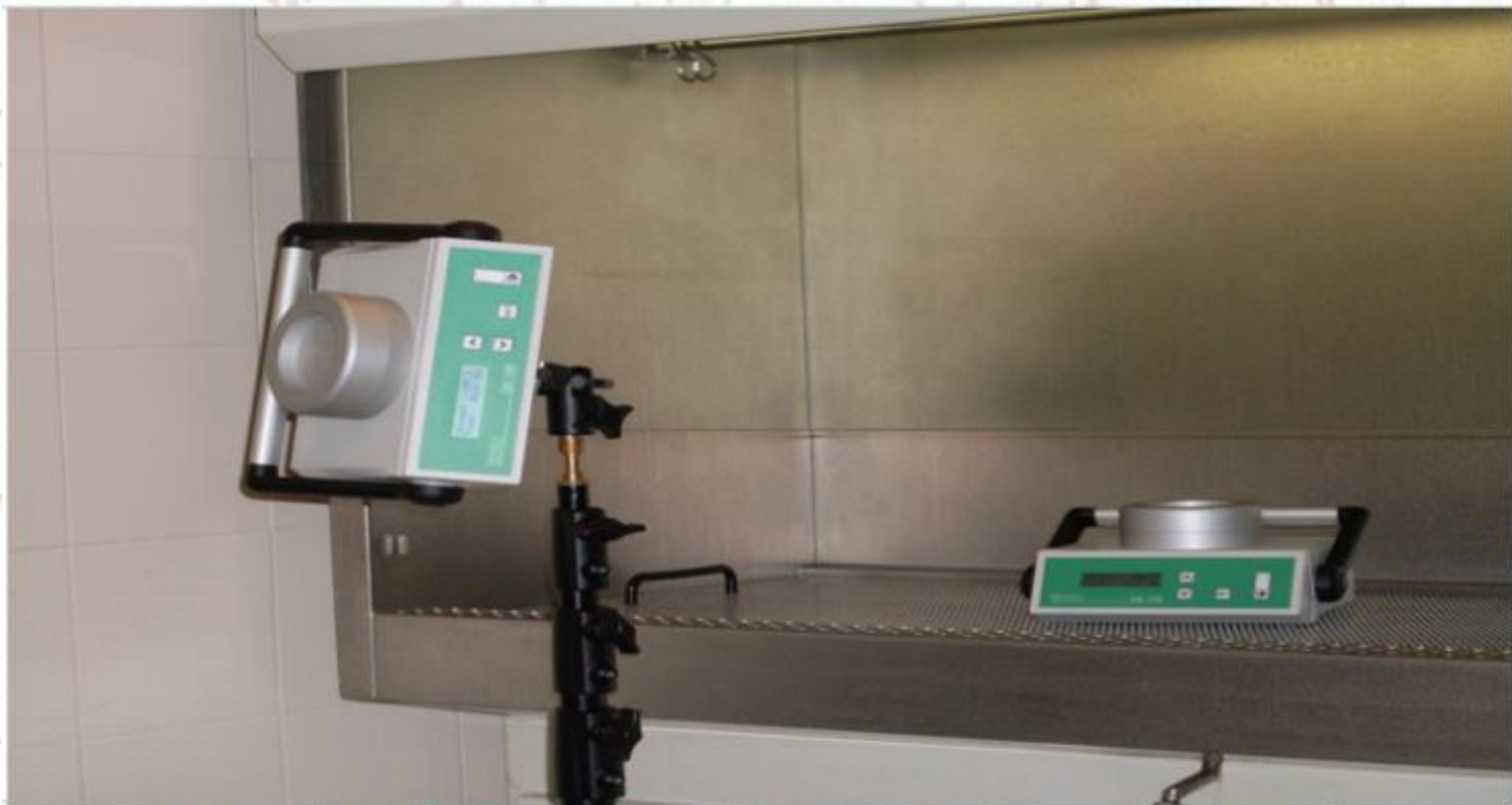
**MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD**

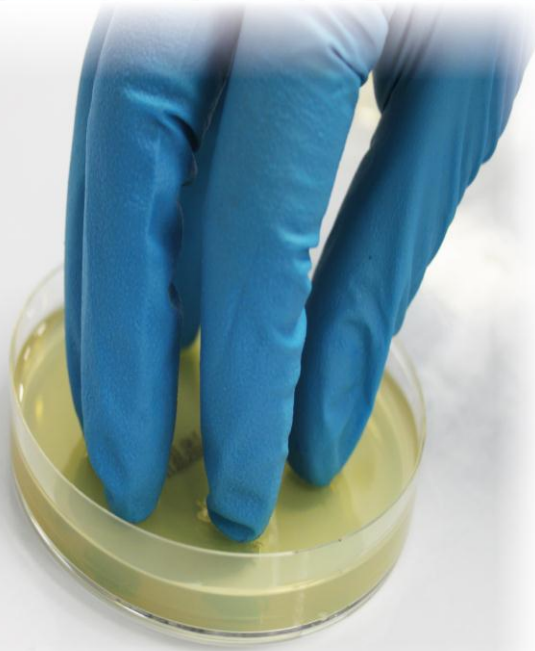
**DIRECCION GENERAL DE CARTERA
BÁSICA DE SERVICIOS DEL SNS Y
FARMACIA**

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

Frecuencias recomendadas para la monitorización microbiológica.

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







Límites recomendados para la monitorización microbiológica

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

(a) Valores medios

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



Anexo 2. Recomendaciones específicas para preparaciones estériles.

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

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


¿Qué es lo que no dice la GBPP?

- *La colaboración con los servicio de microbiología o preventiva*
- *Cómo analizar las tendencias*
- *Qué hacer – en concreto – si hay una contaminación*

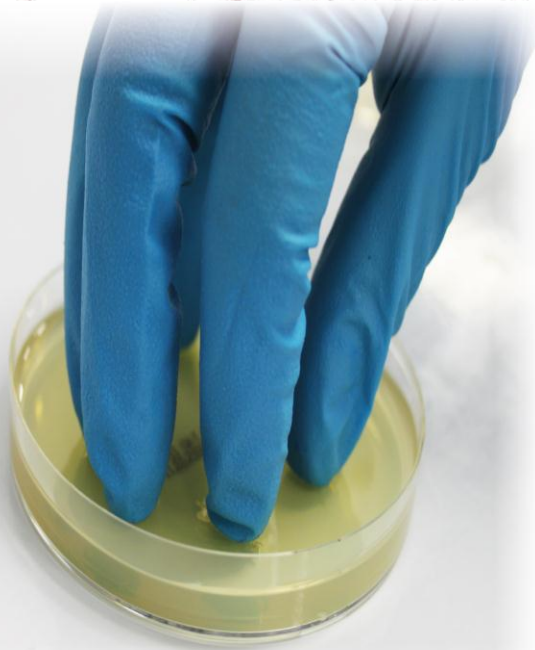


Pharmaceutical Microbiology Manual

2014



The purpose of this **Pharmaceutical Microbiology Manual (PMM)** is to collectively clarify, standardize, and communicate useful analytical procedures that are not specifically addressed in the microbiology methods chapters in the **United States Pharmacopeia**. In addition, some sections of this manual can serve as a technical reference when conducting microbiological inspections of drug, biotechnology and medical device manufacturers. The contents of this PMM were collaboration between ORA and CDER in order to maximize the efficiency of our analytical results to support CDER's goal to assure the safety and reliability of commercially distributed medical products.




C. Monitoring Program

Personnel can significantly affect the quality of the environment in which the sterile product is processed. A vigilant and responsive personnel monitoring program should be established. Monitoring should be accomplished by obtaining surface samples of each operator's gloves on a daily basis, or in association with each lot. This sampling should be accompanied by an appropriate sampling frequency for other strategically selected locations of the gown (Ref. 5). The quality control unit should establish a more comprehensive monitoring program for operators involved in operations which are especially labor intensive (i.e., those requiring repeated or complex aseptic manipulations).

Asepsis is fundamental to an aseptic processing operation. An ongoing goal for manufacturing personnel in the aseptic processing room is to maintain contamination-free gloves and gowns throughout operations. Sanitizing gloves just prior to sampling is inappropriate because it can prevent recovery of microorganisms that were present during an aseptic manipulation. When operators exceed established levels or show an adverse trend, an investigation should be

Chapter 4: Investigating USP Sterility Testing Failure

INTRODUCTION:



When microbial growth is detected in a pharmaceutical or medical device product, the product is considered non-sterile, pending an investigation. Because of the public health importance of a non-sterility finding, preliminary results should be reported by your laboratory management, without delay, to ORS and the appropriate Center (e.g., Office of Compliance/OCTEC). Concurrently, a laboratory review should be conducted to answer the following question: **Was the result true product contamination or was there a clear laboratory error that caused contamination** of the sample during the analysis? The Out-of-Specification (OOS) investigation will review and document that the test results are based on sound laboratory operation.

INVESTIGATIONS:

Whenever a sterility positive occurs, lab supervisors are responsible for starting the investigation immediately. Four factors should be evaluated in the basic investigation:

1. Equipment:

Determine whether equipment malfunctioned or was not operated properly. If a malfunction occurred, determine whether it was likely to cause the contamination. Determine if any checklists or logs indicate that the ISO 5 device was in good state of repair at the time of the sterility test. Be aware of the most likely failure modes in the equipment (e.g., laminar flow hood, glovebox, or isolator) used.



2. Adherence to Analytical Method:

Determine whether there were any anomalies or deviations from the analytical method. Adherence to method should be verified at the time of analysis, and any major breach of sterility test procedure should also be documented at that time. If any method breaches occurred, determine whether it was likely to cause the contamination. Be aware of any possible weaknesses in the test method (e.g., kit, manifold, etc.) used.

3. Analyst:

Evaluate the analyst's qualifications, including proficiency, training record, and experience. Also note whether the sterility testing practice of the analyst was observed during this or a recent analysis.



4. Cleanroom and ISO 5 (Class 100) Environmental Conditions:

Determine if **disinfection/decontamination** of the ISO 5 device **was properly done.**

Determine whether there was adverse environmental data. Note that a negative control failure, on its own, is not necessarily cause for invalidating a result. **If a negative control was contaminated, consider whether the microbe identified is similar to, or the same as,** the sterility test isolate and also consider whether there are other adverse environmental trends.



11. Inspectional Guidance.....	67
A. Microbiological Issues for Inspection of Pharmaceutical Laboratories	
B. Microbiological Issues for Inspection of Pharmaceutical Manufacturing Facilities	
C. Sample Data Review – All Negative Results	
D. Sample Data Review – Microbial Growth Indicated	
E. How to Investigate Microbiological OOS test result(s)	
F. Laboratory Facility and Analytical Review	
G. Manufacturing Facility Review	
H. Inspectional Elements of CP 7356.002	

C. Sample Data Review – All Negative Results

What to review when all the firm's Sterility and/or Microbial Limits test results indicate no microbial growth and you need to know whether this is true:

1. **Medium- Growth Promotion**; pH; Low agar or broth volume in container, Incubator temp not set correctly; improper medium storage after QC (crystals from freezing, inadequate mixing prior to dispensing, agar plates dried out during incubation, etc.)
2. **Method Suitability testing**- Validation for Sterility; Preparatory testing (BET). May need added neutralizers, product dilution, filtration; water chemical contaminant with toxin effects in buffers, Not following method (excess of product added to broth during test but not during suitability testing, etc)
3. **Improper tube or agar plate examination**- check filter surface on submerged filter membrane (mold budding); surface film, light hazy growth in Thio broth, microbes settle to bottom of tube, pinpoint colonies (microaerophilic); medium not inoculated.





4. Fastidious microorganisms found in the product bioburden may require special additives to the medium- Halophilic contaminants in bicarbonate, or high salt products need medium supplements with essential salts for survival

D. Sample Data Review – Microbial Growth Indicated

When you encounter inspectional evidence that the firm has manufactured microbiologically contaminated product, the few suggestions listed below should help you evaluate and proceed with this information.

1. Documentation- Review and obtain copies of all records for lots indicating contamination; determine if there are other lots manufactured either before or after the “bad” lot(s); Review all associated activity and equipment related to the contaminated lot. There may be common water, mixing tanks. Piping, raw material, sterilizers, filters, etc that may have been cross contaminated and transferring microbes to subsequent lots of products.

5. Determine potential source- Staphylococcus (skin, insect, etc); Pseudomonas (water, plants, etc) ; yeast and mold (spores) (environmental)



Guidance for Industry

Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice



2. *Establishing Levels and a Trending Program*

Microbiological monitoring levels should be established based on the relationship of the sampled location to the operation. The levels should be based on the need to maintain adequate microbiological control throughout the entire sterile manufacturing facility. One should also consider environmental monitoring data from historical databases, media fills, cleanroom qualification, and sanitization studies, in developing monitoring levels. Data from similar operations can also be helpful in setting action and alert levels, especially for a new operation.

Environmental monitoring data will provide information on the quality of the manufacturing environment. Each individual sample result should be evaluated for its significance by comparison to the alert or action levels. Averaging of results can mask unacceptable localized conditions. A result at the alert level urges attention to the approaching action conditions. A result at the action level should prompt a more thorough investigation. Written procedures should be established, detailing data review frequency and actions to be taken. The quality control unit should provide routine oversight of these tasks (e.g., daily, weekly, monthly).



control de sumas acumuladas

- Se define:
 - Un nivel de calidad aceptable (AQL),
 - Una fracción aceptada de defectuosos
 - Un nivel rechazable (RQL), cifra superior a la anterior, como nivel de defectuosos que obliga a iniciar una acción correctora.
- Las cifras recomendadas por Cardona y cols. son:
 - AQL= 5%,
 - RQL= 12% y
 - probabilidad de error $\alpha=0.05$..



Por una serie de formulas se calcula el punto de decisión (H) y el número promedio de muestras (ASN)

$$A = \ln(AQL/RQL)$$

$$B = \ln[(1-RQL/1-AQL)]$$

$$c = B/(A+B)$$

$$H = \ln \alpha / A+B$$

$$ASN = \ln \alpha / A(RQL)-B(1-RQL)$$



Con estas cifras:

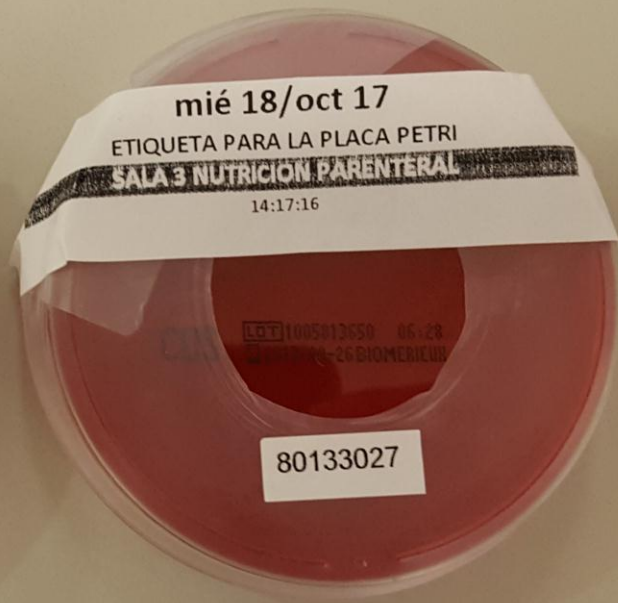
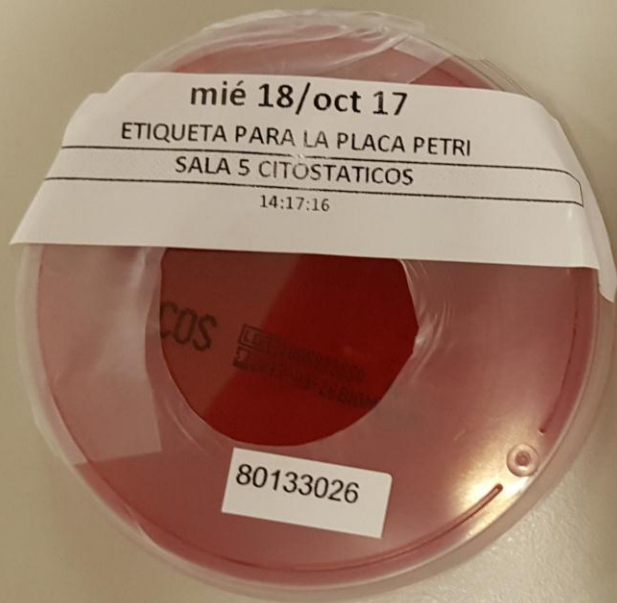
El punto de decisión: $H=3.15$

Número promedio de muestras: $ASN= 74.46$

Siempre que estemos por debajo del valor H el proceso estará bajo control.

El ASN es el número de controles necesarios para detectar el paso de un nivel de calidad aceptable al rechazable.





SALA 5 - CITOS
REGISTRO(firma aux)
14:08:14

lun 03/jul 17

Rocio

80116687



BIO - SUERO

[Red signature]

~~SALA 3 - NUTRICION PARENTERAL~~
REGISTRO(firma aux)
14:08:14

lun 03/jul 17

80116686



MIC - SUERO

*Doz edon
staphilo
&
Pneumoco*

~~SALA 3 - NUTRICION PARENTERAL~~
REGISTRO(firma aux)
14:10:17

mar 04/jul 17

Ara M

80116689



80116689

[Red signature]

SALA 5 - CITOS
REGISTRO(firma aux)
14:10:17

mar 04/jul 17

Ara M

80116688



80116688

[Red signature]

ultivo Bacterias aerobias

Positivo
Informe Final

Aislamientos detectados:

Staphylococcus coagulasa negativo

1 UFC

Micrococcus spp.

1 UFC

Staphylococcus
coagulasa negativo

Micrococcus spp.

San Javier, a 6 de julio de 2017



H8   = =SUMA(B3: H3)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	<u>sala 3 (Nut Par)</u>	nov-16	dic-16	ene-17	feb-17	mar-17	abr-17	may-17	jun-17
2	<u>placas</u>	20	16	21	16	24	18	22	20
3	<u>cultivos positivos</u>	0	1	0	0	0	1	2	0
4	<u>desechadas</u>		1						
5	%	0,00	6,67	0,00	0,00	0,00	5,56	9,09	0,00
6									
7	<u>acumulado</u>	50	86	123	160	200	242	282	324
8	<u>cultivos positivos ac</u>	0	1	1	1	1	2	4,00	4

POSIBLES MEDIDAS A ADOPTAR EN CASO DE CONTAMINACION AMBIENTAL

- *Inmovilización lotes elaborados en esa fecha.*
- *Verificar control de esterilidad de los lotes elaborados en esa fecha y posteriores*
- *Si son negativos (no crecimiento) liberar lotes.*
- *Comprobar pacientes con preparaciones individualizadas realizadas entre los lotes y la retirada de los controles microbiologic*
- *Analizar posible origen de la contaminación según germen aislado.*
- **LIMPIEZA Y DESINFECCION “TERMINAL” DEL AREA**
(concienciar del riesgo).
- **INFORMAR A TODO EL PERSONAL DEL SUCESO**



¡MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCION!

josem.alonso@carm.es