

ÁMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmec.sld.cu

AGOSTO 2002 AÑO II

SUPLEMENTO ESPECIAL
ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Anexo No. 01. Buenas Prácticas para la Fabricación de Aerosoles Presurizados de dosis metradas para inhalación. Resolución No. 03 / 2002. Regulación no. 16-2000. Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos.

REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
BURÓ REGULATORIO PARA LA PROTECCIÓN DE
LA SALUD PÚBLICA

RESOLUCION No. 03 / 2002

POR CUANTO: Por la Resolución Ministerial No. 152 del 29 de Diciembre de 1999, el que suscribe fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública y Director en funciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) con las funciones y atribuciones inherentes al cargo.

POR CUANTO: El Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, instituido oficialmente por el MINSAP mediante Resolución Ministerial No. 132 de fecha 24 de agosto de 1996, es el encargado del control y vigilancia sanitaria de los productos que pueden tener influencia sobre la Salud Humana.

POR CUANTO: La Resolución Ministerial No. 167 de 6 de octubre del 2000 aprobó a y puso en vigor las "Buenas Prácticas de Fabricación para Productos Farmacéuticos", facultando al Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, para efectuar cualquier actualización del mismo.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120 del 12 de agosto de 1994 se establecieron las funciones y atribuciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), entre las que se encuentra realizar inspecciones a los centros para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos.

POR CUANTO: El desarrollo científico en el ámbito Médico Farmacéutico, la utilización de nuevas tecnologías y el desarrollo de la producción de determinados medicamentos tales como los "Aerosoles Presurizados de Dosis Metradas para Inhalación", han originado la necesidad de efectuar modificaciones a la Regulación No. 16 del 2000, Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, anexando a la mencionada Regulación las Buenas Prácticas para la Fabricación de los mismos.

POR TANTO: En uso de las facultades que me están conferidas;

RESUELVO:

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor las modificaciones efectuadas a la Regulación No. 16 del 2000, Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, Anexo No. 01 sobre las Buenas Prácticas para la Fabricación de los Aerosoles Presurizados de Dosis Metradas para Inhalación.

SEGUNDO: El CECMED queda encargado de ejecutar y controlar el cumplimiento de lo dispuesto en los requisitos que se aprueban y que se anexan al Reglamento, así como proponer cualquier modificación que se considere.

Comuníquese a cuanta persona natural o jurídica corresponda conocer de la misma, publíquese para general conocimiento en el Ámbito Regulatorio órgano oficial del CECMED y archívese el original en la Asesoría Jurídica del centro.

Dada en la Ciudad de la Habana a los 19 días del mes de Junio del 2002.

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director

CONTENIDO

1	GENERALIDADES.	1
2	DEFINICIONES.	1
3	COMPONENTES.	1
4	LOCALES Y EQUIPAMIENTO.	2
5	PRODUCCIÓN.	2
6	CONTROL DE LA CALIDAD	2
7	BIBLIOGRAFIA	2

1 GENERALIDADES.

- 1.1 La producción de aerosoles presurizados de dosis metradas para inhalación requiere disposiciones especiales debido a la naturaleza particular de esta forma farmacéutica y deben producirse bajo condiciones que minimicen la contaminación microbiana y por partículas.
- 1.2 Actualmente existen 2 métodos corrientes de manufactura y llenado, que son los siguientes:
- a) Método de llenado a presión: El principio activo es suspendido o disuelto en un propelente con un punto de ebullición inferior a la temperatura ambiente, se introduce la dosis en el recipiente, se ajusta la válvula y se inyecta, a través del vástago de ésta, un propelente de menor punto de ebullición que el primero para completar el producto terminado.
- b) Método de llenado en frío: Se suspende o disuelve el principio activo en una mezcla de propelentes y se mantiene a alta presión y/o a baja temperatura. A continuación se llena directamente el recipiente con la formulación de una sola vez.
- 1.3 La fabricación de aerosoles presurizados de dosis metradas para inhalación cumplirá de forma general con lo establecido en la Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos" y con el presente Anexo como complemento, en el cual se establecen los requerimientos especiales para estos productos.
- 1.4 Aunque la forma farmacéutica no es estéril, dada la vía de administración y la rápida biodisponibilidad que tiene el producto dentro del organismo, la presente regulación establece determinados requisitos que aparecen en el Anexo "Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles".

- 1.5 Esta Regulación es aplicable a los aerosoles presurizados de dosis metradas para inhalación que sean fabricados en Cuba, ya sea por entidades nacionales, extranjeras o mixtas, con el fin de ser comercializados en el territorio nacional.

2 DEFINICIONES.

- 2.1 Aerosol presurizado de dosis metradas para inhalación: A los efectos de esta Regulación, dispositivo que contiene un (o varios) principio(s) activo(s), con actividad sobre las mucosas de las vías respiratorias o sobre los músculos bronquiales, envasado(s) a presión junto con un gas licuado que posee un punto de ebullición por debajo de la temperatura ambiente.

Nota: Cuando se abre la válvula que posee el recipiente el medicamento es liberado en una cantidad exacta en forma de solución o suspensión finamente dispersada.

3 COMPONENTES.

- 3.1 Los recipientes que se utilicen para el envase de los aerosoles garantizarán la resistencia a la presión, la impermeabilidad frente a los gases y la estabilidad con respecto a la temperatura y a los líquidos que habrán de contener.
- 3.2 Las especificaciones de las válvulas dosificadoras incluirán requisitos de hermetismo y funcionamiento exacto de las mismas, lo cual implica que al dejar de presionar el tapón – válvula el recipiente, de forma automática, vuelva a quedar herméticamente cerrado.
- 3.3 El material y las juntas de estanqueidad y cierre de las válvulas serán químicamente inertes respecto al contenido del envase o formulación.
- 3.4 Los componentes plásticos de las válvulas no poseerán rupturas o deformaciones tales como ablandamientos, elongaciones o distorsiones, las cuales pueden provocar pérdidas del contenido del frasco, dosificación inexacta y/o descomposición del principio activo.
- 3.5 Los aerosoles de dosis metradas para inhalación contarán de un actuador o boquilla actuadora de plástico responsable de liberar el producto con el patrón de atomizado deseado y proteger a la válvula contra deterioros.
- 3.6 Los medios impulsores o propelentes serán inertes en relación con los medicamentos envasados y con los materiales que conforman el recipiente y la válvula.

4 LOCALES Y EQUIPAMIENTO.

- 4.1 La elaboración y llenado se realizará, siempre que sea posible, en un sistema cerrado.
- 4.2 Cuando los productos o los componentes limpios estén expuestos, el área se ventilará con aire filtrado; la misma cumplirá, como mínimo, con los requisitos de un área limpia clase 100 000 y se entrará a ella a través de esclusas de aire, prestando especial atención al control de la humedad ambiental del local y circundante al equipo.

5 PRODUCCIÓN.

- 5.1 Todos los fluidos (por ejemplo, propelentes líquidos o gaseosos) se filtrarán para remover las partículas mayores de 0,2 µm. Es recomendable una filtración adicional similar, siempre que sea posible, inmediatamente antes del llenado.
- 5.2 Los recipientes y las válvulas se limpiarán utilizando un procedimiento validado y adecuado al uso del producto, a fin de garantizar la ausencia de cualquier contaminante, como los adyuvantes de fabricación (por ejemplo: lubricantes), o contaminantes microbianos.
- 5.3 Después de la limpieza, las válvulas se mantendrán en recipientes limpios y cerrados y se tomarán precauciones para que no se contaminen durante su posterior manipulación, por ejemplo, durante el muestreo.
- 5.4 Los recipientes alimentarán la línea de llenado en condiciones limpias y libres de humedad o se limpiarán en la línea inmediatamente antes del llenado.
- 5.5 En el caso de las suspensiones se asegurará su uniformidad en el punto de llenado y a lo largo de todo el proceso de llenado.
- 5.6 Cuando se utilice el método de llenado a presión se garantizará que ambas fases tengan el peso suficiente para conseguir la composición correcta. Para ello, es aconsejable chequear en cada etapa del proceso el peso del 100 % de los recipientes llenados.
- 5.7 Para disminuir o evitar los peligros de combustión o explosión de los envases, se tomarán medidas de seguridad relativas al almacenamiento y transportación. Los recipientes sometidos a presión no se calentarán por encima de 50 °C, no se abrirán violentamente ni se aplastarán, deberán protegerse

contra la radiación solar directa, no serán aproximados al fuego ni se expelerá su contenido sobre las llamas o superficies calientes.

6 CONTROL DE LA CALIDAD.

- 6.1 Los controles después del llenado asegurarán la ausencia de fugas indebidas. Cualquier prueba para la detección de fugas se efectuará de forma que se evite la contaminación microbiana o la humedad residual.
- 6.2 Se especificará y controlará la calidad microbiológica de estas preparaciones farmacéuticas.

7 BIBLIOGRAFIA.

- 7.1 Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos". CECMED. 2000.
- 7.2 Proyecto de Anexo de Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles, Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos". CECMED. 2000.
- 7.3 Good Manufacturing Practices. Annex 10 Manufacture of pressurised dose aerosol preparations for inhalation. European Union, 1998.
- 7.4 Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S). Guide to Manufacturing Practice for Medicinal Products. Annex 10 Manufacture of pressurised dose aerosol preparations for inhalation. December 2000.
- 7.5 Real Farmacopea Española, Suplemento 2001.
- 7.6 PNO 07.001 "Procedimiento Normalizado de Operación. Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones". CECMED. 1995.
- 7.7 The Theory and Practice of Industrial Pharmacy; L. Lachman. Third Edition. 1986.
- 7.8 Tratado de Tecnología Farmacéutica; R. Voigt. Editorial Acribia, Zaragoza, España. 1982.

Comité Editorial

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Dr. Jesús Saíz Sánchez

MSc. Lisette Pérez Ojeda

Lic. Herminia Díaz Terry

Teléfono: 271 4023, 271 8767

e-mail: cecmed@cecmed.sld.cu

Centro para el Control Estatal de la

Calidad de los Medicamentos.

CECMED