

AMBITO REGULADOR

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

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA, 11/10/04 AÑO IV
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmec.sld.cu

NÚMERO 00-34
ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos las siguientes regulaciones vigentes del CECMED:

1. Anexo No.5 Buenas Prácticas para la Fabricación de Radiofármacos (pág. 2)
2. Anexo No 2 Buenas Prácticas de Fabricación de Formas Sólidas. (pág. 5)

REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
BURO REGULATORIO PARA LA PROTECCION
DE LA SALUD PUBLICA

RESOLUCIÓN No. 03/2004

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 73, de fecha 21 de abril de 1989, se creó el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: or Resolución Ministerial No. 152 de fecha 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).

POR CUANTO: El Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, instituido oficialmente por el MINSAP por 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 y al que se subordinan otras entidades conformando el Órgano Regulatorio Nacional para la Protección de la Salud, dentro de las que se incluye el CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120 de 1994 se faculta al CECMED, para emitir regulaciones, instrucciones y otros documentos de carácter obligatorio que se requieran para el funcionamiento de la actividad de que es rector.

POR CUANTO: En fecha 4 de octubre del 2000 se aprobó, mediante la Resolución Ministerial No. 167 la Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos", quedando facultado el Director del Buró Regulatorio para aprobar cuantas disposiciones resulten necesarias para cumplimentarla y/o actualizarla.

POR CUANTO: El desarrollo científico en el ámbito Médico Farmacéutico, la utilización de nuevas tecnologías y el desarrollo de la producción de formas sólidas han originado la necesidad de adicionar algunas especificaciones a la Regulación No. 16-2000, "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos", anexando a la mencionada Regulación, las Buenas Prácticas para la Producción de Radiofármacos.

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

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor las especificaciones efectuadas a la Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos", Anexo 05 sobre Buenas Prácticas de Producción de Radiofármacos.

SEGUNDO: El CECMED queda encargado de ejecutar y controlar el cumplimiento de lo dispuesto en el documento que se aprueba y que se anexa, así como proponer cualquier modificación que se considere.

TERCERO: La presente Resolución surtirá efectos legales a partir del día hábil siguiente a su notificación.

NOTIFÍQUESE, a las entidades que fabriquen formas farmacéuticas líquidas en Cuba.

COMUNÍQUESE, a cuantas personas naturales y/o jurídicas procedan.

PUBLÍQUESE, en el Ámbito Regulatorio, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

ARCHÍVESE, en el Protocolo de Resoluciones de la Asesoría Jurídica del CECMED.

Dada en Ciudad de la Habana a los 19 días del mes de Mayo del 2004

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director

ANEXO No. 05
BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN DE
RADIOFÁRMACOS

DE LA REGULACION NO 16 DEL 2000
BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACION
PRODUCTOS FARMACEUTICOS

1. GENERALIDADES

1.1 Los radiofármacos constituyen un grupo de medicamentos que reúnen una serie de características que los diferencian de los demás. Su fabricación y manipulación entrañan un riesgo para la salud debido a la emisión de radiaciones ionizantes. Por su corta vida útil, algunos radiofármacos se liberan para su uso antes de la finalización de determinadas pruebas de control de calidad por lo que adquiere mucha importancia la evaluación continua de la efectividad del sistema de Gestión de la Calidad de la entidad productora.

1.2 Los radiofármacos se producen a nivel de radiofarmacia industrial, hospitalaria y también centralizada.

1.3 La radiofarmacia industrial en una entidad en la cual se producen radiofármacos para su distribución comercial. Los productos que se fabrican a nivel industrial son:

Radionucleidos

Generadores de radionucleidos

Moléculas marcadas

Juegos de reactivos (kits) para marcar con radionucleidos de vida útil corta.

1.4 Los radiofármacos, además de cumplir con las Buenas Prácticas de Producción, deberán cumplir también con lo que estipulan las normas básicas sobre los peligros de las radiaciones ionizantes, establecidas por el Centro Nacional de Seguridad Nuclear (CNSN) para la protección de los trabajadores, del medio ambiente y de la población en general.

1.5 El objetivo de esta Regulación es establecer los requisitos indispensables para el cumplimiento de las condiciones exigidas en la fabricación y comercialización de los radiofármacos y serán de estricto cumplimiento en todas las entidades vinculadas a algunas de las etapas comprendidas desde la fabricación hasta el consumo de medicamentos

2. DEFINICIONES

2.1 **Calibrador de dosis:** Instrumento que se utiliza para determinar la actividad del material radiactivo expresada en becquerel (Bq) o Curie (Ci).

2.2 **Dosis:** Actividad de un radiofármaco expresada en Bq o Ci para realizar un estudio diagnóstico o producir un efecto terapéutico.

2.3 **Generador:** Sistema que incorpora un radionucleido, que en su desintegración genera otro radionucleido que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.

2.4 **Muestras autólogas:** Son células o proteínas pertenecientes al mismo paciente.

2.5 **Precursor radiactivo:** Radionucleido producido industrialmente para ser utilizado en la preparación extemporánea de radiofármacos

2.6 **Preparación extemporánea:** La marcación de un juego de reactivos u otro preparado hospitalario equivalente, muestras I autólogas y otras biomoléculas, con un precursor radiactivo o radionucleido producido por un generador para obtener un radiofármaco listo para su uso.

2.7 **Radiofármaco:** Medicamento especial que cuando está preparado para su uso, contiene uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos), en su constitución y se utiliza en seres humanos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

2.8 **Vida útil:** Intervalo de tiempo durante el cual se garantiza que un producto conserva las características de calidad especificadas en el inicio.

3. PERSONAL

3.1 Organización

3.1.1 En el organigrama de la entidad las responsabilidades determinantes serán: El Jefe de Producción, el Jefe de Calidad y el Jefe de Protección radiológica los cuales responderán directamente al director de la entidad.

3.1.2 Cada uno de estos cargos tendrá delimitadas sus funciones de mando y autoridad lo que estará establecido por escrito y se evitará que exista duplicidad de responsabilidades.

3.1.3 El Jefe de Protección Radiológica, tendrá la responsabilidad de implantar las medidas y condiciones de seguridad que requieran los trabajos con radiaciones ionizantes y supervisar su cumplimiento, en correspondencia con las regulaciones nacionales vigentes

3.2 Capacitación

3.2.1 Se designará el responsable de establecer la capacitación de todo el personal, a todos los niveles, así como se implementarán programas de capacitación del personal sobre las Buenas Prácticas de Producción, Protección Radiológica y en los aspectos técnicos específicos del trabajo a desarrollar.

3.2.2 Los programas de capacitación se evaluarán y actualizarán periódicamente. Tanto el personal responsabilizado con la producción de los radiofármacos, el de control de la calidad así como el de protección radiológica poseerá experiencia práctica y teórica en Química, Radioquímica, Bioquímica, Microbiología, Ciencias y Tecnología Farmacéutica, Radiofarmacia, Farmacología,

Toxicología, Fisiología. Protección Radiológica y otras ciencias afines.

3.2.3 Todo el personal involucrado en el manejo, producción y control de radiofármacos, estará entrenado en los principios básicos de las Buenas Prácticas de Producción, protección a las radiaciones, bioseguridad, y en el trabajo específico que se le ha asignado. Igualmente se establecerá que todas las personas que entren en las áreas de producción reciban un entrenamiento adecuado sobre como trabajar en dichas áreas y serán sometidos, mientras laboran, a un monitoreo constante.

3.3 Higiene

3.3.1 La higiene se incluye como una medida preventiva para excluir de cualquier forma de contaminación a los radiofármacos, a las personas involucradas en su proceso de producción y al medio ambiente donde se desarrolle, por tal razón, se elaborará un programa de higiene el cual incluirá no solo los requisitos de higiene personal y general para la producción de medicamentos sino también las prescritas para las áreas donde se maneje radiactividad.

3.3.2 Los procedimientos de cómo actuar ante la contaminación de sustancias radiactivas, serán elaborados por escrito como parte esencial de los procedimientos generales de emergencia.

4. INSTALACIONES

4.1 El diseño de las áreas donde se producen radiofármacos tendrá dos propósitos: proteger al operario de las radiaciones y proteger al producto de la de la contaminación generada por el operario y por el medio ambiente.

4.2 Se pondrá especial énfasis a los niveles de radiactividad a manipular, autorizados por el Centro Nacional de Seguridad Nuclear (CNSN), y a las características específicas de cada producto. En las áreas para el manejo de sustancias radiactivas se establecerá una presión negativa con relación al medio ambiente exterior para evitar su dispersión.

4.3 Se prestará especial atención, entre otros, al sistema de ventilación, monitoreo de las radiaciones y control radiológico del personal. No se deberá recircular el aire extraído de las áreas en las que se manipulan sustancias radiactivas. Las salidas de aire se diseñarán de forma que se evite la posible contaminación ambiental por partículas y gases radiactivos.

4.4 Existirán locales individuales para los diferentes tipos de trabajo. Las áreas de almacenamiento no requerirán de construcción de paredes especiales, no obstante se recomienda almacenar el material radiactivo, según las características del radionucleido, utilizando blindaje adicional al empleado en su transporte.

4.5 Debe disponerse de áreas separadas para la recepción del material radiactivo y materias primas, preferiblemente con

entradas separadas. Los requerimientos de estos locales son los mismos que los de los locales con sustancias radiactivas.

4.6 En las áreas donde se trabaje con sustancias radiactivas se colocará el símbolo de radiactividad y la señalización del tipo de zona. Se establecerá por razones de higiene y de protección radiológica, la limitación de acceso a las áreas de producción de radiofármacos exclusivamente a las personas involucradas en este trabajo.

4.7 Existirán exclusas con buena separación para realizar el cambio de ropa y barreras para colocarse el cubre-zapatos, donde sea necesario. Contarán con duchas y lavamanos que poseerán dispositivos de grifos (que no se manipulen directamente con las manos) para la descontaminación en caso necesario.

4.8 Los materiales de las superficies de las áreas de producción, tendrán propiedades tales que no emitan o absorban partículas o microorganismos y que no absorban la radiactividad. Además no se deterioraran a la repetición del tratamiento con agua, desinfectantes y en algunos casos a los rayos ultravioleta. Todas las superficies serán fáciles de limpiar y descontaminar.

4.9 El mobiliario en las áreas de producción se reducirá al mínimo. Se instalará en las áreas un sistema de comunicación, que preferiblemente para contestar no sea necesario tocar ningún botón.

4.10 Las instalaciones donde se manipule radiactividad serán autorizadas además por el Centro Nacional de Seguridad Nuclear. (CNSN).

5. EQUIPAMIENTO

5.1 Todos los equipos, instrumentos y accesorios requeridos para el trabajo para el control radiológico y medioambiental estarán ubicados en el lugar y en la forma apropiada, tendrán el diseño, la capacidad, el intervalo de medición y niveles de precisión adecuados y se mantendrán en conformidad con las operaciones que se habrán de realizar.

5.2 El equipamiento e instrumentos como pinzas y tenazas inmediatamente después del uso.

5.3 La calibración y/o verificación de los calibradores de dosis y otros instrumentos usados para las mediciones de actividad de radio nucleidos, será realizada con soluciones de referencia apropiadas. Se podrá emplear una fuente de control de un radionucleido de vida útil larga, para chequeos diarios de instrumentos. Tales calibraciones se repetirán en caso de reparación y a intervalos que se definirán en dependencia del tipo de instrumento.

5.4 Cuando en un autoclave se esterilicen diferentes productos (con diferentes radionucleidos) deberán tomarse medidas para prevenir la contaminación cruzada con otros radionucleidos.

5.5 Las cajas de guantes u otros medios técnicos se limpiarán frecuentemente para evitar la contaminación externa de los

frascos. Los guantes se limpiarán y sanitizarán

5.6 Los instrumentos de seguridad tales como sistemas de alarma y la ventilación, las unidades de flujo laminar, los monitores de áreas, los monitores de contaminación, serán chequeados sistemáticamente de modo que se garanticen la seguridad de las personas y calidad del producto.

5.7 Los filtros de los flujos laminares y otras unidades de filtros serán chequeados con un conteo de partículas viables. La frecuencia depende del tiempo de uso del filtro.

5.8 Los blindajes de plomo ya sea en forma de recipientes o de ladrillos de plomo se mantendrán pintados y limpios.

6. DOCUMENTACIÓN

6.1 La documentación es absolutamente indispensable para la aplicación de las Buenas Prácticas de Producción. Todos los elementos, requisitos y medidas que adopte la organización deberán estar documentados de manera ordenada, sistemática y comprensible. Se adoptarán las medidas adecuadas para su apropiada identificación, distribución, archivo y mantenimiento por los plazos legales estipulados.

6.2 En el sistema de documentación se tendrán en cuenta las instrucciones de prácticas radiológicas de seguridad que incluirá, entre otros, los procedimientos de emergencia y manipulación de desechos radiactivos así como las responsabilidades del personal que ejecuta las operaciones.

7. PRODUCCIÓN

7.1 Se evitará la fabricación de distintos productos radiactivos en el mismo puesto de trabajo y de manera simultánea, para reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada o mezcla.

7.2 Todos los procesos que incluyan el empleo de sustancias radiactivas deben ser comprobados previamente usando soluciones no-radiactivas.

7.3 Todas las partes críticas del proceso serán chequeadas doblemente y ambas personas firmarán el registro de producción de lotes.

7.4 Las materias primas, incluyendo el material radiactivo, material de envase y embalaje estarán avalados por su correspondiente certificado de calidad. Después de su recepción serán almacenados en cuarentena hasta su aprobación por control de calidad.

7.5 Se prestará especial importancia a la validación de los procesos, en especial procesos de esterilización, así como los controles durante éstos; aspecto importante para tomar una decisión de liberar o rechazar un lote antes de finalizar todos los controles de calidad.

7.6 Los materiales que se empleen para el envase y embalaje de productos radiactivos deberán cumplir con los requisitos

periódicamente también por la parte interna. Exigidos en las regulaciones establecidas por el Centro Nacional de Seguridad Nuclear.

7.7 Los productos terminados estarán en cuarentena hasta tanto Aseguramiento de la Calidad no decida su condición final. Se llenarán todos aquellos documentos indispensables para evitar una dosis extra de radiación al personal que tiene que marcar los contenedores llenos. Se darán los datos exactos de la fecha y actividad de calibración en un documento adjunto, ya que las etiquetas que se colocan directamente sobre los frascos solamente dan un valor aproximado de los requerimientos de protección a la radiación. Todas las etiquetas tendrán una información detallada de identificación del producto (nombre, número de lote, fecha de vencimiento, fecha de calibración).

8. CONTROL DE CALIDAD

8.1 En el caso específico de productos radiofarmacéuticos, alguno de los cuales tienen que ser liberados para su uso antes de que concluyan todos los ensayos de control de calidad, se establecerá un sistema de aseguramiento de calidad que garantice todo el proceso de fabricación, control de calidad y distribución de los radiofármacos que se producen.

8.2 Existirá un procedimiento escrito en el que se detallen todos los datos referentes a la producción y al control de calidad que se deben tomar en consideración antes de liberar el lote para su uso. Se conservarán muestras de retención de cada lote. El tamaño de las muestras estará limitado a la cantidad que sea estrictamente necesaria para un nuevo análisis.

8.3 Aseguramiento de la calidad incluirá también pruebas ambientales y controles de los sistemas críticos como el de agua para inyección, ventilación, filtros y equipos de flujo laminar entre otros. También se chequeará la calibración de los instrumentos para determinar la radiactividad.

9. DISTRIBUCIÓN

9.1 La distribución de los productos radiofarmacéuticos solo será ejecutada si previamente los mismos han sido evaluados satisfactoriamente por Control de Calidad. Se deberá mantener un registro de distribución.

9.2 Se tomarán las medidas de precaución correspondiente mediante procedimientos escritos para que se mantenga la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos durante su importación.

9.3 Para la transportación de los productos radiofarmacéuticos, además de lo señalado en el párrafo anterior se cumplirá con lo establecido en el Código de Prácticas Radiológicas Transportación de Material Radiactivo, CENTIS/DSR-141-012-B del 2/12/98.

10. QUEJAS

10.1 Las quejas y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos serán examinados cuidadosamente y de conformidad con procedimientos

escritos que describan las medidas que deban adoptarse incluyendo el retiro del radiofármaco. Se delimitarán las responsabilidades y se procederá con las acciones correctivas.

10.2 Se establecerá como parte de la vigilancia de la calidad de un producto elaborado, un registro para las quejas sobre defectos y reacciones adversas del medicamento.

10.3 Tales datos relacionados con las quejas serán analizados y se informará a las autoridades competentes cuando se detecte que hay desviaciones de las especificaciones.

11. RETIRO DE RADIOFARMACOS

11.1 Deberá existir un sistema para retirar un radiofármaco en forma rápida y efectiva del mercado, cuando éste presente un defecto o exista sospecha de ello. Se establecerá un procedimiento escrito de esta actividad, que además incluya la conducta a seguir con los productos devueltos.

12. DESECHOS

12.1 La entidad contará con las instalaciones correspondientes para el tratamiento de los desechos radiactivos y no-radiactivos, que cumpla con las regulaciones vigentes para el almacenamiento de acuerdo a sus características. Contará con procedimientos escritos para esta actividad.

12.2 Además deberá cumplir con lo establecido por el Centro Nacional de Seguridad Nuclear para el tratamiento de los desechos radiactivos de acuerdo a la Licencia de Operación código CHAGUA 47/L(015)97 aprobada el 26/12/95.

13. SEGURIDAD RADIOLÓGICA

13.1 La entidad deberá cumplir con lo establecido por el Centro Nacional de Seguridad Nuclear respecto a la Seguridad Radiológica.

14. BIBLIOGRAFIA

- 14.1 Manual de Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas, ARCAL XV Producción y Control de Radiofármacos. Julio 1998.
- 14.2 Reglas para el Aseguramiento de la Calidad de los Radiofármacos en Medicina Nuclear. Canadá. 1996.
- 14.3 REAL DECRETO 479/1993. BOE num. 109, España. (Regula los medicamentos radiofármacos de uso humano).
- 14.4 Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Comunidad Europea, Monografías Técnicas No 19. Madrid, 1992.
- 14.5 NC 26- 211 Buenas Prácticas de Producción de Medicamentos. Cuba, 1992.

14.6 Radiofarmacia. Preparación y control de Radiofarmacéuticos en Hospitales. Reglas Noruegas. Primera edición. NLN Publicación No 26. Diciembre/1989.

14.7 Preparación y Control de Radiofarmacéuticos en Hospitales. Serie de Reportes Técnicos No 194. Agencia Internacional de Energía Atómica. Viena, 1979.

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

RESOLUCIÓN No. 2/04

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 73, de fecha 21 de abril de 1989, se creó el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 152 de fecha 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).

POR CUANTO: El Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, instituido oficialmente por el MINSAP por 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 y al que se subordinan otras entidades conformando el Órgano Regulatorio Nacional para la Protección de la Salud, dentro de las que se incluye el CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120 de 1994 se faculta al CECMED, para emitir regulaciones, instrucciones y otros documentos de carácter obligatorio que se requieran para el funcionamiento de la actividad de que es rector.

POR CUANTO: En fecha 4 de octubre del 2000 se aprobó, mediante la Resolución Ministerial No. 167 la Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos", quedando facultado el Director del Buró Regulatorio para aprobar cuantas disposiciones resulten necesarias para cumplimentarla y/o actualizarla.

POR CUANTO: El desarrollo científico en el ámbito Médico Farmacéutico, la utilización de nuevas tecnologías y el desarrollo de la producción de formas sólidas han originado la necesidad de adicionar algunas especificaciones a la Regulación No. 16-2000, "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos", anexando a la mencionada Regulación, las Buenas Prácticas para la Fabricación de Formas Sólidas.

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

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor las especificaciones efectuadas a la Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos", Anexo 02 sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Formas Sólidas.

SEGUNDO: El CECMED queda encargado de ejecutar y controlar el cumplimiento de lo dispuesto en el documento que se aprueba y que se anexa, así como proponer cualquier modificación que se considere.

TERCERO: La presente Resolución surtirá efectos legales a partir del día hábil siguiente a su notificación.

NOTIFÍQUESE, a las entidades que fabriquen formas farmacéuticas sólidas.

COMUNÍQUESE, a cuantas personas naturales y/o jurídicas procedan.

PUBLÍQUESE, en el Ámbito Regulatorio, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

ARCHÍVESE, en el Protocolo de Resoluciones de la Asesoría Jurídica del CECMED.

Dada en Ciudad de la Habana a los 17 días del mes de Mayo del 2004

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director

ANEXO No. 02 BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN DE FORMAS SÓLIDAS

DE LA REGULACION NO 16 DEL 2000 BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACION PRODUCTOS FARMACEUTICOS

1. GENERALIDADES

1.1 La regulación 16/2000 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos regula los aspectos concernientes a la producción de los medicamentos de forma general, haciéndose necesario profundizar en algunos aspectos adicionales concernientes a determinados tipos de producciones de forma independiente.

1.2 La emisión incontrolada de polvos, productos en proceso y residuos de la maquinaria y de la ropa de los operarios que puede producirse durante el proceso productivo cuando en éste se emplean materiales secos, puede conllevar a riesgos de contaminación cruzada accidental que varía según el tipo

de contaminante y el producto contaminado, los cuales deben evitarse tomando en cuenta algunas medidas técnicas.

1.3 Este anexo complementa a la regulación 16/2000 y establece algunos requisitos particulares que deben ser considerados como guías generales a aplicar por cada organización que fabrique estas formas sólidas.

2. DEFINICIONES

2.1 **Tabletas:** Son formas farmacéuticas sólidas que se obtienen por compresión en máquinas especiales y utilizando presión elevada a partir de polvos secos, cristales o granulados y en la mayoría de las veces con adición de coadyuvantes.

2.2 **Cápsulas:** Formas farmacéuticas sólidas que contienen uno o más principios activos dentro de una cubierta o envase soluble de gelatina.

2.3 **Compresión:** Es el proceso de aplicar presión a un material. Cuando se trata de la compresión de tabletas este proceso se basa en someter a una masa de partículas sólidas a fuerzas mecánicas externas, produciéndose una reducción del volumen inicial y la consolidación de un cuerpo sólido el cual recibe el nombre de pieza prensada o tableta.

2.4 **Contaminante:** Cualquier otra sustancia ajena a los ingredientes de la formulación que se encuentre presente en el producto final.

2.5 **Humedad Residual:** Parámetro del granulado que es determinado mediante la evaporación del líquido remanente en él.

2.6 **Lecho Fluidizado:** Equipo que permite realizar de forma continua la mezcla, aglutinación y secado de la masa sólida. Es un sistema de gran eficiencia de secado. Las tabletas se mueven en una cámara de expansión, suspendidas en una corriente de aire caliente, que evapora el solvente utilizado en la operación.

2.7 **Recubrimiento de tabletas:** Aplicación de una solución de cubierta a las tabletas.

2.8 **Tiempo de Desintegración:** Tiempo en el cual se mide la desintegración de la tableta.

3. INSTALACIONES

3.1 Las áreas destinadas a la producción de formas sólidas, se mantendrán cerradas y estarán dotadas de extractores de polvo que eliminen la diseminación de éste.

3.2 Las áreas de producción contarán con los muebles indispensables de manera que no se dificulten la realización de las operaciones y se minimicen las posibilidades de acumulación de polvos.

3.3 El área destinada a la pesada de las materias primas estará diseñada especialmente para este propósito, ya que esta es una de las operaciones que más polvo genera.

3.4 Las áreas de mezcla, granulación, secado y compresión tendrán que ser segregadas con sistema independiente de tratamiento de aire.

3.5 Se limpiarán cuidadosa y periódicamente suelos, techos, paredes y áreas de trabajo entre producciones de diferentes productos.

3.6 Se evitará el uso de maderas en las puertas, utensilios de limpieza u otros dentro de las áreas de producción durante el proceso de fabricación.

3.7 Existirá un área especial para el revestimiento de tabletas.

4. EQUIPOS Y ACCESORIOS

4.1 Los equipos para las operaciones de mezclado, tamizado y cualquier otra operación que genere polvo estarán provistos de un sistema de extracción de polvo a menos que se realicen en sistemas cerrados.

4.2 Los equipos, tanques, recipientes, líneas de conducción y bombas serán diseñados, construidos e instalados de forma tal que se facilite su limpieza y mantenimiento.

4.3 Las líneas de conducción por las que transfieren materias primas o productos serán de un material inerte.

4.4 Los equipos que estén en contacto con el producto serán de acero inoxidable o de un material inerte..

4.5 Los engranajes y partes móviles de los equipos estarán protegidos para evitar la contaminación cruzada del producto en proceso y por seguridad para el operario.

4.6 Se limpiarán y secarán previamente las mangas que se ajustan a los lechos fluidizados para recoger el polvo que genera la operación en la fabricación entre uno y otro producto.

4.7 Existirán medidas especiales implantadas para el trabajo con los lechos fluidizados en cuanto a la limpieza de los filtros y las mangas. Estas medidas se seguirán a través de procedimientos establecidos y sus registros respectivos.

4.8 Se limpiarán los equipos al final de cada lote o en intervalos adecuados, siguiendo procedimientos de limpieza.

4.9 El procedimiento de limpieza de los equipos será validado.

4.10 Se mantendrán registros de temperatura y otros parámetros en las etapas críticas del proceso.

4.11 Se mantendrán registros de tiempo de secado del granulado.

4.12 Las cámaras de secado del granulado recibirán lotes de un único producto por cada vez

4.13 Se contará con un registro de uso e inspección de tamices, punzones y matrices para detectar desprendimiento de partículas metálicas u otra causa que impida el cumplimiento de las especificaciones.

4.14 Se llevará un registro de roturas y mantenimiento de punzones y troqueles.

4.15 En la operación de compresión se usará un Desempolvador de polvos.

5. PRODUCCIÓN

5.1 Se tomarán precauciones durante la preparación y uso de las soluciones empleadas en el proceso de granulación para evitar riesgos de contaminación o de crecimiento microbiano.

5.2 Las tabletas tomadas del proceso de compresión para análisis u otros fines no se regresarán al lote de producción.

5.3 Las tabletas serán colectadas en recipientes limpios y etiquetados.

5.4 Las tabletas rechazadas serán colocadas en recipientes claramente identificados y sus cantidades serán registradas en los registros de producción de lotes.

5.5 Se tomarán precauciones durante la preparación y uso de las soluciones de revestimiento para evitar riesgo de contaminación cruzada o de crecimiento microbiano.

5.6 Cuando el producto no se envase dentro del tiempo establecido en el ciclo de fabricación, se especificarán las condiciones y período máximo de almacenamiento.

5.7 El aire utilizado en el secado de las tabletas revestidas será filtrado.

5.8 Los recipientes de las cápsulas y tabletas revestidas serán sellados y etiquetados.

5.9 Se contará con procedimientos adecuados para prevenir las confusiones de materias primas, granulado y tabletas.

5.10 No se permitirá ningún ajuste que no sea plasmado en el expediente de registro del medicamento.

5.11 Se conservarán muestras de retención por cada lote reprocesado (ver punto 10.7.2 de reg 16/2000)

5.12 Las operaciones de fabricación de polvos para cápsulas seguirá en general las mismas prácticas que para tabletas.

6. CONTROLES DE PROCESO

6.1 Serán monitoreados y registrados en el registro de producción de lotes los parámetros críticos de las operaciones de mezclado y secado.

6.2 El proceso de mezclado será validado.

6.3 Se realizarán controles en el proceso de elaboración con el objetivo de garantizar como mínimo la uniformidad del lote tales como peso promedio de las tabletas, dureza, tiempo de desintegración así como humedad en el proceso de granulación, que permitan asegurar que el producto se mantenga dentro de sus especificaciones. Los valores obtenidos en el proceso deben reflejarse en el registro de producción de lotes.

6.4 Los controles en el proceso serán verificados periódicamente por Control de la Calidad.

6.5 Se llevará un registro por escrito de las condiciones de funcionamiento del equipamiento en el sistema de secado empleado.

6.6 Los parámetros críticos de operación serán ajustados al realizarse el arranque en las máquinas compresoras.

6.7 Se inspeccionarán los procesos de molienda y tamizado antes y después de efectuados, revisando las mallas u otra operación donde hallan accesorios que puedan desprender partículas de metal.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 7.1 Health Protection Branch BPP para productores e importadores de medicamentos de Canadá. 11/3 1998 Canadá.
- 7.2 FDA Guide of inspections of dosage form of drug manufacturers. C-GMP. Octubre 1998. USA.
- 7.3 FDA Guide to inspections of validation of cleaning processes. 5-07-1995. USA.
- 7.4 NC-26-211 Buenas Prácticas de producción Farmacéutica. 1992.
- 7.5 Buenas Prácticas de Producción Farmacéutica. Brasil.
- 7.6 Normas de BPP de la Industria Farmacéutica. Venezuela. 13-4-1998.
- 7.7 Diario oficial Secretaría de Salud de México. Julio 1998.
- 7.8 Reg. 16/2000 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. 2000
- 7.9 Guía de inspección de Buenas Prácticas de Manufactura. Secretaría Nacional de Salud. Bolivia 1997
- 7.10 Conferencias de Tecnología Farmacéutica II. 1990. Facultad de Farmacia y Alimentos (Colectivo de Autores)