

# AMBITO REGULADOR

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

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,

DICIEMBRE 2006 AÑO VI

SUPLEMENTO ESPECIAL

SUSCRIPCIÓN: [ambitor@cecmecmed.sld.cu](mailto:ambitor@cecmecmed.sld.cu)

ISSN 1684-1832

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

**ANEXO No 08.** Buenas Prácticas de Fabricación de Líquidos y Semisólidos. Resolución No. 04/06 Regulación No. 16/2006. Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos.

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

RESOLUCIÓN No. 04/06

**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 y Director en funciones del CECMED.

**POR CUANTO:** Por Resolución Ministerial No. 120 de fecha 12 de agosto de 1994 se establecen las funciones y atribuciones del CECMED, entre las que se encuentran, otorgar certificados, licencias, autorizaciones, otros documentos resultantes de la actividad rectora del Centro.

**POR CUANTO:** Teniendo en cuenta el estado actual de la ciencia y la tecnología en Cuba, las exigencias del mercado internacional para los medicamentos y los elementos novedosos incorporados en documentos regulatorios de la Organización Mundial de la Salud, el CECMED, la Unión Europea, Estados Unidos y Japón aplicables a la fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos, resulta necesario la elaboración del Anexo 08 "Buenas Prácticas de Fabricación de Líquidos y Semisólidos" a la Regulación No.16-2006 "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos", aprobada mediante Resolución No. 01/06 del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, de fecha 9 de junio de 2006.

**POR TANTO:** En el ejercicio de las facultades que me están conferidas,

**RESUELVO:**

**PRIMERO:** Aprobar y poner en vigor el Anexo 08 "Buenas Prácticas de Fabricación de Líquidos y Semisólidos"

**SEGUNDO:** El CECMED queda encargado del cumplimiento de lo dispuesto en el presente Anexo de regulación y al propio tiempo facultado para dictar las instrucciones y disposiciones complementarias necesarias para ello, así como para aprobar su periódica actualización en correspondencia con los avances y el desarrollo científico y de la reglamentación sanitaria nacional e internacional.

**NOTIFÍQUESE,** a todas las empresas involucradas en cualquier etapa de la fabricación de productos farmacéuticos líquidos y semisólidos.

**PUBLÍQUESE,** en el Ámbito Regulador, 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 03 días del mes de noviembre del 2006.

"Año de la Revolución Energética en Cuba"

**DR. RAFAEL PÉREZ CRISTIÁ**  
Director

CONTENIDO		
1.	GENERALIDADES	1
2.	DEFINICIONES	1
3.	INSTALACIONES Y EQUIPOS	1
4.	PRODUCCIÓN	2
5.	VALIDACIÓN	2
6.	CONTROL DE CALIDAD	3
7.	ALMACENAMIENTO	3
8.	BIBLIOGRAFÍA	3
<b>1.</b>	<b>GENERALIDADES</b>	
1.1	Los medicamentos líquidos y semisólidos pueden ser especialmente susceptibles a la contaminación microbiana o de otros tipos durante la producción. Por ello deben adoptarse medidas especiales para evitar cualquier evento de esta naturaleza.	
1.2	La fabricación de ungüentos oftálmicos y colirios, requiere de condiciones especiales para asegurar la asepsia que estos productos exigen, pues los ojos son órganos muy susceptibles de ser atacados por microorganismos que pueden provocar una grave infección y hasta la pérdida de los mismos.	
1.3	La producción de líquidos y semisólidos, cumplirán de forma general con lo establecido en la Regulación sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos vigente y con el presente anexo como complemento, en el que se ponen de relieve requisitos específicos para estas producciones.	
1.4	En el caso de la producción de ungüentos oftálmicos y colirios, así como en otras presentaciones, que de manera eventual, requieren condiciones de esterilidad (cremas, suspensiones y emulsiones), se aplicará además, el anexo vigente sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles.	
<b>2.</b>	<b>DEFINICIONES</b>	
2.1	Base o vehículo: Medio en el cual se encuentran dispersos, el o los principios activos que aportan las características físicas y de penetración. Puede ser utilizado más de un vehículo simultáneamente.	
2.2	Colirio: Líquido tópico utilizado en el tratamiento de patologías oculares.	
2.3	Crema: Semisólido de baja consistencia, bajo contenido de polvo y elevada extensibilidad, que puede contener base de tipo hidrosoluble o emulsionada.	
2.4	Emulsión: Es un sistema de dos fases en el cual un líquido es dispersable en forma de pequeñas gotas a través de otro líquido, estabilizado mediante agentes emulsificantes	
2.5	Jalea: Semisólido de baja consistencia, bajo contenido de polvo y alta extensibilidad, disuelto en base hidrosoluble lo cual le otorga una apariencia translúcida.	
2.6	Líquido oral: Forma farmacéutica líquida que se administra por vía oral . Puede contener uno o más fármacos disueltos, con o sin saborizantes, aromatizantes o agentes colorantes.	
2.7	Líquido tópico: Forma farmacéutica líquida conteniendo uno o más principios activos que se administra mediante aplicación directa en la piel, oídos o fosas nasales.	
2.8	Óvulo: Producto semisólido que se administra por vía vaginal.	
2.9	Pasta: Es un semisólido de alta consistencia, alto contenido de polvo y muy baja extensibilidad.	
2.10	Semisólido: Producto blando y untuoso con propiedades intermedias entre los líquidos y sólidos. Clasifican en este concepto, ungüentos, cremas, jaleas, óvulos, supositorios y pastas.	
2.11	Supositorio: Producto semisólido que se administra por vía rectal.	
2.12	Suspensión: Fármaco no disuelto, finamente dividido y disperso en un vehículo líquido.	
2.13	Ungüento: Semisólido de mediana consistencia que puede tener cualquier tipo de base.	
2.14	Ungüento oftálmico: Ungüento utilizado en el tratamiento de patologías oculares.	
<b>3.</b>	<b>INSTALACIONES Y EQUIPOS</b>	
3.1	Se utilizarán, siempre que sea posible, sistemas cerrados de producción y transferencia con el fin de proteger al producto de la contaminación.	
3.2	Las zonas de producción en la que se encuentren expuestos los productos o envases limpios abiertos, se	

- ventilarán de forma efectiva, con aire filtrado, con un grado de eficiencia que garantice la no contaminación del producto.
- 3.3 Se usará equipamiento de capacidad adecuada.
- 3.4 Los mezcladores, emulsionadores, recipientes, tuberías y bombas de transferencia, se diseñarán e instalarán de forma que puedan limpiarse fácilmente y desinfectarse si es necesario. En el diseño del equipo se evitarán los espacios muertos y serán fácilmente desmontables, evitándose así la proliferación microbiana.
- 3.5 Se prohibirá el uso de recipientes y equipos de cristal o plásticos. El acero inoxidable de alta calidad será como mínimo No 314 ó 316, fundamentalmente para aquellas partes que están en contacto con el producto.
- 3.6 Si es necesario almacenar semisólidos en recipientes herméticamente cerrados, tendrán forma apropiada para que puedan ser completamente vaciados y posteriormente higienizados. Los productos sensibles a la oxidación serán fabricados y almacenados bajo vacío o gas inerte.
- 3.7 Todos los instrumentos de medición estarán verificados. Cuando se utilicen las varillas de medición, se hará exclusivamente en los recipientes para las cuales han sido calibradas. Los instrumentos de medición que requieran contacto directo con el producto en proceso, serán de naturaleza no contaminante, que no desprendan partículas y/o transformen la composición del producto.

#### Ungüentos Oftálmicos y Colirios

- 3.8 Las áreas limpias donde se ejecuten las operaciones de preparación y llenado de estos productos cumplirán con los requisitos establecidos para este tipo de áreas en el anexo vigente de la Regulación sobre Buenas Prácticas de Productos Estériles.
- 3.9 Los vehículos e ingredientes farmacéuticos activos serán estériles, así como aquellos utensilios que entren en contacto con el producto.
- 3.10 Los tubos para el envase de ungüentos oftálmicos deberán recibir un tratamiento antes de su uso que garanticen condiciones de esterilidad.
- 3.11 Para colirios, si no se aplica el sistema de conformado-llenado y sellado, los envases serán sometidos al tratamiento indicado para los mismos, en el anexo de Regulación sobre Buenas Prácticas de

Productos Estériles.

- 3.12 Las piezas de la máquina llenadora que entran en contacto con el producto, estarán libres de toda contaminación. Los operarios de preparación, llenado y otros que laboren en las áreas limpias, cumplirán con lo establecido en el apartado correspondiente a Personal de las Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles.

#### 4. PRODUCCIÓN

- 4.1 El agua utilizada en la producción, con excepción de las producciones estériles, será purificada y se controlará química y microbiológicamente.
- 4.2 Se prestará atención al mantenimiento de los sistemas de agua con el fin de evitar el riesgo de proliferación microbiana.
- 4.3 Después de desinfectar los sistemas de agua por medios químicos, se utilizará un procedimiento validado a fin de garantizar que el agente de desinfección sea eliminado de forma efectiva.
- 4.4 Se garantizará que las instalaciones, equipos y tuberías para la transferencia del producto, estén limpios antes del uso. Cuando se utilice aire comprimido se garantizará que éste sea seco, limpio y libre de aceite y se comprobará que la calidad del mismo cumpla con las especificaciones establecidas.
- 4.5 En las zonas donde se encuentren expuestos los productos o recipientes limpios, no se colocarán materiales que puedan desprender contaminantes.
- 4.6 Cuando el producto a granel no se envase inmediatamente, se especificará y respetará el periodo máximo de almacenamiento y las condiciones de este.
- 4.7 Cuando se transfiera el producto a granel almacenado hacia la máquina de llenado u otro punto de uso, se asegurará antes de ser utilizado, que no haya sido afectada su calidad.
- 4.8 Se mantendrá la homogeneidad de las emulsiones y suspensiones durante el llenado. Se prestará especial atención al comienzo del proceso, después de las paradas y al final del mismo a fin de que mantenga la homogeneidad.
- #### 5. VALIDACIÓN
- 5.1 Como en otras formas farmacéuticas, la cantidad de datos necesarios para demostrar la uniformidad en el

proceso de fabricación, varía de producto a producto, por tal razón, deben identificarse las fases críticas en cada operación y predeterminar las especificaciones, las cuales serán monitoreadas durante el proceso de validación.

- 5.2 Para líquidos y semisólidos son aspectos claves durante la validación, asegurar la correcta disolución u homogeneidad de los ingredientes farmacéuticos activos y preservos y la garantía en los límites de concentración de acuerdo a las especificaciones, antes, durante y después de la formulación y el llenado.

#### Validación de limpieza

- 5.3 Es imprescindible contar con procedimientos escritos, basados en estudios de validación previos, que establezcan los métodos de limpieza del equipamiento utilizado en producción, de manera que se evite cualquier contaminación entre lotes. Los mismos instruirán detalladamente sobre el modo de limpieza, solventes o detergentes indicados y parámetros de aceptación para cada caso.

- 5.4 Estará definido el tiempo máximo que puede transcurrir entre el final de la producción y el comienzo de la limpieza.

- 5.5 Se utilizarán, siempre que sea posible, líneas dedicadas para productos o clases de productos, los cuales contarán con los requisitos de limpieza establecidos y avalados mediante los resultados de la validación correspondiente.

#### 6. CONTROL DE CALIDAD

- 6.1 Se especificará y controlará la calidad química y microbiológica del agua usada en la producción.
- 6.2 Se controlará la calidad de las materias primas y materiales antes de ser incorporados al proceso productivo.
- 6.3 El producto final responderá a las especificaciones establecidas en farmacopeas o desarrolladas por el fabricante. En todo caso, las técnicas de ensayo aplicadas deberán estar validadas.

#### Ensayo microbiológico

- 6.4 Los líquidos y semisólidos con requisitos de esterilidad, serán sometidos a las pruebas de esterilidad oficialmente establecidas.

#### 7. ALMACENAMIENTO

- 7.1 Los líquidos y semisólidos cumplirán los requisitos de distribución y almacenamiento establecidos en la Regulación vigente para estas operaciones.

#### 8. BIBLIOGRAFÍA

- 8.1 Calidad y Buenas Prácticas de Manufactura, Francia, 1992
- 8.2 Buenas Prácticas de Producción de Semisólidos. Reino Unido.
- 8.3 Guía de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica, Malasia.,1992.
- 8.4 Buenas Prácticas de Producción Farmacéutica NC 26-211, 1992.
- 8.5 Tecnología de la Producción de Preparados Farmacéuticos Semisólidos. Dr. Rafael Ugarte Reyna, 1975.
- 8.6 Normas de Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Calidad de Medicamentos. Normas criterios y directivas que deben aplicar los inspectores encargados de fiscalizar el funcionamiento de la industria farmacéutica y que se recomienda para su utilización en la autoinspección. Serie de manuales ANMAT. 1975.
- 8.7 Guía de inspección de Buenas Prácticas de Manufactura, Secretaría Nacional de Salud, Bolivia, 1997.
- 8.8 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8<sup>va</sup> edición 2005.
- 8.9 Guide to inspections Oral solution and suspensions. Disponible en pagina web, septiembre 2005.
- 8.10 Guide to inspection of topical drug products. Disponible en pagina web, septiembre 2005.
- 8.11 Anexo 9 de la PIC/S, Julio de 2004.
- 8.12 Eudralex. EMEA, Julio de 2005.

**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](mailto:cecmed@cecmed.sld.cu)

Centro para el Control Estatal de la

Calidad de los Medicamentos.

**CECMED**