



REPÚBLICA DE CUBA

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS,
EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS**

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE FORMAS SÓLIDAS

ANEXO No. 02 DE LA REGULACIÓN No. 16-2012

**DIRECTRICES SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS**

CONTENIDO

PÁG.

1.	GENERALIDADES.....	3
2.	DEFINICIONES	3
1.	INSTALACIONES.....	4
4.	EQUIPOS	4
5.	PRODUCCIÓN	5
6.	CONTROLES DE PROCESO	6
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	7

1. GENERALIDADES

- 1.1 La Regulación No. 16-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos” establece los requisitos para que los medicamentos se produzcan, controlen, liberen y almacenen de acuerdo con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes en el país, 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 El desarrollo científico en el ámbito farmacéutico, la utilización de nuevas tecnologías y el desarrollo de la producción de formas sólidas han originado la necesidad de adicionar algunas especificaciones al Anexo 02 Buenas Prácticas de Fabricación de Formas Sólidas, incluido en la Regulación No. 16-2012, “Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos”.
- 1.4 Este Anexo complementa a la regulación No. 16-2012 y actualiza el Anexo No. 02 Buenas prácticas de fabricación de formas sólidas que aparece en la Resolución No. 39 de fecha 17 de mayo de 2004 del BRPS, al establecerse los requisitos particulares que deben ser considerados como guías generales a aplicar por cada organización que fabrique estas formas sólidas.

2. DEFINICIONES

- 2.1 *Cápsulas*: Formas farmacéuticas sólidas en las que el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) y los excipientes están contenidos dentro de un receptáculo o cubierta soluble adecuada. Las cubiertas pueden estar compuestas por dos piezas, un cuerpo y una tapa, o por una sola pieza.
- 2.2 *Compresión*: 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.
- 2.3 *Contaminante*: Cualquier otra sustancia ajena a los ingredientes de la formulación que se encuentre presente en el producto final.
- 2.4 *Excipiente*: Ingrediente de una forma farmacéutica distinto al IFA; es sinónimo de ingrediente inactivo.
- 2.5 *Fuerza de ruptura*: Medida de la integridad mecánica de las tabletas, que es la fuerza requerida para que se fracturen (es decir, se rompan) en un plano específico.
- 2.6 *Humedad residual*: Ensayo de control de proceso que determina la humedad existente en el granulado, mediante la evaporación del líquido remanente en él.

- 2.7 *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. El granulado se mueve en una cámara de expansión, suspendido en una corriente de aire caliente, que evapora el solvente utilizado en la operación.
- 2.8 *Reenvasado*: Acto de retirar una preparación de su envase primario original y colocarlo en otro envase primario, generalmente más pequeño.
- 2.9 *Tabletas*: Formas farmacéuticas sólidas en las que el IFA se mezcla con excipientes y se comprime para formar la dosis final. Las prensas para tabletas emplean punzones y matrices de acero para preparar tabletas compactadas, mediante la aplicación de altas presiones a las mezclas de polvos o granulados.
- 2.10 *Tiempo de desintegración*: Ensayo de control de proceso que determina el tiempo que demora la tableta en desintegrarse completamente en una solución prefijada.

3. INSTALACIONES

- 3.1 Las áreas destinadas a la producción de formas sólidas, se mantendrán cerradas y estarán dotadas de extractores de polvo.
- 3.2 Las áreas de pesada, mezclado, tamizado, granulación, secado y compresión tendrán que ser segregadas, con sistema de tratamiento de aire dedicado.
- 3.3 Se limpiarán cuidadosa y periódicamente los suelos, techos, paredes de las áreas de trabajo entre producciones de diferentes productos, de acuerdo con un programa detallado de limpieza e higiene.
- 3.4 Se evitará el uso de maderas o materiales porosos en las puertas y utensilios de limpieza dentro de las áreas de producción.
- 3.5 Se deberán establecer, controlar y registrar las condiciones ambientales de temperatura y humedad relativa durante todos los procesos, para asegurar que no se afecten los productos farmacéuticos durante la operación.
- 3.6 Se registrarán la temperatura y humedad relativa de los locales de almacenamiento de los productos intermedios, las tabletas y los materiales plásticos usados en el envasado.

4. EQUIPOS

- 4.1 Los equipos para las operaciones de mezclado, tamizado y cualquier otra operación que genere polvo estarán provistos de un sistema de extracción eficiente.
- 4.2 Los equipos, tanques, recipientes, líneas de conducción y bombas serán diseñados, contruidos e instalados de forma tal que se facilite su limpieza y mantenimiento.
- 4.3 Las líneas de conducción por las que se transfieren materias primas o productos serán de un material inerte.
- 4.4 Las superficies interiores de los equipos que estén en contacto con los componentes o preparaciones no serán reactivas, aditivas o absorbentes.

- 4.5 Se evitará el contacto con los componentes o las preparaciones, de todas aquellas sustancias necesarias para el funcionamiento del equipo, tales como lubricantes o refrigerantes.
- 4.6 Los equipos y los utensilios se limpiarán, mantendrán e higienizarán a intervalos adecuados para evitar el funcionamiento defectuoso o la contaminación.
- 4.7 Las mangas de los lechos fluidizados, utilizadas para recoger el polvo que se genera durante el proceso, se limpiarán y secarán entre un producto y otro; estas serán dedicadas, al menos, por grupo farmacológico.
- 4.8 Existirán medidas especiales implantadas para la limpieza de los filtros y las mangas de los lechos fluidizados. Estas medidas se seguirán a través de procedimientos establecidos y sus registros respectivos.
- 4.9 Los equipos se limpiarán al final de cada lote o a intervalos adecuados, siguiendo procedimientos de limpieza.
- 4.10 Se mantendrán registros de los parámetros críticos de cada proceso.
- 4.11 Se llevará un registro de roturas y mantenimiento de punzones y troqueles.
- 4.12 En la operación de compresión se usará un desempolvador.

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 cápsulas y tabletas serán colectadas en recipientes limpios, secos y etiquetados o identificados respecto al producto o material que se está procesando, su fortaleza (donde sea aplicable) y número de lote.
- 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, respecto al ambiente al que está expuesta la solución y al tiempo que esta podrá conservarse antes de su uso.
- 5.6 Cuando el producto no se envase inmediatamente después de su troquelación o encapsulación, se especificarán las condiciones y el período máximo de almacenamiento.
- 5.7 Se filtrará el aire utilizado en el secado de las tabletas revestidas a través de un filtro estéril de 40 micras (o menos), para eliminar la presencia de partículas visibles.

- 5.8 Se contará con procedimientos adecuados para prevenir las confusiones de materias primas, granulado y tabletas.
- 5.9 Todos los ajustes que se realicen durante el proceso se reflejarán en el registro de producción de lotes.
- 5.10 Las operaciones de fabricación de polvos para cápsulas seguirán en general las mismas prácticas que para tabletas.
- 5.11 El proceso de mezclado será validado.
- 5.12 El reprocesamiento de un empaque secundario (por ejemplo, retirar el blíster de un paquete de cartón y colocarlo en otro paquete de cartón) estará permitido siempre que se mantenga la fecha límite de uso original y se garantice la integridad del blíster.
- 5.13 Se aumentará la frecuencia de control de los parámetros críticos del proceso de compresión de los lotes reprocesados.

6. CONTROLES DE PROCESO

- 6.1 Serán monitoreados y plasmados en el registro de producción de lotes los parámetros críticos de cada proceso.
- 6.2 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 residual en el proceso de granulación, que permitan asegurar que el producto se mantenga dentro de sus especificaciones. Los valores obtenidos en el proceso deben graficarse, reflejando el gráfico en el registro de producción de lotes.
- 6.3 Para tabletas con un peso unitario igual o menor a 650 mg, se tomará una muestra de tabletas enteras correspondiente lo más cercano posible a 6,5 g. Para tabletas con un peso unitario mayor de 650 mg, se tomará una muestra de 10 tabletas.
- 6.4 Con el fin de conseguir la suficiente precisión estadística para la determinación de la fuerza de ruptura promedio, se analizarán como mínimo muestras de 6 tabletas a intervalos de tiempo determinados.
- 6.5 Se llevará un registro por escrito de las condiciones de funcionamiento del equipamiento en el sistema de secado empleado.
- 6.6 Antes y después de cada proceso de molienda, se revisarán las mallas y accesorios que puedan desprender partículas de metal.
- 6.7 Se documentarán y establecerán procedimientos para garantizar que los puntos críticos cumplan los parámetros establecidos cada vez que se operen las máquinas.
- 6.8 Los parámetros críticos de la compresión serán ajustados al realizarse el arranque en las máquinas troqueladoras.
- 6.9 Se establecerán la frecuencia y la cantidad de unidades a tomar para la medición y control de los parámetros críticos durante el proceso de compresión.

6.10 Se realizarán controles estrictos durante el envasado y etiquetado para evitar mezclas.

6.11 Durante el proceso de envase se aplicará un plan de inspección estándar para verificar que el envase es adecuado. Se realizará una inspección visual para verificar que se ha colocado el producto correcto en el envase adecuado con el etiquetado correspondiente. Se evaluará la integridad del sellado. Se identificarán los tipos de defectos y su criticidad durante las operaciones de inspección.

7. BIBLIOGRAFÍA

7.1 CECMED. Regulación 16-2000. Anexo 02 “Buenas Prácticas para la fabricación de formas sólidas”. 2004.

7.2 CECMED. Regulación No. 16-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos”. 2012.

7.3 USP 35 Farmacopea de los Estados Unidos de América. 2012.

7.4 WHO. Technical Report Series, No. 961, 2011.

7.5 WHO. Technical Report Series, No. 986, 2014.