

Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de Uso Humano

Anexo 13

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS EN AEROSOL PRESURIZADO CON DOSIFICADOR, PARA INHALACIÓN

Principio

La fabricación de medicamentos en aerosoles presurizados para inhalación con válvulas dosificadoras exige algunas precauciones especiales debido a la naturaleza particular de esta forma farmacéutica. Debe hacerse en condiciones que reduzcan al mínimo la contaminación microbiana y por partículas. Tiene también una importancia especial la Calidad de los componentes de la válvula y, en el caso de suspensiones, la uniformidad.

General

1. Actualmente hay dos métodos comunes de fabricación y llenado, que son los siguientes:

- a) sistema de dos fases (llenado a presión). Se hace una suspensión del principio activo en un propelente de elevado punto de ebullición, se introduce la dosis en el recipiente, se ajusta la válvula y se inyecta a través del vástago de la válvula el propelente de menor punto de ebullición para completar el producto terminado. La suspensión de principio activo en el propelente se mantiene fría para reducir las pérdidas por evaporación.
- b) Proceso en una fase (llenado en frío). Se suspende el principio activo en una mezcla de propelentes y se mantiene a alta presión y/o baja temperatura. A continuación se llena directamente el recipiente con la suspensión de una sola vez.

Instalaciones y equipos

2. La fabricación y el llenado deben realizarse, en la medida de lo posible, en un sistema cerrado. El área debe cumplir los requisitos de al menos grado D según ISO 14644.

3. Cuando se encuentren expuestos los productos o componentes limpios se debe suministrar a la zona aire filtrado. Para las áreas se debe cumplir al menos grado C según ISO 14644. El ingreso se realizará mediante esclusas de aire, del mismo grado que el área a la que se ingresa.

4. El control de humedad y temperatura de las áreas es de gran importancia por lo que debe monitorearse en forma continua. Debe existir un sistema de alarma sobre todo para la humedad.

Producción y control de calidad

4. Las válvulas dosificadoras de los aerosoles son un dispositivo de ingeniería más complejo que la mayoría de los componentes farmacéuticos. Las especificaciones, la toma de muestras y los ensayos deben tener esta consideración presente. Es de especial importancia la auditoría del sistema de garantía de Calidad del fabricante de la válvula.

5. Todos los fluidos (por ejemplo, propelentes líquidos o gaseosos) se deben filtrar para eliminar las partículas de un tamaño superior a $0,2 \mu$. Es recomendable una filtración adicional, cuando sea posible, inmediatamente antes del llenado.

- 49 **6.** Los recipientes y las válvulas deben limpiarse utilizando un procedimiento validado adecuado al
50 uso del producto a fin de garantizar la ausencia de cualquier contaminante como los adyuvantes del
51 proceso de fabricación (p.ej. lubricantes) o contaminantes microbiológicos indebidos. Tras la
52 limpieza, se deben mantener las válvulas en recipientes cerrados y limpios y se deben tomar
53 precauciones para no introducir contaminación durante el manejo subsiguiente, por ejemplo, a la
54 hora de tomar muestras. Los recipientes deben ingresar a la línea de llenado en condiciones
55 apropiadas de limpieza, o se deben limpiar en la línea inmediatamente antes del llenado.
56
- 57 **7.** Se deben tomar precauciones para garantizar la uniformidad de las suspensiones en el punto de
58 llenado durante todo el proceso de llenado.
59
- 60 **8.** Cuando se utilice un proceso de llenado en dos fases, es necesario garantizar que ambas fases
61 tienen el peso correcto para conseguir la composición adecuada. A este fin, es conveniente controlar
62 el 100% del peso en cada etapa.
63
- 64 **9.** Los controles después del llenado deben garantizar la ausencia de fugas indebidas. Todo ensayo
65 de fugas se debe realizar de forma que se evite la contaminación microbiana y se debe controlar la
66 humedad residual.
67
68
69