



Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

Anexo 10: Fabricación de medicamentos en aerosol presurizado con dosificador, para inhalación

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página *web* de la Comisión Europea:
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

Principio

La fabricación de medicamentos en aerosoles presurizados para inhalación con válvulas dosificadoras exige algunas disposiciones 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.
3. Cuando se encuentren al descubierto los productos o componentes limpios se suministrará a la zona aire filtrado; esta zona cumplirá los requisitos de un medio ambiente de al menos grado D y se entrará a ella mediante esclusas de aire.

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 deberán 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 filtrarán para eliminar las partículas de un tamaño superior a 0,2 μ . Es recomendable una filtración adicional, cuando sea posible, inmediatamente antes del llenado.
6. Los recipientes y las válvulas deben limpiarse utilizando un procedimiento validado adecuado al uso del producto a fin de garantizar la ausencia de cualquier contaminante como los adyuvantes del proceso de fabricación (p.ej. lubricantes) o contaminantes microbiológicos indebidos. Tras la limpieza, se mantendrán las válvulas en recipientes cerrados y limpios y se tomarán



precauciones para no introducir contaminación durante el manejo subsiguiente, por ejemplo, a la hora de tomar muestras. Se enviarán los recipientes a la línea de llenado en condiciones de limpieza, o se limpiarán en la línea inmediatamente antes del llenado.

7. Se tomarán precauciones para garantizar la uniformidad de las suspensiones en el punto de llenado durante todo el proceso de llenado.
8. Cuando se utilice un proceso de llenado en dos fases, será necesario garantizar que ambas fases tienen el peso correcto para conseguir la composición adecuada. A este fin, a menudo es conveniente controlar el 100% del peso en cada etapa.
9. Los controles después del llenado garantizarán la ausencia de fugas indebidas. Todo ensayo de fugas se realizará de forma que se evite la contaminación microbiana o la humedad residual.