



UF3: Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

- Les preparacions parenterals són preparacions estèrils destinades a la seva administració per injecció, perfusió o implantació en el cos humà o animal.
- Les preparacions parenterals poden requerir l'ús d'excipients, per exemple, per assegurar la isotonia amb la sang, ajustar el pH, augmentar la solubilitat, evitar la degradació dels principis actius o proveir a la preparació de propietats antimicrobianes.
- Els excipients han de ser inerts respecte al principi actiu, el material de condicionament i les persones

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

- Tipus de preparacions parenterals:
 - Preparacions injectables.
 - Preparacions per a perfusió.
 - Preparacions concentrades per a injectables o per a perfusió.
 - Pólvores per a injectables o per a perfusió.
 - Implants.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.1 Preparacions injectables

- Són **solucions, emulsions o suspensions estèrils**.
- Poden presentar una forma límpida sense partícules o tenir algun sediment fàcilment dispersable per agitació.
- No ha de presentar divisió de fases ni tenir partícules aïllades a l'interior.
- Poden ser **unidosi** o **multidosi**.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.2 Preparacions per a perfusió.

- Són **solucions aquoses** o **emulsions** de la fase externa aquosa **(O/A)** normalment **isotòniques amb la sang**.
- S'administren en gran volum (100 ml o més).
- Han de ser límpides o no presentar cap divisió de fase.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.3 Preparacions concentrades per a injectables o per a perfusió.

- Els concentrats per a preparacions injectables o per a perfusió són dissolucions estèrils, destinades a la seva injecció o perfusió després de la seva dilució.
- Abans de la seva administració es dilueixen fins al volum indicat en un líquid especificat.
- Després de la seva dilució, han de satisfer els requisits establerts per a preparacions injectables o les preparacions per a perfusió.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.4 Pólvores per a injectables o per a perfusió.

- Aquestes substàncies sòlides s'afegeixen un líquid apropiat amb un volum determinat, el qual a l'agitar donen una solució límpida sense partícules o bé una suspensió uniforme. Després d'aquest procés ha de complir els requeriments dels anteriors.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.5 Implants.

- Són preparacions sòlides d'una mida i forma adequada.
- Han d'assegurar l'alliberació de substàncies actives durant un llarg període de temps.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

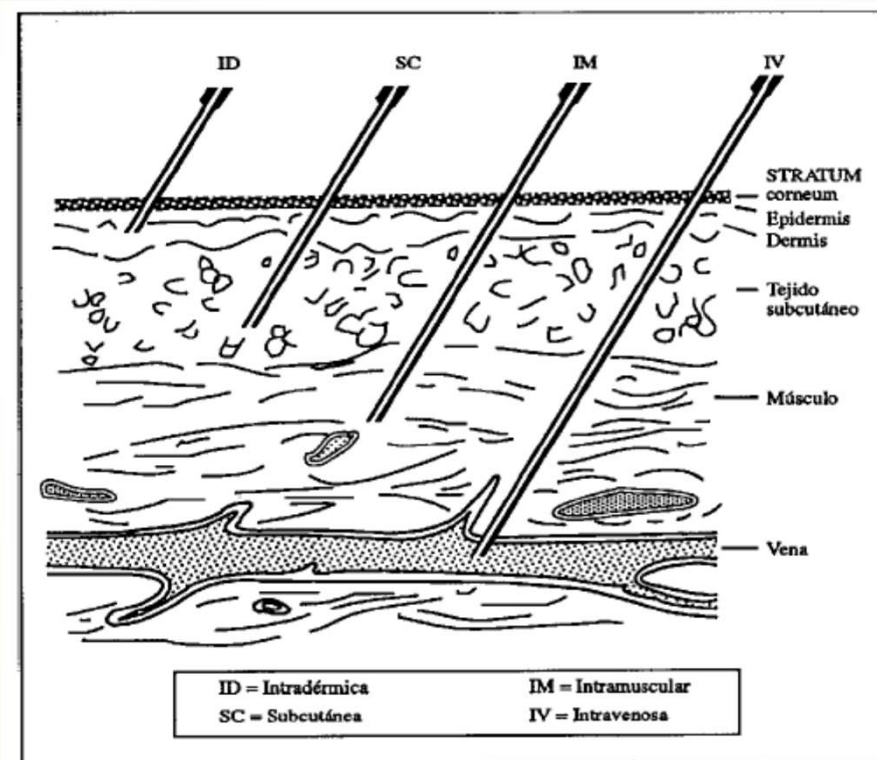
1.6 Objectius dels injectables.

- **Terapèutic: administració de medicament per a contrarestar una malaltia.**
- **Preventiu: administració de vacunes per a evitar algunes epidèmies.**
- **Diagnòstics: són medis de contrast per a realitzar certs exàmens.**

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Vies d'administració.



Esquema del lugar de inyección de distintas vías de administración parenteral:
Vía subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Vies d'administració.

Via	Lloc	Volum	Exemple d'ús
Intravenosa	Vena	Variable	Administració de fàrmacs Nutrició parenteral
Intramuscular	Músculs	0,1-5mL	Administració de vacunes
Subcutània	Teixit	1-1,5mL	Administració d'insulina Administració de vacunes
Intradèrmica	Dermis, pell	0,1-0,5mL	Diagnòstic Administració de vacunes
Intraarticular	Sac sinovial de l'articulació	Petit	Tractament de patologies a nivell d'una articulació.
Intratecal	Espai subaracnoideo de la medul·la espinal		Tractament de la meningitis Diagnòstic.
Epidural	Espai epidural de la medul·la espinal	Variable	Anestèsia.
Intracardiaca	Múscul cardíac	Petit	Atac cardíac
Intraarterial	Artèria	Variable	Contrast radioopac Infusió antineoplàstica a altes concentracions

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Requisits.

1.7.1. Limpidesa

Absència de partícules en suspensió detectables per control òptic en els tipus solucions.

Partícules més comuns:

- Vidre.
- Partícules o residus de carbonització (esterilització).
- Partícules diverses del procés.
- Microorganismes.
- Precipitats.

Un sistema per assegurar la limpidesa és la filtració utilitzant un filtre adequat que no aportí més partícules.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Requisits.

1.7.2. Neutralitat

- **El pH de la sang** és de **7,35 - 7,40**. Si el principi actiu exigeix un pH no fisiològic es preferible ajustar el preparat amb un àcid o una base.
- Solament s'utilitzen solucions reguladores febles de baixa concentració, quan aquest interval d'estabilitat del principi actiu és molt reduït. L'altra alternativa és fer el producte sòlid.
- Les solucions reguladores més utilitzades són les barreges de **fosfat monosòdic i disòdic**. Aquestes sals permeten un interval de regulació de 5,4 a 8, tenint el màxim poder de regulació a 6,8.
- També es poden fer servir:
 - Barreges de àcid cítric/citrat de sodi (3 - 6).
 - Barreges de acètic/acetat de sodi (3,6 - 5,6).
 - Barreges de Hidrogencarbonat de sodi/ carbonat de sodi (9,2 - 10,7).

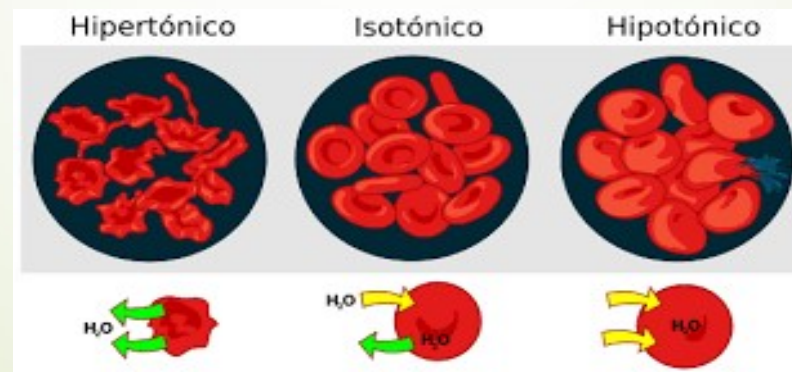
NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Requisits.

1.7.3. Isotonia

- Aquestes preparacions han de tenir la mateixa pressió osmòtica que els fluids tissulars.
- Les solucions **hipotòniques** produeixen la **hemòlisi** de les cèl·lules de flux sanguini.
- I les **hipertòniques** la **plasmòlisi**.



NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Requisites.

1.7.3. Isotonia

- Per ajustar aquest paràmetre es poden fe servir aquest mètodes:
 - Mètode basat en la determinació de la concentració molecular.
 - Mètode basat en el descens crioscòpic.
 - Mètode basat en l'equivalent isotònic del clorur de sodi.
 - Mètode de la dilució.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Requisits.

1.7.4. Apirogènia

- Els **pirògens** són substàncies que una vegada injectades, siguin capaces de provocar un procés febril al malalt.
- Són d'origen mineral, biològic i químic.
- Molt sovint són termostables i resisteixen l'esterilització en autoclau, a més passen per la majoria de filtres.
- Les precaucions que s'han de seguir per evitar-los, passen per tenir unes instal·lacions ben controlades i uns productes controlats i recents.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Requisits.

1.7.4. Apirogènia

- Els sistemes d'eliminació de pirògens són molt variats:
 - Adsorció sobre carbó actiu.
 - Tractament amb agents oxidants.
 - Filtració amb filtres de profunditat.
 - Escalfament en medi àcid o àlcali.
 - Calor seca.
- El control d'aquestes substàncies es pot realitzar per:
 - Mesura de l'augment de temperatura en conills.
 - Mètode de coagulació del lisat d'amebòcits (*Limulus polyphenus* LAL) per les endotoxines.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.8 Formulació d'injectables.

- **Vehicles i dissolvents:** el **principal és l'aigua pura per a injectables**, obtinguda de l'aigua potable tractada per que sigui pirògena, transparent, incolora i insípida.
Les altres substàncies no aquoses han de posseir una viscositat, puresa i innocuïtat adequades. Es classifiquen segons siguin **hidrosolubles** o **liposolubles**.
Dels primers tenim el etanol, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol o glicerina i altres.
Dels **liposolubles** tenim els olis vegetals, oleat d'etil, miristat d'isopropil, i altres.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.8 Formulació d'injectables.

- **Substàncies auxiliars i excipients:**

Agents solubilitzants: són dissolvents solubles en aigua (anterior) o tensioactius que faciliten la dissolució del principi actiu.

Reguladors de pH i agents isotonitzants: regulen el pH dins de valors fisiològics i augmenten l'estabilitat del principi actiu.

Conservaments antimicrobians: solament es posen per garantir la seguretat i l'estabilitat del injectable, i s'afegeix la mínima quantitat que garanteixi aquest objectiu,

Conservaments antioxidants: preven aquest procés augmentant l'estabilitat del preparat.

Altres substàncies auxiliars: viscositzants, tensioactius, anestèsics locals, vasoconstrictores, crioprotectors...

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.8 Formulació d'injectables.

- Substàncies auxiliars i excipients:

Características físico-químicas y microbiológicas de algunos conservadores que pueden ser utilizados en la formulación de preparados inyectables

CONSERVANTE	A	B	C	D	E	F
Cloruro de benzalconio	4-10	< 1,0	+++	++	++	0,01-0,25
Alcohol bencílico	≤ 5	1,3	+++	+	+	1
Clorobutanol	≤ 4		+++	+++	++	0,3-0,5
Clorocresol	≤ 8,5	117-190	+++	++	+	0,1
Cresol	≤ 9		++	+	+	0,3
Etanol			+++	+++	++	15-20
Fenol	≤ 9		++	+	+	0,25-0,5
Feniletanol	≤ 7		++	+++	+	0,3-0,5
Sulfitos*	≤ 4		+	+	++	0,1
Tiomersal	7-8		+++	++	++	0,002-0,01
Parabenes	3-9,5	7,5 a 280**	++	+	++	0,01-0,4

A: pH óptimo de actividad. B: coeficiente de reparto aceite vegetal/agua. C: actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas. D: actividad antimicrobiana contra bacterias gramnegativas. E: actividad antimicrobiana contra hongos. F: concentración recomendada (% p/N).

* Sulfitos inorgánicos: sulfito sódico, metabisulfito sódico, piro-sulfito. ** En función de la longitud de cadena carbonada. +++: activo, ++: moderadamente activo; +: poco activo.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.8 Formulació d'injectables.

- Substàncies auxiliars i excipients:

TABLA	
Excipientes más habituales en la formulación de inyectables de pequeño volumen	
FUNCION	EJEMPLOS MAS CARACTERISTICOS
Solubilizantes Cosolventes	Etanol, propilenglicol, benzoato de bencilo, PEG 300
Tensioactivos	Polisorbatos, aceite de ricino polioxietilenado, lecitina, polioxietilenos
Reguladores de pH	Acido cítrico, citrato sódico, ácido tartárico, tartrato sódico, ácido benzoico, benzoato sódico, ácido maleico, ácido láctico, fosfato potásico, hidrógeno y dihidrogenofosfato sódicos, acetato sódico, bicarbonato sódico.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.8 Formulació d'injectables.

- Substàncies auxiliars i excipients:

TABLA

Excipientes más habituales en la formulación de inyectables de pequeño volumen

FUNCION	EJEMPLOS MAS CARACTERISTICOS
Isotonizantes	NaCl, KCl o glucosa en c. s. para isotonzar
Antimicrobianos	Alcohol bencílico, fenol, clorobutanol, parabenos, cresoles, nitrato fenilmercurico, cloruro de benzalconio.
Antioxidantes Reductores	Acido ascórbico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, tiourea.
Bloqueadores	Esteres del ácido ascórbico, butihidroxitolueno (BHT), tocoferoles.
Sinérgicos	Acido ascórbico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico.
Quelantes	Sales del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.8 Formulació d'injectables.

- Substàncies auxiliars i excipients:

TABLA

Excipientes más habituales en la formulación de inyectables de pequeño volumen

FUNCION	EJEMPLOS MAS CARACTERISTICOS
Otros	
Humectantes y emulsificantes	Dioctilsulfosuccinato sódico (DOSSNa), glicerina.
Suspensores	Monoestearato de aluminio, gelatina (no antigénica), manitol, povidona, carboximetilcelulosa sódica (CMCNa), sorbitol.
Anestésicos locales Vasoconstrictores	Alcohol bencílico, lidocaína Epinefrina