

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.1 Formes oftàlmiques

- **Col·lis o gotes oftàlmiques.** Són dissolucions o suspensions estèrils, d'una o varies substàncies medicamentoses en un vehicle aquós o oliós destinades a la seva instil·lació en el sac conjuntiu.
- **Pomades oftàlmiques.** Són preparacions semisòlides destinades a la seva aplicació en el sac conjuntiu o en el marge de les parpelles.
- **Solucions per a banys oftàlmics.** Són solucions aquoses estèrils que s'utilitzen directament, sense diluir.
- **Preparats sòlids o inserts oculars.** Són sistemes polimèrics que contenen medicaments.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2 Gotes oftàlmiques o col·liris.

- Els **col·liris** han de ser **estèrils**. Les solucions oftàlmiques han de ser convenientment **tractades per filtració**.
- Les partícules sòlides no són la única causa de les molèsties que puguin ocasionar els col·liris. La **instil·lació** de solucions amb característiques de pH i de pressió osmòtica que s'allunyen de les fisiològiques pot introduir mal i irritació.
- També s'ha de tenir en compte que alguns medicaments o altres components habituals en els col·liris (conservants diversos) de vegades ocasionen, per si mateixos, mal i irritació.
- En **resum**, els col·liris han de formular-se amb la fi d'adaptar-los, en la mesura del possible, a les condicions fisiològiques que prevalen en el lloc d'aplicació (pressió osmòtica, pH) i acomplir amb els requisits que se'ls exigeixen (esterilitat, partícules contaminants, etc.).

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

En la formulació dels col·liris hauran d'intervenir, a més del **vehicle líquid** i el **medicament** pròpiament dit, **coadjuvants diversos** que, en conjunt, permeten proporcionar al preparat les que característiques exigides.

Volumen de solución isotónica a obtener por disolución en c. s. de agua, para algunos principios activos de aplicación oftálmica

FARMACO (1,0 g.)	VOLUMEN DE SOLUCION ISOTONICA A OBTENER, POR DISOLUCION EN C. S. DE AGUA ML. ml
Atropina, sulfato	14,3
Bórico, ácido	55,7
Cloramfenicol, succinato sódico	15,7
Cocaína, clorhidrato	17,7
Efedrina, sulfato	25,7
Adrenalina, bitartrato	20,0
Adrenalina, clorhidrato	32,3
Homatropina, metil bromuro	21,0
Neomicina, sulfato	12,3
Fisostigmina, salicilato	17,7
Pilocarpina, clorhidrato	26,7
Piperocaína, clorhidrato	23,3
Polimixina B, sulfato	10,0
Procaína, clorhidrato	23,3
Plata, nitrato	36,7
Sodio, bicarbonato	72,3
Sodio, sulfacetamida	25,7
Estreptomina, sulfato	7,7
Cinc, sulfato	16,7

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

1. Vehicle

La majoria dels medicaments que s'utilitzen en col·liris es formulen en solució o en suspensió aquosa (**aigua purificada estèril**)

En algunes ocasions, generalment tractant-se de **fàrmacs inestables en mitjà aquós**, es preparen en **vehicles oliosos**. Es solen **utilitzar olis vegetals** (d'oliva o de cacauet) purs, neutres i estèrils. També és possible emprar **vehicles lipòfils semisintètics**.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

2) Coadjuvants

Objectius dels coadjuvants:

- ajustar la tonicitat,
- corregir o estabilitzar el pH,
- mantenir la esterilitat,
- Solubilitzants
- viscositzants
- estabilitzadors diversos.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

2) Coadjuvants

- **Correctors de la pressió osmòtica:** El fluid lacrimal és **isoosmòtic (0,9% NaCl)**.
- **Regulació de tolerància:**
El fluid lacrimal presenta un valor de pH comprès entre **7,4 i 7,7**. Els col·liris han de preparar-se, com a norma general, a pH fisiològic.

Mescla	Marge de pH
Àcid bòric-tetraborat sòdic	6,8-9,1
Fosfat àcid de sodi-fosfat de sodi	4,5-9,8
Àcid cítric-citrat de sodi	2,5-6,5

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

2) Coadjuvants

- **Estabilitat química.**

La majoria dels medicaments que s'administren en col·liris són sals d'àcids forts i bases febles, de forma que són més estables a valors baixos de pH (3 a 5).

La preparació de les seves solucions a pH pròxim al fisiològic suposarà una disminució en el període de validesa del preparat.

- **Antioxidants.**

El més emprat és el **metabisulfit de sodi**. La **seva acció protectora pot millorar-se** substituint-se l'aire de l'envàs per un **gas inert**. No obstant, presenta diversos problemes que es relacionen amb la possibilitat d'increment o reducció de l'activitat d'alguns antibacterians i la seva incompatibilitat amb materials propis de l'envàs.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

2) Coadjuvants

- **Antisèptics i antifúngics.** Per a envasos multidosi, amb la fi de mantenir l'esterilitat al llarg de la seva utilització han d'incorporar conservant en la seva fórmula. El conservant triat ha de tenir una sèrie de propietats:
 - Efectivitat immediata i d'ampli espectre microbià.
 - Innocuïtat font a l'ull sense que provoqui dolor i irritació importants.
 - Compatibilitat amb els principis actius i altres components del col·liri.
 - Estabilitat en les condicions d'esterilització i durant la seva conservació.
 - La concentració requerida serà baixa i aquesta haurà de trobar-se lluny dels seu valor de solubilitat per a evitar que es formen cristalls a baixes temperatures.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

2) Coadjuvants

- **Antisèptics i antifúngics.**

Cap dels conservants posseeix totes aquestes propietats, per això, la seva elecció requereix un estudi curós.

Les farmacopees recomanen:

- sobre tot, clorur de benzalcoï (0,01% m/v),
- nitrat o acetat de fenilmercuri (0,002% m/v),
- clorbutanol (0,5% m/v)
- acetat de clorhexidina (0,01% m/V),
- alcohol feniletílic (0,5% m/v).
- Altres que també s'han utilitzat són thiomersal, p-hidroxibenzoats i cetrímid.

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

2) Coadjuvants

- **Viscositzants.**

S'utilitzen per a perllongar el contacte amb l'ull i millorar així la resposta terapèutica. Amb aquest fi s'utilitzen polímers que, a més de posseir altres propietats exigibles a tot coadjuvant:

- han de ser fàcilment esterilitzables,
- les seves solucions han de filtrar-se amb facilitat
- el seu índex de refracció ha de ser adequat per a la correcta visió.

De entre els derivats de la cel·lulosa, el més emprat és la **hidroxipropilmetilcel·lulosa**, però presenta l'inconvenient de formar precipitats quan es sotmet a esterilització per calor. **L'alcohol polivinílic** també és molt utilitzat. Recentment s'ha proposat l'ús de polímers dotats de propietats bioadhesives, entre els que es troben **l'àcid poliacrílic** i el **Carbopol® 941**.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Esterilització.

1.1. Conceptes generals

- L'**esterilitat** és una **exigència** per a tot medicament destinat a una administració per **via parenteral**, o a ser **aplicat sobre l'ull** o una **ferida oberta**.
- És la característica que han de tenir tots els productes que s'utilitzin a la pràctica mèdic hospitalària: **material quirúrgic**, **material de guariment i sutura**, **xeringues**, **agulles hipodèrmiques**...
- **Esterilització**: eliminació o mort de tots els microorganismes que conté un objectiu o substància, i que es troben condicionats de tal forma que no puguin contaminar-se de nou.
- En la pràctica, el terme d'**esterilitat** s'expressa coma **probabilitat matemàtica** de que un producte romangui contaminat amb microorganismes supervivents després d'haver estat exposat a un procés d'esterilització.
- La Farmacopea Europea fixa un objectiu clar quan diu que els procediments i precaucions emprats han de proporcionar un nivell teòric de supervivència d'un microorganismes en $1 \cdot 10^6$ unitats esterilitzades de producte terminat (**Nivell de Garantia d'Esterilitat, NGE**).

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Esterilització.

1.1. Conceptes generals

- **Sanititzant:** agent que disminueix la càrrega microbiana total a un nivell és segur per a la població. Només és aplicable sobre objectes inanimats.
- **Desinfectant:** agent que elimina la càrrega microbiana total en superfícies inanimades, per exemple habitacions.
- **Antisèptic:** agent que controla i redueix la presència de microorganismes potencialment patògen sobre la pell i o mucoses (només poden aplicar-se externament sobre éssers vius).

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Esterilització.

1.2.Tècniques d'esterilització. Classificació

Els **mètodes d'esterilització** poden actuar sobre els microorganismes de tres formes:

- produint la seva mort o destrucció cel·lular (**bactericides**),
 - desactivant-los i inhibint el seu creixement i multiplicació (**bacteriostàtics**)
 - retenint-los mecànicament sobre un filtre adequat.
- Els **mètodes d'esterilització** poden ser:
 - Esterilització per **agents físics**
 - Esterilització per **agents químics**

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Esterilització.

1.2.Tècniques d'esterilització. Classificació

- Esterilització per agents físics

Calor sec	Acció directa de la flama	Roig incipient
		Incineració
Calor humit	Acció de l'aigua calent	Acció directa de la flama
		Estufa de calor sec
Radiacions	Ionitzants	Bany Maria Bullint
		Escalfament repetit
Radiacions	Ultravioletes	Ebullició directa
		Autoclau

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Esterilització.

1.2.Tècniques d'esterilització. Classificació

- Esterilització per agents químics

Antisèptics	Alcohols
	Iode
	Agents catiónics, aniònics i anfòters
	Organo mercurials
	Colorants
Desinfectants i/o esterilitzants	Clor i compostos clorats
	Aldehids
	Òxid d'etilè
	Compostos fenòlics
	Àcids i àlcalis

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.Tècniques d'esterilització. Classificació

El mètode **d'esterilització per calor** és el que proporciona **majors garanties d'esterilitat**, per el que es considera el principal mètode d'esterilització, sempre que les característiques dels materials i productes ho permetin (**no apte per a materials i productes termolàbils**)

L'eficàcia esterilitzant de la calor està en funció de la

- **temperatura assolida,**
- **del temps de tractament i**
- **de presència o absència d'aigua en el medi.**

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.1 Esterilització per calor humit.

En presència d'aigua ("calor humit") la **mort dels microorganismes** es pot atribuir a la **coagulació i desnaturalització** de les seves **proteïnes essencials**

Equips d'esterilització per calor humit:

- **Mètode d'aigua bullint.** Aquest sistema **no assegura un procés d'esterilització**, pel que no pot ser considerat com un mètode d'esterilització pròpiament dit.
- **Mètode de tyndal lització.** Consisteix en escalfar el medi líquid a una temperatura de 100°C durant un temps comprés entre 20-45 minuts, repetint l'operació en tres o més dies successius.
En cada cicle es destrueixen les formes vegetatives dels microorganismes, i en el període entre cicles es produeix la germinació de les espores supervivents, que seran destruïdes al cicle següent.
Aquesta tècnica gairebé no s'utilitza a la indústria farmacèutica, encara que es continua utilitzant en alguns laboratoris d'anàlisis microbiològics.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

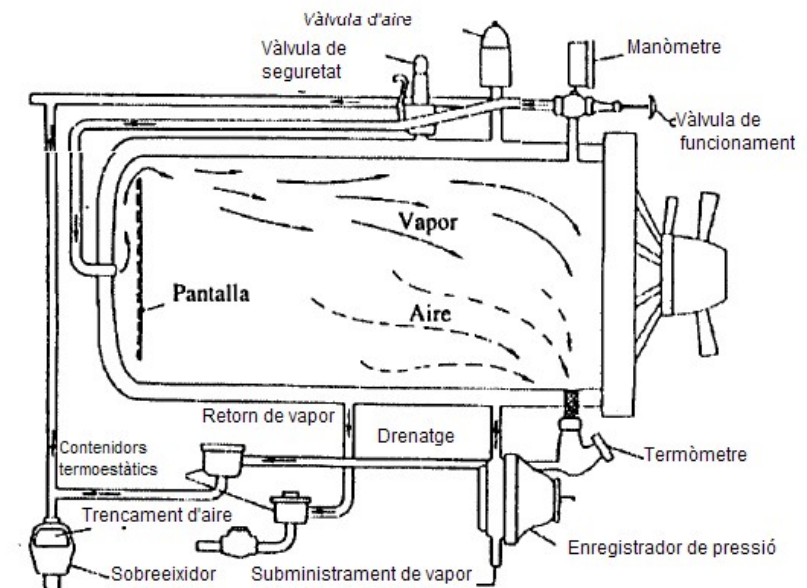
2.1.Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.1 Esterilització per calor humit.

- **Esterilització amb pressió i temperatura.** L'esterilització sota aquestes condicions es realitza en **autoclau**.

Existeixen diferents tipus d'autoclau, però en tots ells poden diferenciar-se tres parts fonamentals:

- **La cambra d'esterilització**, on es situa la càrrega o el material que es vol esterilitzar col·locat en cistells.
- **Sistema generador de vapor**, que pot trobar-se en el mateix recipient de la cambra (models més senzills) o com un recipient independent des del que es condueix el vapor d'aigua a la cambra.
- **Els elements de control**, per a poder portar un registre de pressió, temperatura i temps durant tot el cicle



Tall longitudinal d'un autoclau (les línies contínues representen el flux de vapor i les discontinües, el de l'aire).

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

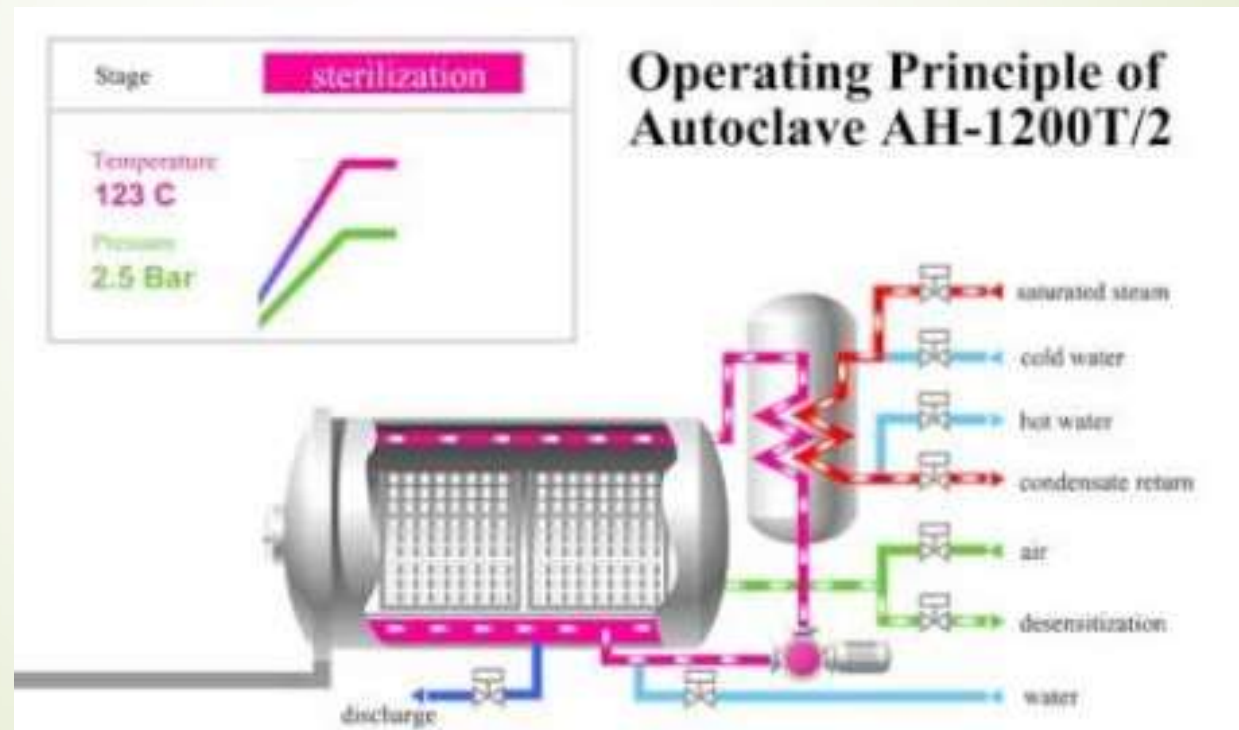
2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.1 Esterilització per calor humit.

- Autoclavus.

Les fases del procés d'esterilització:



NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.1 Esterilització per calor humit.

- Autoclaus.

Les **fases del procés d'esterilització**:

a) Fase d'escalfament. Una vegada carregat, tancat i connectat l'autoclaui, s'inicia la calefacció, **purgant l'autoclaui**", té per objecte eliminar tot l'aire de l'interior de la cambra d'esterilització, degut a que **l'aire no es tan bon conductor de la calor** com el vapor, a més a més les indicacions del panell de control no correspondrien als valors definits per a vapor d'aigua pur (**en els grans autoclaus industrials, l'eliminació de l'aire de la cambra es porta a terme automàticament mitjançant bombes de buit**). Posteriorment, es tanca la vàlvula quedant el sistema hermèticament tancat, i es van incrementant la temperatura i la pressió a l'interior de l'autoclaui. Aquesta fase termina quan s'assoleix el valor de temperatura desitjada.

Temperatura (°C)	100	112	121	128	134	144
Pressió (atm)	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	4,0

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.1 Esterilització per calor humit.

- Autoclaus.

Les **fases del procés d'esterilització**:

b) Fase d'esterilització. És tot el temps que el material es troba sotmès a la temperatura fixada. No pot establir-se una norma estricta sobre la relació temps-temperatura, degut a que aquest temps, i, per tant, l'eficàcia del procés, no està sols en funció de la temperatura, sinó també de la càrrega de l'autoclau. De forma aproximada, pot indicar-se la següent relació:

115°C 30 min

120°C 20 min

135°C 15 min

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.1 Esterilització per calor humit.

- **Autoclaus.**

Les **fases del procés d'esterilització:**

c)Fase de refredament. Durant aquesta etapa, el material torna a la temperatura ambient, la cambra, a la pressió atmosfèrica. Encara que és elemental, convé recordar que no s'ha d'intentar obrir l'autoclau fins que la temperatura no hagi baixat, com a mínim, fins a 100°C, amb el que la pressió interior s'haurà igualat a la pressió atmosfèrica. Si no es fa així, a part dels perills per a l'operador, suposaria el trencament dels envasos del material esterilitzat.

El mètode d'esterilització en autoclau és el de preferència per a esterilitzar materials de cura, instrumental quirúrgic, recipients buits i solucions de substàncies termoestables (esterilització en recipients tancats).

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

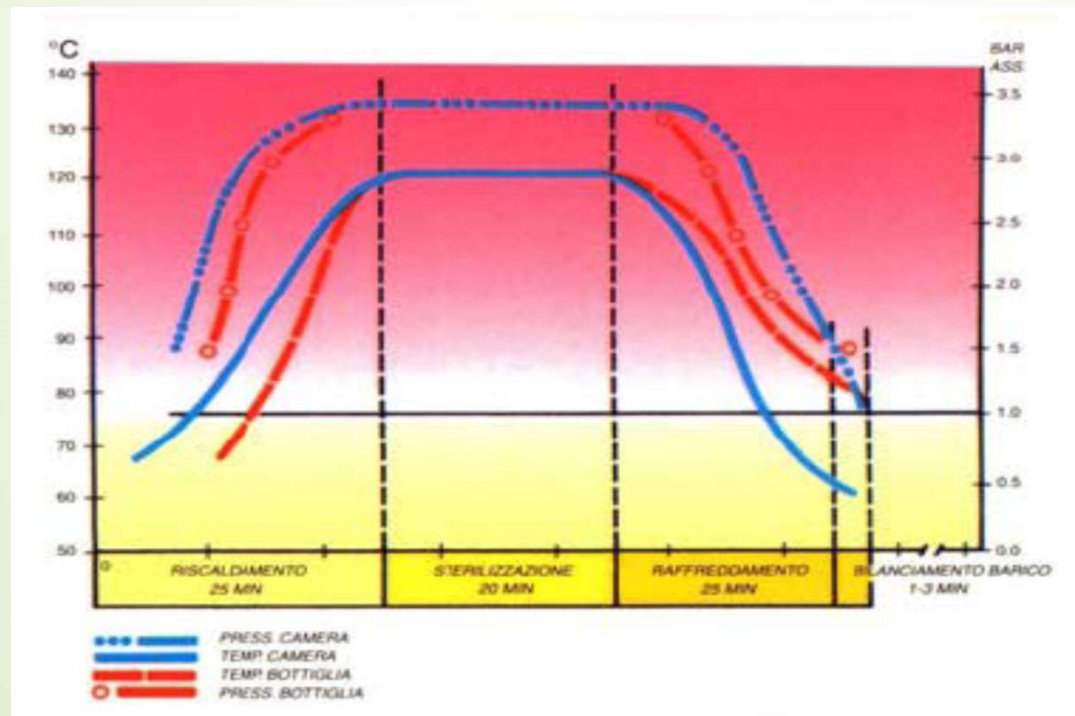
2. Esterilització per agents físics.

2.1.Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.1 Esterilització per calor humit.

- Autoclavus.

Les fases del procés d'esterilització:



NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- Amb la calor seca la desactivació del microorganisme és deguda probablement a processos d'oxidació, que requereixen temperatures més altes i temps d'exposició més llargs.
- És la millor elecció per a materials estables a la calor però sensibles a la humitat. Les temperatures i els temps són superiors al mètode d'esterilització per calor humit.
- És utilitzat per a ceres, olis, parafines, glicol i en general aquells fluids estables a la calor. També s'utilitza en l'esterilització de materials de cura com cotons i gasses.
- **Flamejat.** La incineració s'utilitza com a tècnica d'eliminació d'articles contaminats.

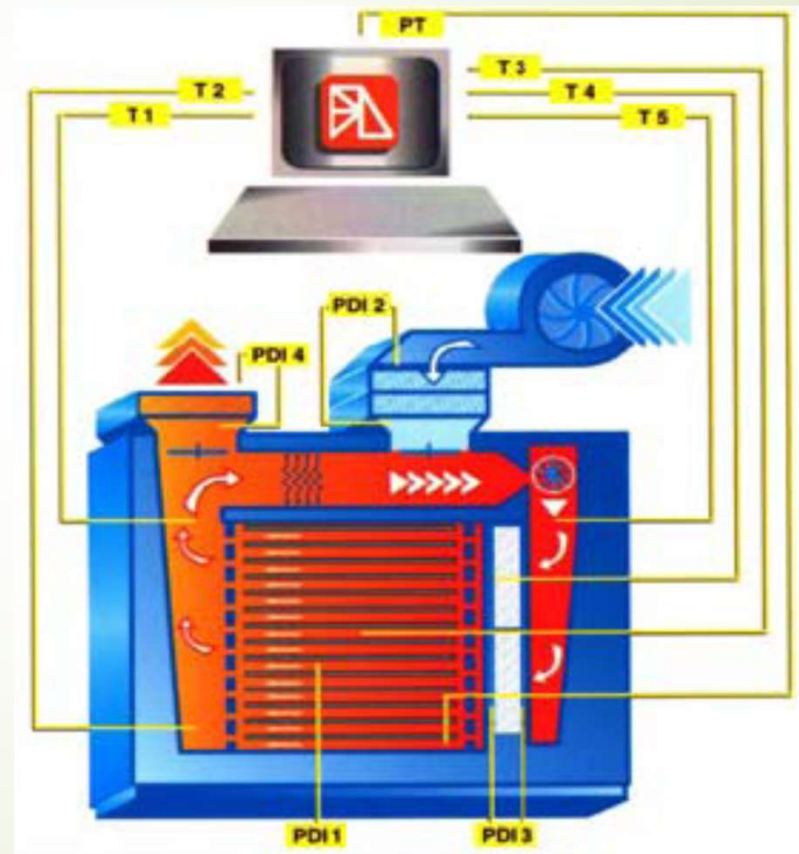
NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- Estufes de calor sec.



NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- Estufes de calor sec.

a) Fase d'assecat. En aquesta fase es produeix l'entrada de l'aire de l'exterior a través d'uns filtres HEPA (tenen una retenció superior al 99,7% de les partícules amb diàmetre igual o superior a 0,3 micres). Aquest aire s'escalfa i és posteriorment impulsat a l'interior de la cambra on capta la humitat del material, afavorint per tant el seu assecat; posteriorment, aquest aire humit s'extreu cap a l'exterior. En aquesta fase, un cop introduït el material en l'estufa, es posen en funcionament una sèrie de controls de seguretat que eviten que es pugui obrir el forn mentre s'està produint l'esterilització.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- Estufes de calor sec.

b) Fase d'escalfament. L'aire de l'interior de la cambra s'esclafa mitjançant resistències i es fa recircular a través de filtres HEPA. El temps que dura aquesta fase depèn de l'eficàcia en la recirculació de l'aire a l'interior de la cambra.

c) Fase d'esterilització. Una vegada assolida la temperatura requerida, es manté la recirculació de l'aire durant tot el temps que dura el procés d'esterilització. El temps i la temperatura emprats en aquesta fase depenen del producte que es vol esterilitzar.

d) Fase de refredament.

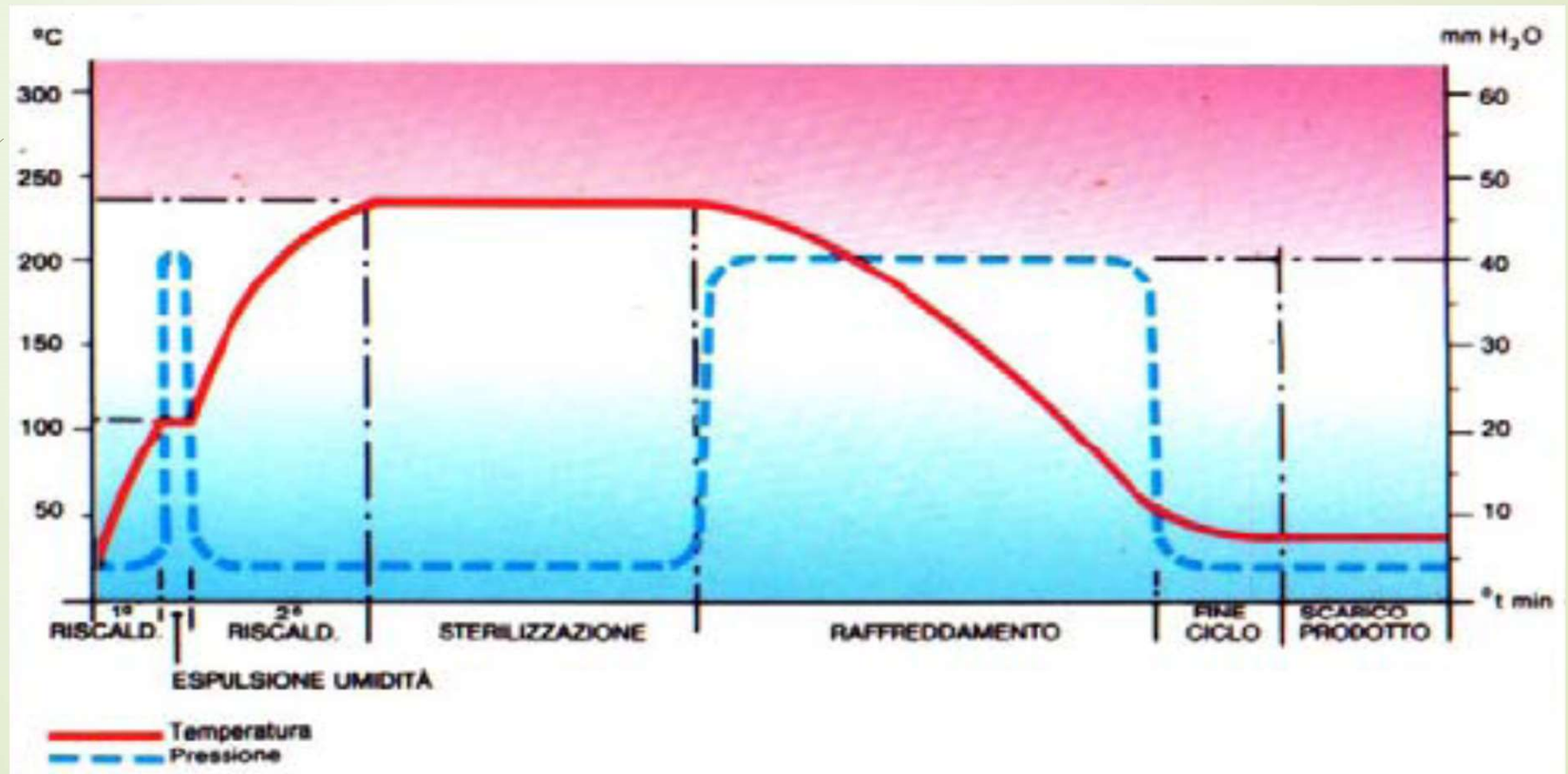
NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- Estufes de calor sec.



NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- **Túnel d'esterilització.**

L'esterilització per calor sec es sol realitzar a nivell industrial, en túnels que treballen en continu a temperatures superiors a 250°C, que en determinades zones ascendeixen a més de 300°C durant intervals curts de temps.

La transferència de calor es pot produir mitjançant radiació infraroja o mitjançant processos de convecció per medi d'un flux laminar que passa prèviament per filtres HEPA. Aquest últim mètode és el més utilitzat en l'actualitat com a font de calor.

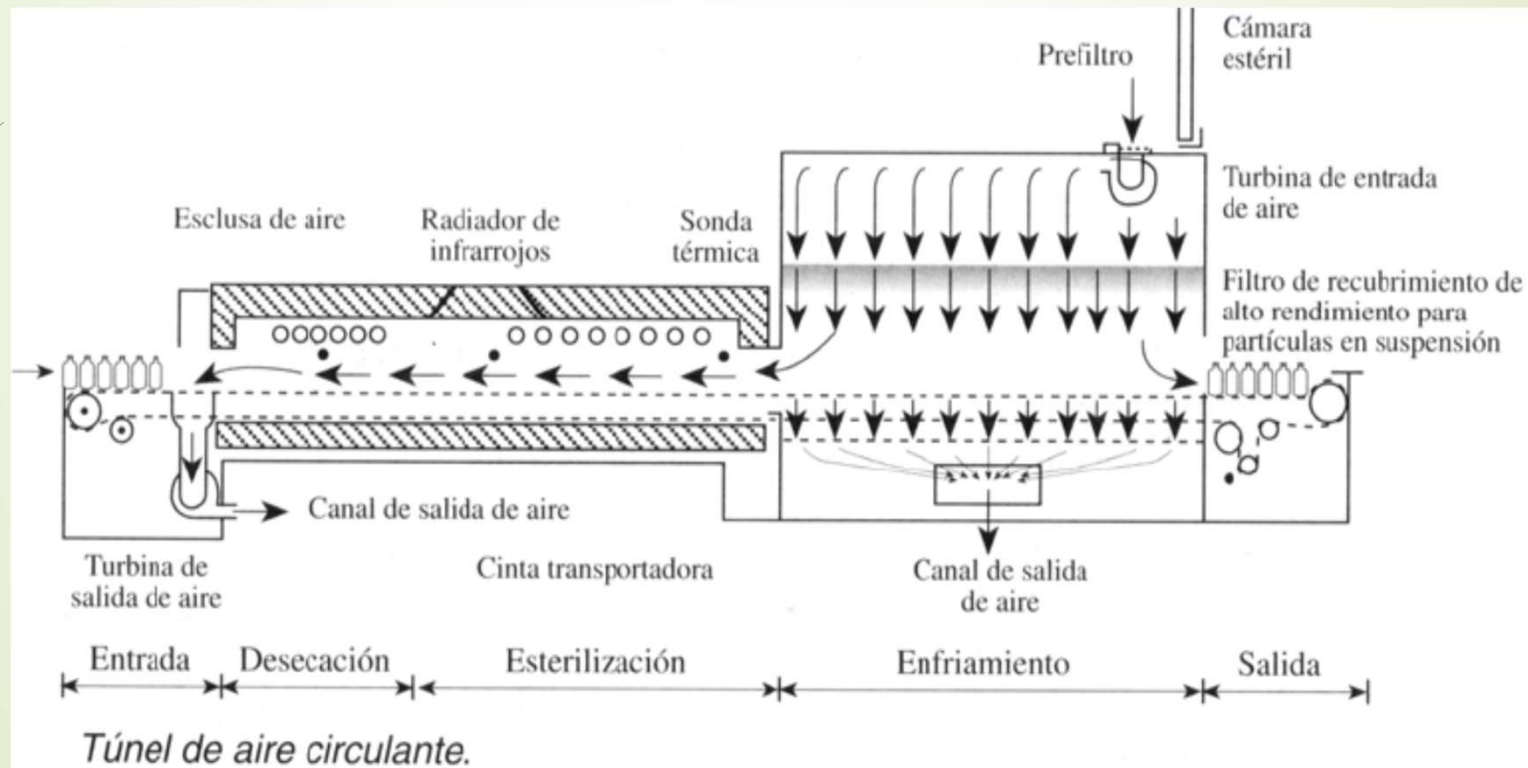
NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- Túnel d'esterilització.



NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- Túnel d'esterilització.

