

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.3 Esterilització per radiacions

- Com a mètodes físics d'esterilització es disposa de: les **radiacions ultravioletes (UV)**, les **radiacions gamma** (γ) i les radiacions (β).
- Les radiacions **ionitzants** (beta i gamma) originen la formació d'ions a les molècules dels microorganismes.
- Les radiacions **no ionitzants (UV)** indueixen alteracions en les molècules dels gèrmens que no cursen amb ionització.
- Les conseqüències són l'alteració profunda i la pèrdua de funcionalitat dels components essencials dels microorganismes, el que origina la seva mort o la seva incapacitat per a reproduir-se.

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.3 Esterilització per radiacions

- **Esterilització per radiacions UV.**
 - Són radiacions amb **molt poca capacitat de penetració**
 - no resulten útils per a esterilitzar medicaments.
 - En elles, els microorganismes han d'estar exposats a la radiació per a que es produeixi l'efecte letal.
 - S'apliquen principalment per a esterilitzar l'aire i les superfícies d'ambients, cubicles o locals on es van a manipular i elaborar productes farmacèutics.
 - Totes les operacions amb raigs ultraviolats han de realitzar-se amb protecció per part del manipulador, degut a que poden causar irritació de la pell i els ulls amb dolor intens.

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.3 Esterilització per radiacions

- Esterilització per radiacions UV.



NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.3 Esterilització per radiacions

- **Esterilització per radiacions ionitzants.**

Avantatges:

- Eficàcia esterilitzant
- Capacitat de penetració són molt elevades.
- Permeten la seva aplicació a processos continus i no eleven la temperatura dels materials esterilitzats.

Inconvenients

- Elevat cost; l
- Complexitat de les instal·lacions necessàries, degut als blindatges que garanteixen la seguretat del personal i del mediambient,
- Poden originar lleugeres alteracions en les característiques organolèptiques (sabor, color i olor) d'alguns productes.

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.3 Esterilització per radiacions

- **Esterilització per radiacions ionitzants.**

Aplicacions

- Esterilització de medicaments i substàncies en estat sòlid i làbils a la calor (vitamines, antibiòtics, hormones...),
- Materials plàstics que no suporten les altes temperatures (xeringues, catèters, pròtesi...)
- Implants quirúrgics (vàlvules cardíques).



NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.3 Esterilització per radiacions

| Característiques | Radiacions ionitzants (beta i gamma) | Radiacions no ionitzants (UV) |
|---------------------------|--|--|
| Penetració | Alta | Baixa |
| Poder germinicida | Molt elevat | Elevat |
| Avantatges | <ul style="list-style-type: none"> ▪ No eleven la temperatura ▪ Processos continus | <ul style="list-style-type: none"> ▪ No eleven la temperatura ▪ Processos continus ▪ Instal·lacions senzilles |
| Inconvenients | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cost elevat ▪ Instal·lacions complexes ▪ Alteracions organolèptiques | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ús limitat per la seva baixa penetració |
| S'usen per a esterilitzar | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pólvores termolàbils ▪ Plàstics ▪ Implants | Aire de: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sales ▪ Cabines |

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.4 Esterilització per filtració

- En aquest mètode físic d'esterilització en el que els microorganismes no són inactivats ni destruïts, com en els altres mètodes, sinó que simplement són separats del fluid que es desitja esterilitzar.
- La filtració s'utilitza per a esterilitzar productes líquids (purs o dissolucions) que contenen substàncies degradables per la calor i, també, en l'esterilització de l'aire que penetra a les zones on es treballa en condicions d'asèpsia.
- És una tècnica de molt baix cost, que no requereix massa temps i que no precisa instal·lacions complexes. En contrapartida, s'ha de tenir en compte que el producte, una vegada sotmès a una filtració esterilitzant, ha de patir un processament posterior (omplir i tancar els envasos).
- Per tant, encara que el producte immediatament filtrat pot tenir un nivell molt alt de garantia d'esterilitat, l'esterilitat del producte final pot veure's compromesa per la necessitat d'una manipulació posterior.
- La separació dels microorganismes pot aconseguir-se mitjançant dos mecanismes, retenció mecànica i absorció corresponents a dos tipus de filtres: **filtres de membrana i filtres de profunditat.**

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

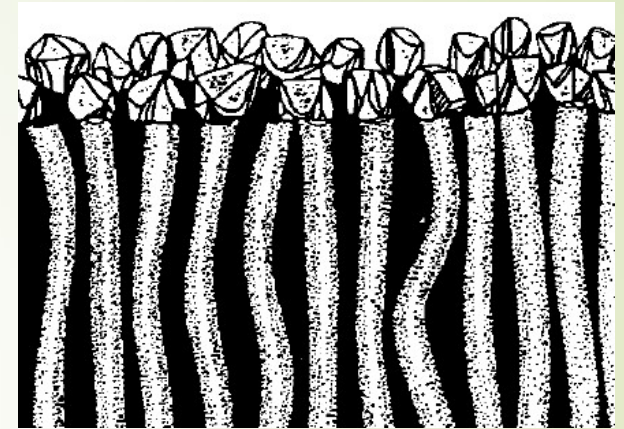
2. Esterilització per agents físics.

2.1.4 Esterilització per filtració

Filtres de membrana

Quan el diàmetre del porus del filtre és inferior a la grandària dels microorganismes, aquests queden retinguts mecànicament, a la seva superfície..

Aquests filtres tenen forma de discos o de cilindres plegats (cartutxos) i, normalment, van muntats sobre suport d'acer inoxidable o de diferents plàstics. Estan fabricats amb substàncies de distinta naturalesa (derivats de cel·lulosa, niló...) que presenten una gran resistència i poden ser esterilitzats a l'autoclau.



NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

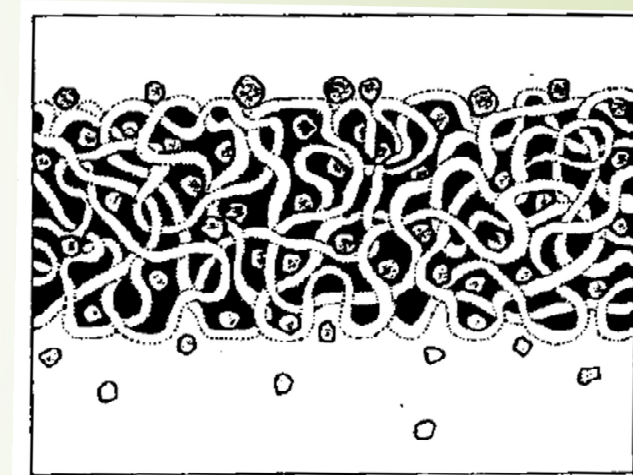
2. Esterilització per agents físics.

2.1.4 Esterilització per filtració

Filtres de profunditat.

Fabricats amb vidre, porcellana o materials fibrosos. Quan el diàmetre del porus del filtre és major que la grandària dels microorganismes, aquests queden absorbits a les parets dels canals que formen els porus. La seva capacitat filtrant depèn de la forma irregular i del curs tortuós dels canals del material del filtre.

S'utilitzen de prefiltres.



NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1.4 Esterilització per filtració

Controls de filtres

S'ha de revisar la integritat dels filtres abans i després de la filtració.

Mètode de bombolla

Mètode de difusió

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

3. Esterilització per agents químics.

La recerca d'agents químics esterilitzants neix de la **necessitat d'esterilitzar les sales de treball, equips i dispositius mèdics fabricats amb materials plàstics que no poden ser esterilitzats per la calor o les radiacions.** . Només algunes substàncies poden utilitzar-se amb aquesta finalitat (formaldehid, betapropiolactona i òxid d'etilè), encara que aquest últim és el que s'ha utilitzat més extensament per a l'esterilització de productes mèdics i plàstics.

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

3. Esterilització per agents químics.

3.1. Òxid d'etilè

- Es presenta com **un líquid explosiu i inflamable, amb un punt d'ebullició de 10°C** (el que indica que a temperatura ambient, és un gas).
- Donades les seves característiques, per raons de seguretat, **no s'utilitza pur**, sinó **mesclat amb altres gasos inerts**, com són **el diòxid de carboni** o el **nitrogen**.
- En el seu **estat gasós, penetra fàcilment en plàstics, cartró i materials sòlids**. Per això, els diferents productes poden esterilitzar-se ja empaquetats en el seu material de condicionament definitiu, amb la condició de què siguin suficientment permeables al gas.
- El seu efecte letal s'exerceix sobre bacteris (és bastant eficaç, fins i tot, contra les espores), fongs i virus
- **L'eficàcia esterilitzant** depèn:
 - la concentració del gas,
 - la temperatura,
 - la humitat relativa ambiental, i
 - el temps d'exposició.

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

3. Esterilització per agents químics.

3.1. Òxid d'etilè

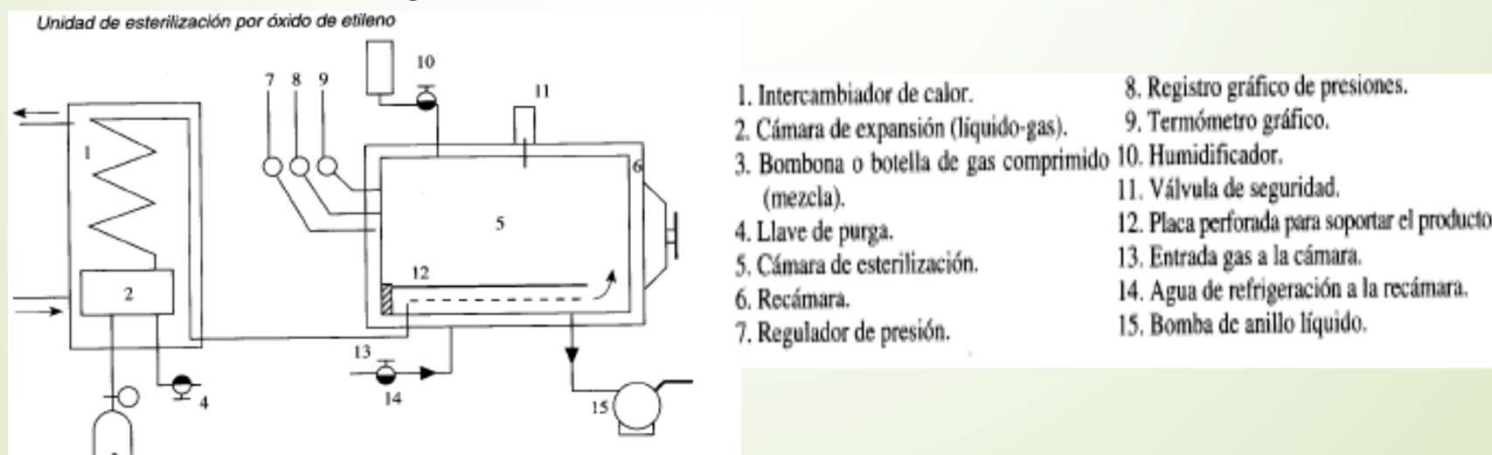
- Aplicacions de l'òxid d'etilè:
 - Una minoria de productes sòlids compatibles químicament amb el gas.
 - Materials plàstics i d'acer inoxidable.
 - Articles de goma.
 - Instrumental mèdic delicat.
 - Dispositius per a l'administració parenteral (agulles hipodèrmiques, xeringues de plàstic, catèters...), una vegada empaquetats.

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

3. Esterilització per agents químics.

3.1. Òxid d'etilè. Equips

- Cambra d'esterilització de doble camisa per a l'escalfament de la cambra amb vapor o aigua calenta.
- Bomba de buit per a eliminar l'aire de l'interior.
- Bombona d'òxid d'etilè, connectada a la cambra a través d'un vaporitzador que ajuda la mescla esterilitzant, líquida dins de la bombona, passi a forma gasosa.
- Entrada d'aire a la cambra amb filtre esterilitzant per a trencar el buit.
- Panell de control per a controlar la temperatura, pressió, i la humitat relativa dins de la cambra. Els més moderns incorporen un cromatògraf de gasos per a determinar la concentració del gas de la cambra.



NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

3. Esterilització per agents químics.

3.1. Òxid d'etilè.

Selecció de condicions de treball.

- Concentració de l'òxid d'etilè.
- Temperatura: 30 a 60°C.
- Humitat relativa: Del 20 al 40% és la òptima. Encara que és acceptable a l'interval de 20% a 65%.s del producte esterilitzat és, en general, llarg, i està influenciat
- Temps d'exposició. El temps esmerçat en eliminar aquests residu pel tipus de material que estigui en contacte amb el gas.
- Període d'aireació. Amb aquest període d'aireació s'ha de garantir l'eliminació dels residus no sols del gas, sinó també dels seus subproductes de reacció, el etilenglicol i el clorhidrat d'etilè.

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

3. Esterilització per agents químics.

3.1. Òxid d'etilè.

Normes de seguretat

- L'òxid d'etilè resulta molt tòxic per a les persones. En estat líquid produeix butllofes i genera intenses cremades si es perllonga el contacte amb la pell. Així mateix, els seus vapors ocasionen irritació d'ulls, mucoses i vies respiratòries, arribant fins i tot a produir lesió pulmonar. També pot originar, per inhalació, mal de cap, nàusees, vòmits, diarrea i dificultat respiratòria, i està considerat com un agent potencialment mutagen i cancerigen.
- **Els límits d'òxid d'etilè** en l'ambient del lloc de treball té un temps màxim d'exposició humana **inferior o igual a 1 ppm durant 8 hores**.

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.**Resum tècniques d'esterilització.**

| Mètode | Aplicable per a esterilitzar | Limitació d'ús |
|------------------------------|---|--|
| Calor sec | Líquids, material de vidre, teixits, plàstics termoresistents, metalls. | Plàstics no termoresistents. |
| Calor humit | Líquids, teixits, plàstics termoresistents. | Paper, materials solubles en aigua, plàstics sensibles a la calor. |
| Radiacions ionitzants | Pólvores, líquids i dispositius empaquetats, metalls, plàstics resistents a les radiacions. | Materials degradables per radiació (certs medicaments i plàstics) |
| Filtració | Aigua, dissolucions aquoses (medicaments i proves de diagnòstic radioactiu), gasos. | Sòlids, suspensions. |
| Òxid d'etilè | Material mèdic, material de cura i quasi tot el que es troba empaquetat. | Líquids i paquets no permeables al vapor d'aigua. |

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

4. Control de l'esterilització.

Sigui quina sigui la tècnica d'esterilització triada, a més a més de portar un control i registre de totes les condicions en les que s'efectua l'esterilització, es segueixen altres dos tipus de control: **del procés i d'esterilitat en el producte terminat.**

4.1. Control de procés

Té per objecte garantir que tot el material situat en la cambra d'esterilització estigui sotmès a les mateixes condicions, i que aquestes són les adequades per a la consecució d'una esterilització eficaç. **Es tracta de controls biològics**

(microorganismes de sensibilitat coneguda respecte de l'agent esterilitzant) o **de controls químics** (substàncies que experimenten algun canvi –fusió, canvi de color, degradació química...- únicament quan la intensitat de l'agent esterilitzant sobrepassa un determinat nivell).

En qualsevol cas, aquests controls es situen estratègicament repartits per la càrrega de la cambra, especialment en aquells punts catalogats com de més difícil esterilització.

4.2. Control d'esterilitat en el producte terminat

S'executa sempre mitjançant una tècnica microbiològica, bé inoculant directament el producte en un medi de cultiu adequat, o bé realitzant prèviament una filtració a través de la membrana.

NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

1. Introducció

La fabricació de productes estèrils queda descrita a l'annex 1 de les NCF.

http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/14_anexo-1.pdf

Principi

- La fabricació de productes estèrils està subjecta a requisits especials per a minimitzar els riscos de contaminació, microbiana i de pirògens.
- Depèn en gran part, de l'habilitat, formació i actitud del personal implicat.
- **La Garantia de Qualitat** té una importància especial i aquesta fabricació ha de seguir estrictament mètodes de preparació i procediments establerts amb cura i validats. La garantia de l'esterilitat i d'altres aspectes de qualitat dels medicaments no pot dependre únicament dels assajos realitzats al final del procés o sobre el producte terminat.

NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Elaboració <https://www.youtube.com/watch?v=TclshKk4YWw>



NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Elaboració

2.1. Zones d'elaboració

- La fabricació de **productes estèrils** ha de realitzar-se en **zones netes**.
- L'**accés** a aquestes zones ha de realitzar-se a través **d'encluses reservades** per al **personal** i/o els **equips i materials**.
- Les zones netes han de mantenir un nivell de neteja adequat i han d'estar dotades d'aire filtrat a través de filtres d'una eficàcia apropiada.
- Les diverses operacions de preparació dels components, preparació del producte i ompliment han de realitzar-se en zones separades dins de la zona neta.
- Les operacions de fabricació es classifiquen en dues categories:
 - operacions en que el producte s'esterilitza al final.
 - aquelles que es realitzen asèpticament en totes o algunes de les seves fases.
- Les zones netes per a la fabricació de productes estèrils es classifiquen segons les característiques requerides de l'entorn.
- Cada operació de fabricació exigeix un grau adequat de neteja de l'entorn en estat de funcionament per a minimitzar els riscos de contaminació microbiana o de partícules en el producte o els materials que s'estiguin manipulant.

NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Elaboració

2.1. Zones d'elaboració

- Amb l'objectiu d'acomplir les condicions de funcionament, aquestes zones s'han de dissenyar de forma que assolixin determinats nivells especificats de neteja de l'aire quan estiguin en repòs.
 - La **situació en repòs** és aquella en la que la instal·lació està completa i operativa, amb els equips de producció instal·lats però sense presència del personal.
 - La **situació en funcionament** és aquella en la que la instal·lació està en funcionament de la forma definida de treball amb el nombre de persones definides treballant.

NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Elaboració

2.1. Zones d'elaboració

Graus de qualitat de l'aire:

- **GRAU A:**

Zona on es realitzen operacions d'alt risc tal com la zona d'ompliment, de safates de taps, d'ampolles i vials oberts i de realització de connexions asèptiques. Normalment aquestes condicions són proporcionades per estacions de treball de flux laminar. Els sistemes de flux laminar han de proporcionar una velocitat homogènia de l'aire en un interval de 0,36 – 0,54 m/s (valor orientatiu) a nivell del punt de treball en entorn obert. S'ha de demostrar i validar el manteniment de la laminaritat. Es pot utilitzar un flux d'aire unidireccional i velocitats més baixes en aïlladors tancats i amb guants.

- **GRAU B:**

Entorn per a la zona de grau A en el cas de preparació i ompliment asèptics.

- **GRAU C i D:**

Zones netes per a realitzar fases menys crítiques de la fabricació de productes estèrils

NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Elaboració

2.1. Zones d'elaboració

Classificació de sales:

| Grau | Nombre màxim de partícules de grandària igual o superior a l'indicat en la taula permès per m ³ | | | |
|------|--|--------|-----------------|---------------|
| | En repòs | | En funcionament | |
| | 0,5µm | 5µm | 0,5µm | 5µm |
| A | 3.520 | 20 | 3.520 | 20 |
| B | 3.520 | 29 | 352.000 | 2.900 |
| C | 352.000 | 2.900 | 3.520.000 | 29.000 |
| D | 3.520.000 | 29.000 | Sense definir | Sense definir |

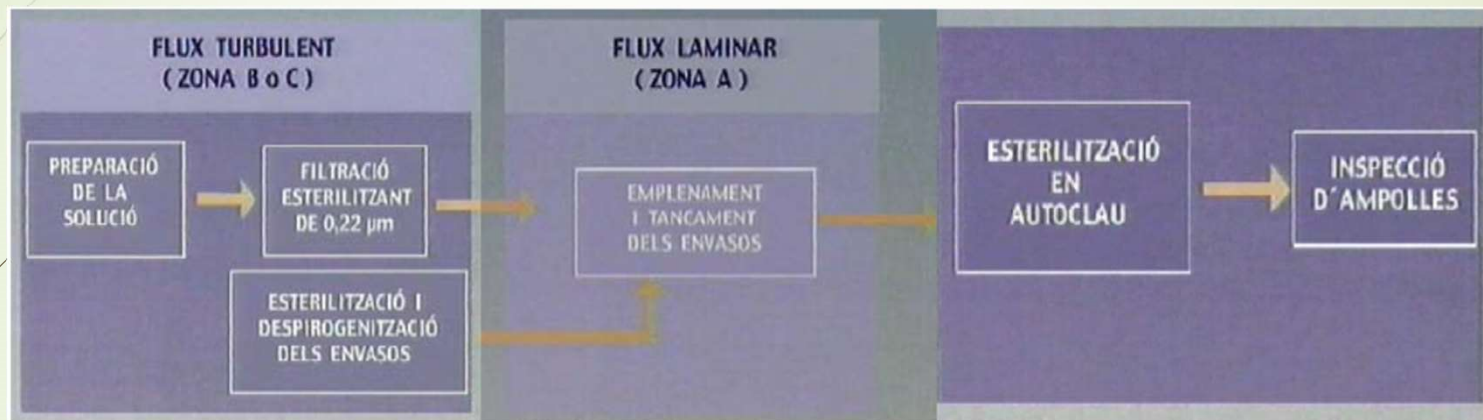
| Grau | Nombre màxim permès de microorganismes viables per m ³ |
|------|---|
| A | Menys 1 |
| B | 5 |
| C | 100 |
| D | 500 |

NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Elaboració

2.1. Zones d'elaboració

Classificació de sales:

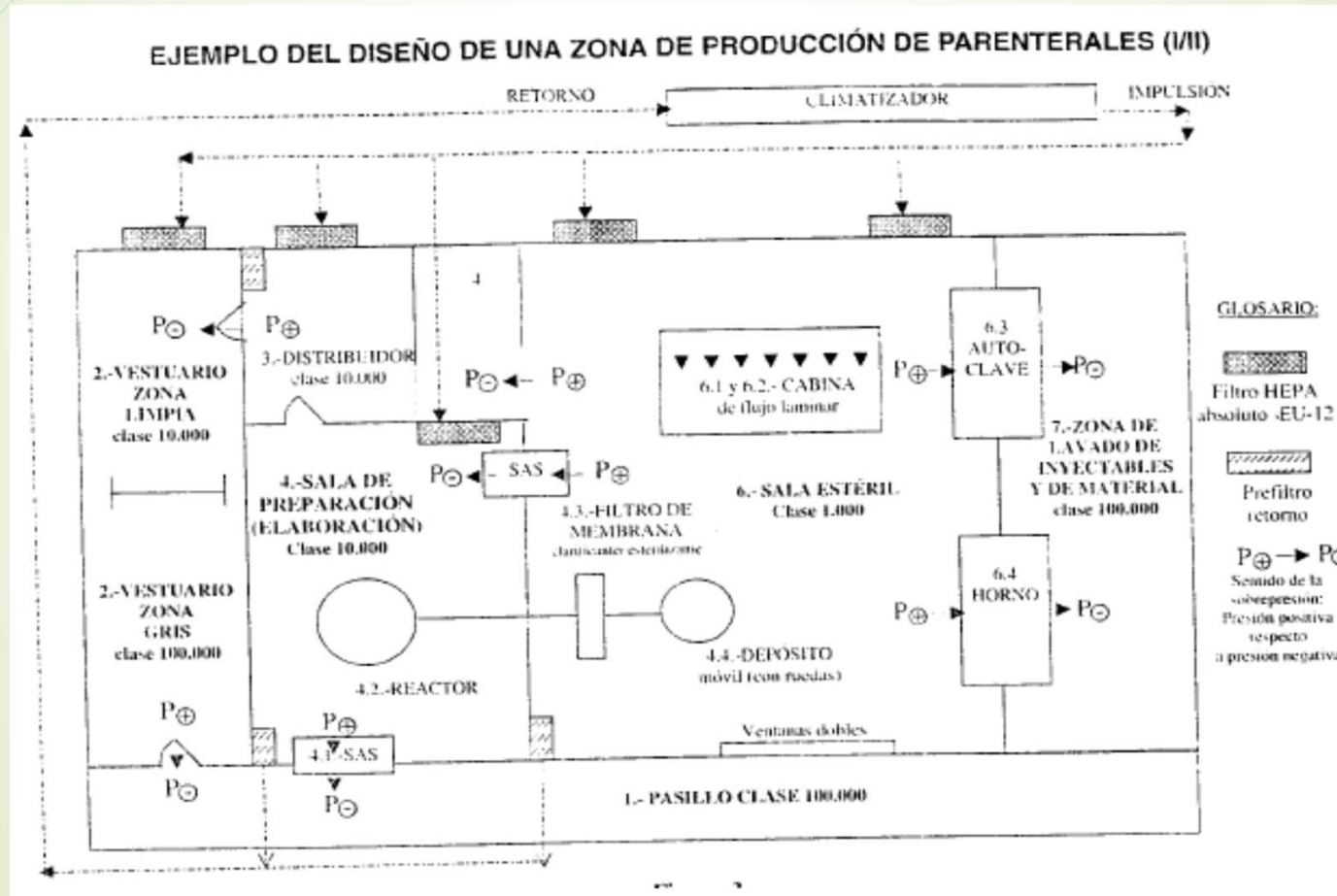


NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Elaboració

2.1. Zones d'elaboració

Classificació de sales:



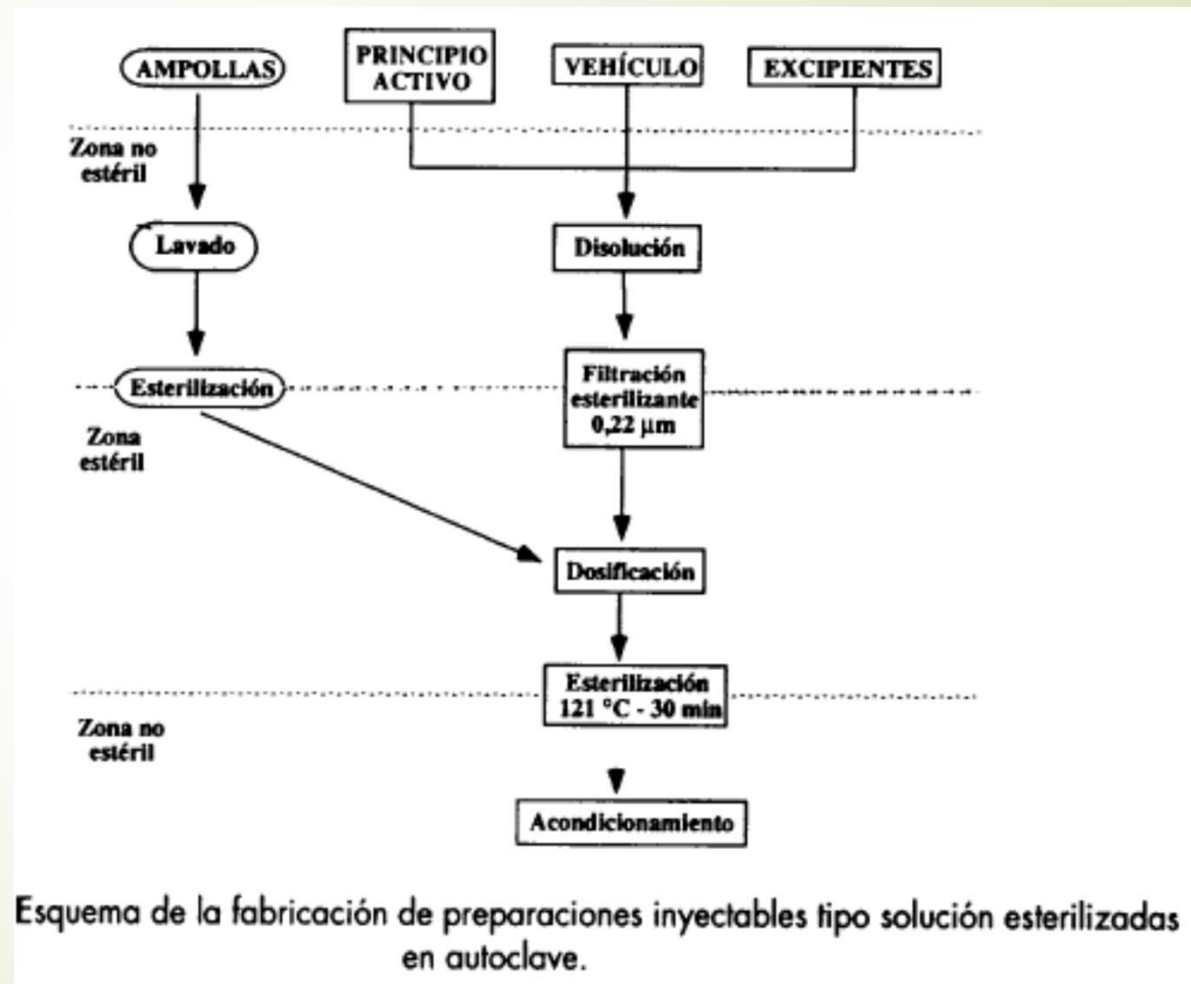
NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Elaboració

2.2. Elaboració d'injectables tipus solució:

Es fan servir els mètodes de dissolució clàssics. Una vegada dissolt es filtra amb bomba d'impulsió i amb un sistema de filtre de profunditat i un segon de membrana (0,22 μm).

Es condiona i s'esterilitza principalment en autoclau. S'agafen mostres per control.

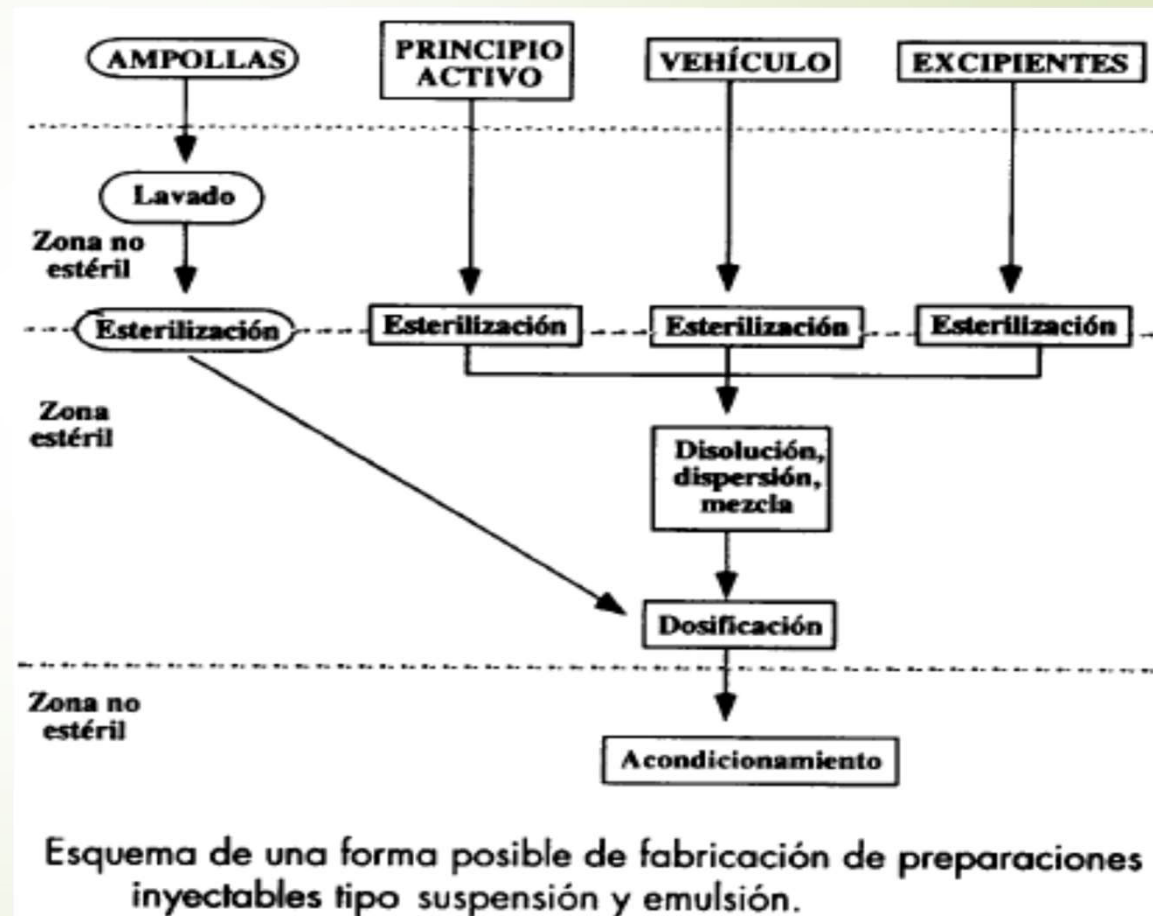


NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Elaboració

2.3. Elaboració d'injectables tipus suspensió:

el principi actiu sòlid ha de ser reduït a una mida entre 0,10 i 10 µm. Es pot fer amb molta humida (molí de boles) o en sec (micronitzadors amb aire comprimit)..

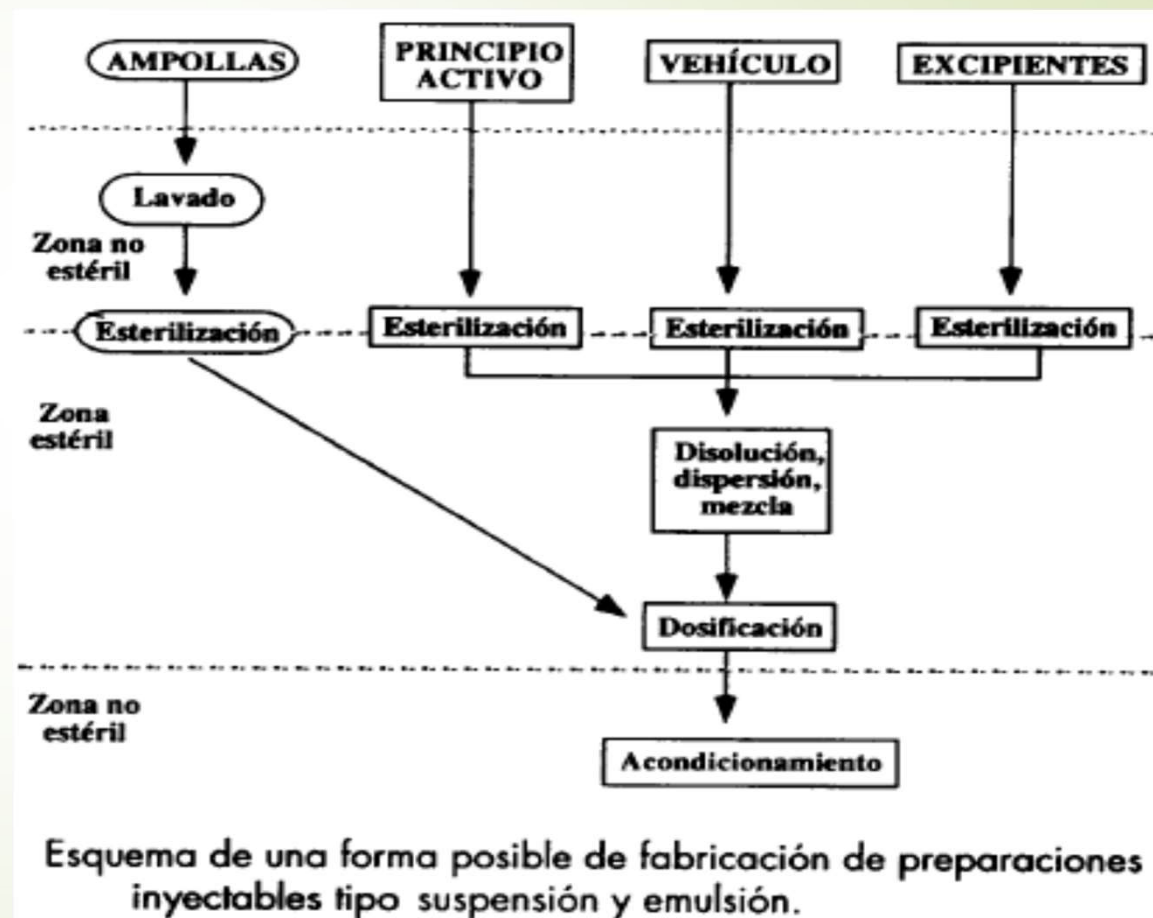


NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Elaboració

2.4. Elaboració d'injectables tipus emulsió:

es fan servir tècniques descrites i patentades que permeten l'obtenció de quilomicrons. Són esferes d'una mida d'entre 0,5 i 1 μm , compost d'un nucli central de triglicèrids i una capa exterior de fosfolípids. Com isotonitzants s'afegeix glucosa i glicerol, i com antioxidant els tocoferols.



NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Elaboració

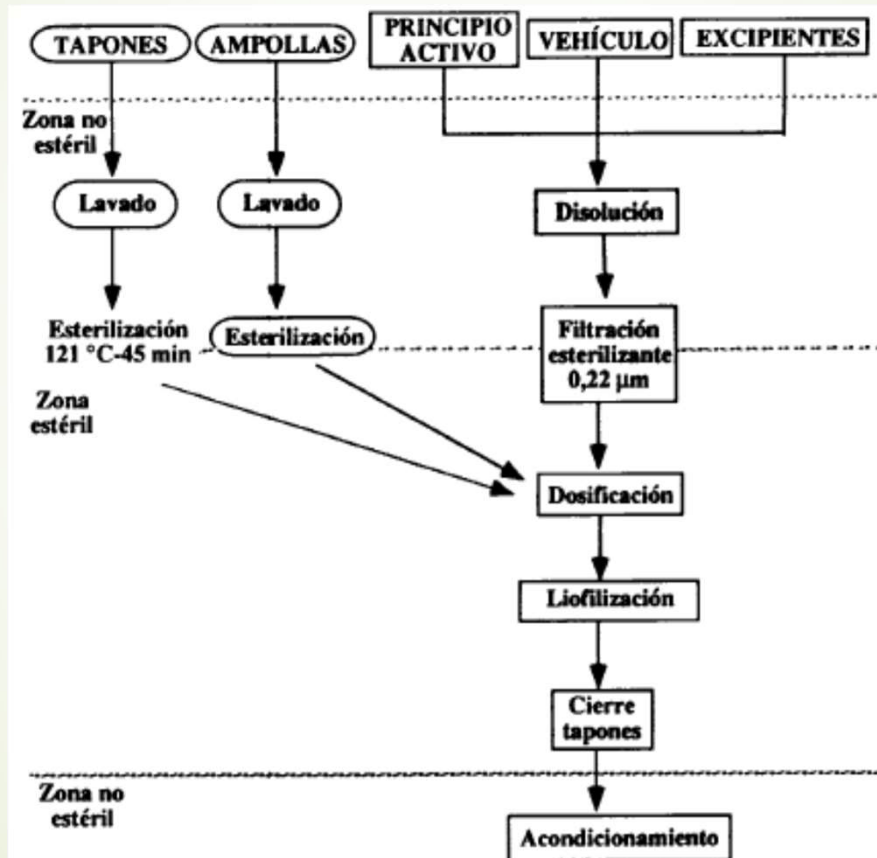
2.5. Elaboració de pols d'ús parenteral:

- **Cristal·lització estèril:** el principi actiu es dissolt i s'esterilitza per filtració. S'afegeix una solució no solvent que provoca la precipitació i es filtra al buit. S'assequen i si fos necessari es molturen. Aquesta tècnica no és molt utilitzada i té alguns desavantatges com lots heterogènies i facilitat de contaminació.
- **Assecat per atomització:** la solució s'atomitza en corrent d'un gas estèril escalfat. El dissolvent s'evapora ràpidament, produint una pols esfèrica uniforme i buida. S'obtenen lots molt homogènies, però té l'inconvenient del nombre reduït de dissolvents.
- **Liofilització:** Consisteix en eliminar el dissolvent des de un producte congelat a pressions extremadament baixes. És adient per substàncies termolàbils i fàcilment oxidables però s'utilitza amb un nombre reduït de dissolvents i té una despesa molt alta.

NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Elaboració

2.5. Elaboració de pols d'ús parenteral:



Esquema de la fabricación de polvos liofilizados de uso parenteral y esterilizados por filtración.

NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

3. Controls.

- Limpidesa.
- Esterilitat.
- Absència de pirògens.
- Segellat d'envasos (prova de tancament hermètic).
- Uniformitat de contingut.
- Valoració del principi actiu.
- Retolat.
- Isotonicitat.
- pH.
- Viscositat.
- Densitat.
- Eficàcia del sistema conservant antimicrobià.