



DEPARTAMENT DE QUÍMICA

CFGS Fabricació de productes farmacèutics, biotecnològics i afins
MP8. Tècniques de producció farmacèutica i afins.

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. Aquests excipients no afecten a l'acció medicinal desitjada ni provoquen fenòmens de toxicitat o excessiva irritació local a les concentracions utilitzades.

Poden distingir-se diferents 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.

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.

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.

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.

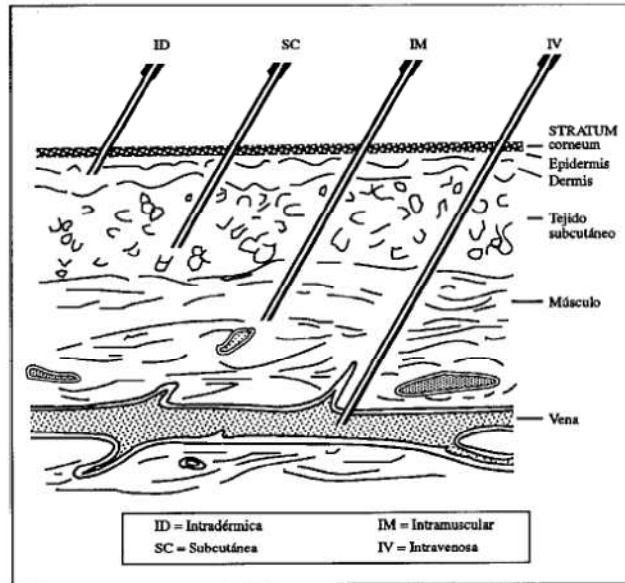
1.4. Pólvores per a injectables o per a perfusió.

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

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.

1.6. Vies d'administració



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

Características de algunas de las vías utilizadas para la administración parenteral de inyectables

VÍA	LUGAR	VOLUMEN	EJEMPLO DE UTILIZACIÓN
Intravenosa	Vena	Variable	Administración de fármacos Nutrición parenteral
Intramuscular	Músculo	0,1-5 mL	Administración de vacunas
Subcutánea	Tejido	1-1,5 mL	Administración de insulina Administración de vacunas
Intradérmica	Dermis, piel	0,1-0,5 mL	Diagnóstico Administración de vacunas
Intraarticular	Saco sinovial de la articulación	Pequeño	Tratamiento de patologías a nivel de una articulación
Intratecal	Espacio subaracnoideo del extremo caudal de la médula espinal	-	Tratamiento de la meningitis Diagnóstico
Epidural	Espacio epidural de la médula espinal	Variable	Anestesia
Intracardiaca	Músculo cardíaco	Pequeño	Ataque cardíaco
Intraarterial	Arteria	Variable	Contraste radioopaco Infusión de antineoplásicos a altas concentraciones

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.

UF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

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

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:

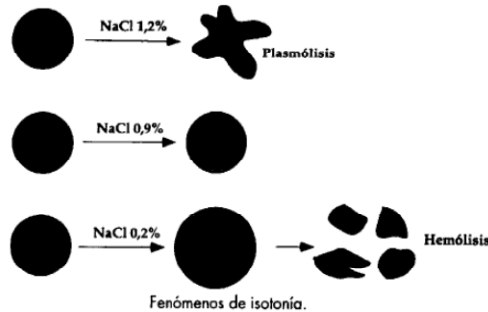
- Barreges de cítric/citrat de sodi (3 - 6).
- Barreges de acètic/acetat de sodi (3,6 - 5,6).
- Barreges de Hidrogencarbonat de sodi/ carbonat de sodi (9,2 - 10,7).

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.

Per ajustar aquest paràmetre es poden fer 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.



I. Introducció teòrica als problemes de pressió osmòtica.

8. FORMULACIÓ D'INJECTABLES I COL·LIRIS

Els injectables, a diferència d'altres formes de dosificació, en administrar-los, dipositen directament el seu contingut dins del medi intern, posant-lo en contacte directe amb les cèl·lules. Per això han de complir requisits especials, com són ara l'esterilitat i la isotonicitat. Les gotes oftàlmiques i nasals, tot i no penetrar a l'interior de l'organisme, també entren en contacte directe amb cèl·lules vives, sense trobar barreres prèvies.

Atès que les membranes cel·lulars es comporten com a membranes semipermeables enfront de substàncies estranyes, i atès que gairebé tots els medicaments són substàncies estranyes per a l'organisme, cal preveure fenòmens osmòtics entorn a les membranes cel·lulars, en administrar injectables, col·liris i instil·lacions nasals. Per això, en aquestes formes d'administració, cal ajustar la seva concentració a la del medi intern, perquè la seva pressió osmòtica no alteri l'interior de les cèl·lules, en provocar transvasament d'aigua d'una banda a l'altra de la seva membrana, semipermeable.

En aquest apartat es presenten problemes numèrics relacionats amb la pressió osmòtica de solucions injectables i solucions d'administració ocular o nasal.

8.1. Introducció teòrica als problemes de pressió osmòtica

Des d'un punt de vista fisicoquímic, quan dues solucions tenen la mateixa pressió osmòtica diem que són isoosmòtiques. Però en aplicar la idea a les solucions biològiques, separades per "membranes semipermeables biològiques" (les membranes cel·lulars), cal comptar amb comportaments especials enfront de les solucions de certes substàncies, per les quals la membrana cel·lular deixa de ser semipermeable. Un exemple és la urea que, en ser eliminada de l'interior de la cèl·lula de forma tan activa, no permet cap especulació de caràcter osmòtic. Un altre exemple curiós és l'àcid bòric, que travessa lliurement la membrana cel·lular, i per tant aquesta ja no es comporta com a semipermeable enfront de les solucions d'aquest àcid, amb una excepció molt important: les membranes de les cèl·lules de la conjuntiva ocular no el deixen passar i aleshores es converteix en una substància molt innòcua per l'ull, ideal per controlar la pressió osmòtica i el pH dels col·liris.

Per tal de distingir l'aspecte fisicoquímic de la isoosmosi de la seva aplicació biològica, les solucions que es comporten com a isoosmòtiques en els medis vius, i per tant no modifiquen la tonicitat de les membranes cel·lulars, diem que són *isotòniques*. Així, les formes injectables han de ser isotòniques amb la sang i, de la mateixa manera, els col·liris i les formes d'administració ocular han de ser isotòniques amb les llàgrimes.

8.1.1. Determinació de la pressió osmòtica

La pressió osmòtica és una de les propietats col·ligatives de les solucions i, per tant, depèn del nombre de partícules de la solució, o sigui de la concentració molal:

$$\text{Pressió osmòtica} = CRT \quad \text{on} \quad \begin{array}{l} C = \text{concentració molal} \\ R = \text{constant general dels gasos} \\ T = \text{temperatura absoluta (pràcticament constant: } 273 + 37) \end{array}$$

La concentració molal fixa el nombre de partícules: un mol té el nombre d'Avogadro de molècules. Ara bé, és pràcticament impossible calcular, alhora, per mètodes analítics, la concentració molal (el nombre de partícules) de totes i cadascuna de les substàncies dissoltes en el líquid biològic (plasma, líquid intersticial, llàgrimes, etc.): en són masses, i la seva quantitat varia amb les circumstàncies.

Per això, va ser més fàcil determinar l'aportació osmòtica de cada component mitjançant una altra propietat col·ligativa de les solucions: el descens crioscòpic. Ben entès que una igualtat en el descens crioscòpic suposa una igualtat en la pressió osmòtica, ja que ambdós depenen del mateix.

Els líquids biològics tenen, de terme mitjà, un descens crioscòpic de 0,52. Així doncs, quan els injectables, col·liris i gotes nasals tinguin un descens crioscòpic de 0,52 també seran isotònics amb els líquids biològics. Ara bé, una solució 1 molar té un descens crioscòpic de 1,86 i per tant:

$$\frac{1,86}{1 \text{ molar}} = \frac{0,52}{x} \Leftrightarrow x = 0,28 \text{ mol/kg}$$

Finalment, per mètodes experimentals sobre eritròcits i cèl·lules de la conjuntiva, s'ha comprovat que la solució al 0,9 % (p/v) de clorur sòdic, erròniament anomenada sèrum fisiològic, és perfectament tolerada per aquestes cèl·lules. Lògicament aquesta solució té un descens crioscòpic de 0,52.

8.1.2. Determinació de la tonicitat d'una solució respecte als líquids biològics

Hi ha tres maneres de calcular-ho:

- a partir de la concentració molar
- a partir dels descensos crioscòpics
- a partir dels equivalents isotònics

a) Primer procediment: utilitzant la concentració molar

Tenint en compte que l'error comès en canviar la concentració molar per molar és desestimable, la isotonia de la solució s'aconseguirà quan la seva concentració sigui de 0,28 mol/litre, és a dir: 0,028 mol/100 ml. Aleshores, si ($C\%$) és la concentració de solut, expressada en % (p/v), el nombre de mols d'aquesta substància per 100 ml de solució serà: $\frac{C\%}{PM}$ on PM és el pes molecular del solut.

Si la substància s'ionitza, caldrà corregir el resultat pel factor de Van't Hoff (i) a fi que la concentració representi realment el nombre de partícules. Si hi ha diverses substàncies en la solució, el nombre de mols total serà la suma dels mols parcials aportats per cada substància, i s'haurà de complir:

$$\text{N}^\circ \text{ mols}/100 \text{ ml} = \sum \frac{C\%}{PM} \cdot i \quad \text{que serà igual a } 0,028 \text{ mols}/100 \text{ ml, si la solució és isotònica.}$$

És a dir, per a n soluts, la solució serà isotònica si es compleix la següent relació:

$$\left(\frac{C_1}{PM_1} \cdot i_1\right) + \left(\frac{C_2}{PM_2} \cdot i_2\right) + \dots + \left(\frac{C_n}{PM_n} \cdot i_n\right) = 0,028 \text{ mols}/100 \text{ ml} \quad (1)$$

Exemple: Dissolent en 100 ml d'aigua per a injectables 1 g de nitrat de pilocarpina ($PM = 245$; $i = 1,8$) i 0,50 g de NaCl ($PM = 58,5$; $i = 1,9$), s'obté una solució isotònica?

Per contestar la pregunta, s'ha de calcular el nombre de partícules que hi ha en 100 ml de solució, aplicant la fórmula (1):

$$\left(\frac{1 \text{ g}/100 \text{ ml}}{245} \cdot 1,8\right) + \left(\frac{0,5 \text{ g}/100 \text{ ml}}{58,5} \cdot 1,9\right) = 0,0236 \text{ mol}/100 \text{ ml}; \text{ per tant la solució no és isotònica.}$$

b) Segon procediment: a partir del descens crioscòpic (Δ_c)

Una solució tindrà la mateixa pressió osmòtica que els líquids biològics quan la suma del Δ_c parcials dels diferents soluts sigui 0,52. Així, la fórmula bàsica és:

$$\sum \Delta_c = 0,52$$

És a dir, per a n substàncies dissoltes, la solució serà isotònica si es compleix la següent relació:

$$(\Delta_{c1}) + (\Delta_{c2}) + \dots + (\Delta_{cn}) = 0,52 \quad (2)$$

Per facilitar el càlcul dels Δ_c parcials, els llibres especialitzats descriuen unes taules amb el Δ_c de les substàncies habituals en els injectables, a diferents concentracions.

Exemple: Dissolent en 100 ml d'aigua per a injectables 1,5 g de nitrat de pilocarpina ($\Delta_c = 0,08$ per a una solució al 0,5 %) i 0,4 g de NaCl ($\Delta_c = 0,578$ per a una solució a l'1%), s'obté una solució isotònica?

Per conèixer la resposta, s'ha de calcular la concentració en % (p/v) de cada principi actiu en la solució per tal de calcular els Δ_c parcials per a cadascun, tenint en compte que el descens crioscòpic és proporcional a la concentració de principi actiu, és a dir:

$$\Delta_{c1} = 1,5\% \cdot \frac{0,08}{0,5\%} \quad \Delta_{c1} = 0,4\% \cdot \frac{0,578}{1\%}$$

$$\text{Segons la fórmula (2): } (\Delta_{c1}) + (\Delta_{c2}) = \left(1,5\% \cdot \frac{0,08}{0,5\%}\right) + \left(0,4\% \cdot \frac{0,578}{1\%}\right) = 0,4712$$

Com que el valor obtingut és diferent de 0,52, es conclou que la solució no és isotònica.

c) Tercer procediment: a partir dels equivalents isotònics

Les solucions que tinguin la mateixa pressió osmòtica que una solució de NaCl al 0,9 % (p/v), seran isotòniques amb els líquids biològics.

S'entén per a equivalent isotònic en NaCl (ϵ) d'una substància, la quantitat de clorur sòdic (en grams) que produeix la mateixa pressió osmòtica que 1 gram de la substància en qüestió. En realitat es comporta com un factor de transformació de la substància en "com si fos NaCl".

Aleshores, una solució serà isotònica si es compleix la següent relació: $\sum C\% \cdot \epsilon = 0,9$

És a dir, per a n substàncies dissoltes, la solució serà isotònica si es compleix la següent relació:

$$(C_1 \cdot \epsilon_1) + (C_2 \cdot \epsilon_2) + \dots + (C_n \cdot \epsilon_n) = 0,9 \quad (3)$$

Exemple: Dissolent en 100 ml d'aigua per a injectables 1,8 g de nitrat de pilocarpina ($\epsilon = 0,27$) i 0,6 g de NaCl ($\epsilon = 1$), s'obté una solució isotònica?

Per conèixer la resposta, s'ha de calcular l'equivalent en NaCl de la solució segons la fórmula (3):

$$(C_1 \cdot \epsilon_1) + (C_2 \cdot \epsilon_2) = (1,8 \cdot 0,27) + (0,6 \cdot 1) = 1,086 \quad (\text{per 100 ml de solució})$$

El resultat indica que aquesta solució és hipertònica ($1,086 > 0,9$). Per isotonitzar-la s'hauria de rectificar la fórmula, per exemple afegint-hi més aigua.

8.1.3. Determinació del volum d'aigua necessari per tal d'obtenir una solució isotònica

a) Càlculs a partir dels equivalents en NaCl

Quan es vol calcular el volum d'aigua en què cal dissoldre determinades quantitats (Q) de principis actius i excipients, aquest volum es dedueix fàcilment a partir de la quantitat de clorur sòdic a què equivalen aquestes substàncies ($\sum Q \cdot \varepsilon$):

$$\begin{array}{l} \text{per a } 0,9 \text{ grams de ClNa} \quad \longrightarrow \quad 100 \text{ ml d'aigua} \\ \text{per a } (\sum Q \cdot \varepsilon) \text{ grams de NaCl} \quad \longrightarrow \quad V_{H_2O} \text{ (en ml)} \end{array}$$

Per tant: $V_{H_2O} = \frac{100}{0,9} \cdot \sum Q \cdot \varepsilon = 111,11 \cdot \sum Q \cdot \varepsilon$ Aquesta fórmula és la de Sprowls (4)

En l'exemple anterior, el volum total d'aigua necessari per tal d'isotonitzar la solució seria:

$$V_{H_2O} = 111,11 \cdot 1,086 = 120,67 \text{ ml}$$

Per tant, als 100 ml de solució caldria afegir-hi: $120,67 - 100 = 20,67 \text{ ml}$

b) Càlculs a partir del descens crioscòpic

El volum (V) en què cal dissoldre una quantitat (Q) d'un solut per tal d'obtenir una solució isotònica compleix la següent relació:

$$\frac{V}{Q} = \frac{100 \text{ ml}}{Q_{100}} \Leftrightarrow Q_{100} = \frac{Q \cdot 100}{V} \quad Q_{100}: \text{Quantitat proporcional en 100 ml de solució isotònica}$$

Ara bé, sigui V_{H_2O} els mil·lilitres on es volen dissoldre $Q_1 + Q_2 + \dots + Q_n$ grams total dels n soluts de la fórmula. Si $\Delta_{c_A}, \Delta_{c_B}, \dots, \Delta_{c_I}$ són els valors del descens crioscòpic dels n soluts per separat en solució, respectivament a concentració C_A, C_B, \dots, C_I expressada en % (p/v), llavors:

GRAMS DE SOLUT	→	DESCENS CRIOSCÒPIC
Q_1	→	$\frac{Q_1 \cdot 100}{V_{H_2O}} \cdot \frac{\Delta_{c_A}}{C_A}$
Q_2	→	$\frac{Q_2 \cdot 100}{V_{H_2O}} \cdot \frac{\Delta_{c_B}}{C_B}$
⋮		⋮
Q_n	→	$\frac{Q_n \cdot 100}{V_{H_2O}} \cdot \frac{\Delta_{c_I}}{C_I}$

Quan la solució és isotònica es compleix la relació:

$$\left(\frac{Q_1 \cdot 100}{V_{H_2O}} \cdot \frac{\Delta_{c_A}}{C_A} \right) + \left(\frac{Q_2 \cdot 100}{V_{H_2O}} \cdot \frac{\Delta_{c_B}}{C_B} \right) + \dots + \left(\frac{Q_n \cdot 100}{V_{H_2O}} \cdot \frac{\Delta_{c_I}}{C_I} \right) = 0,52$$

$$\text{Es dedueix que: } V_{H_2O} = \frac{100}{0,52} \cdot \left[\left(\frac{Q_1 \cdot \Delta_{c_A}}{C_A} \right) + \left(\frac{Q_2 \cdot \Delta_{c_B}}{C_B} \right) + \dots + \left(\frac{Q_n \cdot \Delta_{c_I}}{C_I} \right) \right] \quad (5)$$

Exemple: Càlcul del volum d'aigua en què cal dissoldre 1 g de NaCl i 3 g de KCl per tal que la solució resultant sigui isotònica, sabent que el descens crioscòpic d'una solució a l'1% (p/v) de NaCl és 0,58 i el d'una solució de KCl al 0,5% (p/v) és 0,22.

$$(5): \quad V_{H_2O} = \frac{100}{0,52} \cdot \left[\left(\frac{Q_1 \cdot \Delta c_A}{C_A} \right) + \left(\frac{Q_2 \cdot \Delta c_B}{C_B} \right) \right]$$

$$\text{Per tant: } V_{H_2O} = \frac{100 \text{ ml}}{0,52} \cdot \left[\left(\frac{1 \text{ g} \cdot 0,58}{1\%} \right) + \left(\frac{3 \text{ g} \cdot 0,22}{0,5\%} \right) \right] = 365,38 \text{ ml}$$

8.1.4. Concentracions expressades en mil·liequivalents o mil·limols

Freqüentment, en els sèrums per a perfusió intravenosa, s'incorporen sals, que proporcionen ions semblants als del plasma, a fi de no canviar massa la seva concentració electrolítica. La concentració d'aquests ions s'expressa en mil·liequivalents (mEq) o mil·limols (mmol) per unitat de volum. Llavors, es planteja el càlcul de la conversió mEq o mmol d'un ió en pes de la sal que el conté.

Sempre 1 equivalent (Eq) de la sal té 1 Eq del catió i un altre de l'anió; es compleix:

$$1 \text{ Eq d'un ió} \longrightarrow \frac{PM}{v \cdot n} \text{ grams de sal} \quad \text{on: } PM = \text{pes molecular de la sal}$$

v = valència de l'ió
 n = n° de vegades que hi ha d'ió en la molècula

i per tant:

$$1 \text{ mEq d'un ió} \longrightarrow \frac{PM}{1000 \cdot v \cdot n} \text{ grams de sal}$$

$$X \text{ mEq d'un ió} \longrightarrow Y \text{ grams de sal}$$

D'aquestes relacions es dedueixen les fórmules següents de transformació:

$$X = \frac{Y \cdot 1000 \cdot v \cdot n}{PM} \quad (5)$$

$$Y = \frac{X \cdot PM}{1000 \cdot v \cdot n} \quad (6)$$

Si cal determinar els mil·limols, a les fórmules hi sobra la valència (v)

UF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques.

2.1. Formes oftàlmiques

2.2.

3.