

UF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

Exemple 1: Quants grams de NaCl seran necessaris per isotonitzar la fórmula següent?

	PM	i	Δ_c (1% p/v)	Equivalent isotònic en NaCl
Nitrat de pilocarpina 0,25 g	245	1,8	0,16	0,27
Clorur sòdic q.s.p. isotonitzar	58,5	1,9	0,578	
Aigua per a injecció 30 ml				

Dades: Plasma: molaritat = 0,280 mol/l; descens crioscòpic = 0,52
Una solució al 0,9% (p/v) de NaCl és isotònica amb el sèrum sanguini.

Exemple 2: Quin % (p/v) de NaCl haurem d'afegir a una solució al 2% (p/v) d'ascorbat sòdic, per isotonitzar-la amb el sèrum sanguini?

<u>Dades:</u>	Descens crioscòpic (1% p/v)
Ascorbat sòdic	0,17
Clorur sòdic	0,58
Descens crioscòpic del plasma = 0,52	

Exemple 3: En quin volum d'aigua s'haurà de dissoldre la següent mescla pulverulenta per obtenir una solució isotònica amb el sèrum sanguini?

	PM	i
Clorhidrat d'oxitetraciclina..... 100mg	469,9	1,5
Clorur de magnesi hexahidrat 15 mg	203,3	1,8
Àcid ascòrbic 30 mg	176,1	1,5

Dades: Plasma: molaritat = 0,280 mols/l

Exemple 4: Quin volum de solució teòricament isotònica podrà preparar-se amb la fórmula següent?

	Equivalent isotònic en NaCl
Clorur sòdic 80 g	
Clorur potàssic 3 g	0,76
Clorur càlcic hexahidrat 6 g	0,35
Aigua per a injecció q.s.	

Dades: Una solució al 0,9% (p/v) de NaCl és isotònica amb el sèrum sanguini.

Exemple 5: Sigui la següent formulació corresponent a un col·liri:

Clorhidrat de nafazolina	0,02% (p/v)
Solució reguladora de fosfats (USP 23) pH 6,5	10 ml
Clorur sòdic	0,4% (p/v)
Aigua purificada, q.s. per 15 ml de solució isotònica amb les llàgrimes.	

<u>Dades:</u>	Desc. criosc.
	al 0,5 % (p/v)
Clorhidrat de nafazolina	0,084
Clorur sòdic	0,292
Fosfat disòdic	0,127
Fosfat monosòdic	0,125

La solució reguladora de fosfats pH 6,5 està integrada per 0,35% (p/v) de fosfat disòdic i 0,65% (p/v) de fosfat monosòdic en aigua.

Justifiqueu si aquest col·liri és isotònic amb les llàgrimes ($\Delta_c = 0,52$). En cas de no ser-ho, proposeu les modificacions necessàries per isotonitzar la fórmula.

Indiqueu les quantitats necessàries de cada component per tal de preparar una partida de 1000 flascons. Les possibles pèrdues durant el procés de producció s'estableixen en un 5%.

Exemple 7: Es vol preparar la prescripció de fabricació d'unes gotes oftàlmiques de tropicamida amb la fórmula següent:

Tropicamida 1 % (p/v)
 Clorur de benzalconi 1 mg
 Solució d'àcid bòric a l'1,9 % (p/v), isotònica . . q.s.
 Aigua purificada, q.s. per 10 ml de solució isotònica amb les llàgrimes.

Indiqueu quants grams de tropicamida i de clorur de benzalconi i quants ml d'aigua i de la solució d'àcid bòric seran necessaris per preparar 1000 envasos amb la fórmula indicada. Cal preveure una pèrdua del 5 % del total de la partida per incidències en la fabricació i l'envasat.

<u>Dades:</u>	<u>Desc. criosc. a</u>		<u>Equiv. isot.</u>
	<u>l'1 % (p/v)</u>	<u>0,5 % (p/v)</u>	<u>en ClNa</u>
Tropicamida	0,05		0,09
Clorur de benzalconi		0,048	0,18

La solució al 0,9 % (p/v) de clorur sòdic és isotònica amb les llàgrimes i té un descens crioscòpic de 0,52.

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.

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.

1.8. Formulació d'injectables

Los **excipientes** se pueden clasificar en:

Excipiente	Función
Disolventes	Disuelven al principio activo.
Isotonizantes	Se utilizan cuando se trata de preparados para perfusión (se administran en gran volumen).
Reguladores de pH	El pH debe adecuarse al pH de la sangre.
Cosolventes	Se utilizan cuando el principio es muy insoluble. Pueden ser etanol, propilenglicol, glicerina, ...
Antioxidantes	Cuando el principio activo es fácilmente oxidable. Como ejemplo de antioxidantes tenemos la vitamina E, el bisulfito sódico al 0.1% en solución acuosa, ...
Quelantes	Como ejemplo clásico está el EDTA.
Conservantes	Si las dosis a administrar en vena son superiores a 15 ml, no se incorporan. Tampoco cuando las indicaciones médicas lo desaconsejan.

Vehícules 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.

- **Substàncies auxiliars i excipients:**

- **Agents solubilitzants:** són dissolvents solubles en aigua (anteriorment) 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.

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, pirosulfito. ** En función de la longitud de cadena carbonada. +++: activo, ++: moderadamente activo; +: poco activo.

- Conservaments microbians: solament es fiquen 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...

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.
Isotonizantes	NaCl, KCl o glucosa en c. s. para isotonizar
Antimicrobianos	Alcohol bencílico, fenol, clorobutanol, parabenos, cresoles, nitrato fenilmercúrico, 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).
Otros	
Humectantes y emulsificantes	Dioctilsulfosuccinato sódico (DOSSNa), glicerina.
Suspensores	Monoestearato de aluminio, gelatina (no antigénica), manitol, povidona, carboximetilcelulosa sódica (CMCNa), sorbitol.
Anestésicos locales	Alcohol bencílico, lidocaína
Vasoconstrictores	Epinefrina

2. Formes oftàlmiques.

2.1. Formes oftàlmiques

- **Col·liris o gotes oftàlmiques.** Són dissolucions o suspensions estèrils, d'una o vàries 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.

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.).

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.

1) Vehicle

La majoria dels medicaments que s'utilitzen en col·liris es formulen en solució o en suspensió aquosa. El vehicle a utilitzar en aquests casos serà aigua purificada i 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.

2) Coadjuvants

Es tracta de substàncies utilitzades amb l'objectiu d'ajustar la tonicitat, corregir o estabilitzar el pH, mantenir la esterilitat, solubilitzants, viscositzants i estabilitzadors diversos.

- **Pressió osmòtica: correctors.** El fluid lacrimal és isoosmòtic (0,9% NaCl).
- **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

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

- **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.
- **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.

Cap dels conservants posseeix totes aquestes propietats, per això, la seva elecció requereix un estudi curós. Les farmacopees recomanen, sobre tot, clorur de benzalcoïn (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 fenilètilic (0,5% m/v). Altres que també s'han utilitzat són thiomersal, p-hidroxibenzoats i cetrímides.

- **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

UF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

l'activitat d'alguns antibacterians i la seva incompatibilitat amb materials propis de l'envàs.

- **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 propietat exigibles a tot coadjuvant, han de ser fàcilment esterilitzables, les seves solucions han de filtrar-se amb facilitat i 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.