

UF3: Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.
NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes 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. Així mateix, 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...

La importància sanitària és inqüestionable, ja que una deficient esterilització en algun dels productes mencionats ocasiona greus riscos per a la salut. Per això, s'ha de recórrer al sistema d'esterilització més adequat a cada cas i aplicar-lo de forma que s'assoleixin les màximes garanties d'èxit.

- **L'esterilització** es pot definir com l'absència de totes les formes de vida viables.
- **L'esterilitat**, com absència de totes les formes de vida, en terme absolut és inviable. En la pràctica, el terme d'esterilitat s'expressa com a 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**).
- **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.
- **Satinitzant**: 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).

1.2. Tècniques d'esterilització. Classificació.

Els diferents 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.

El criteri que s'utilitza habitualment per a la classificació dels mètodes d'esterilització és la naturalesa de l'agent esterilitzant emprat. Es considera dos grups de mètodes d'esterilització:

- **Esterilització per agents físics**

Calor sec	Acció directa de la flama	Roig incipient
		Incineració
	Acció directa dels generadors de calor	Acció directa de la flama
		Estufa de calor sec

Calor humit	Acció de l'aigua calent	Bany Maria Bullint
		Escalfament repetit
	Acció del vapor d'aigua	Ebullició directa
Radiacions	Ionitzants	Autoclau
	Ultravioletes	

▪ **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 alcalis

2. Esterilització per agents físics

2.1. Esterilització per calor

En general, 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. La seva limitació fonamental radica, precisament, en què no pot ser esterilitzat materials i productes que s'alteren per la calor (certs plàstics o medicaments amb substàncies 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.

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, mentre que 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.

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. La seva utilització a l'actualitat es redueix pràcticament a l'ús domiciliari com a sistema de protecció per a biberons i la resta de material que té un contacte directe amb la boca de bebès.

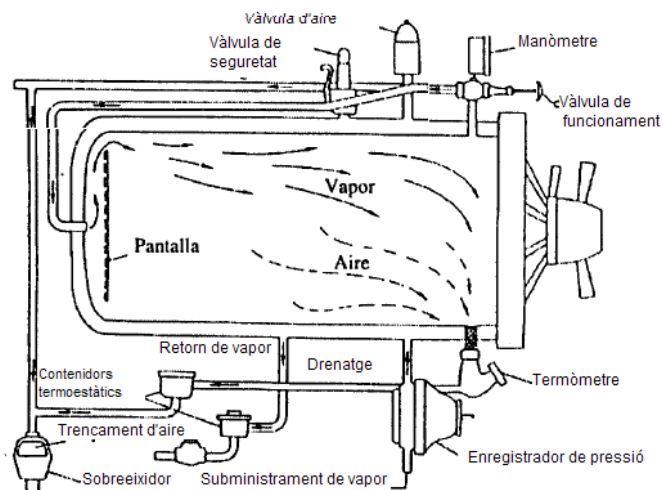
Abans del procés, els materials han d'estar perfectament nets i una vegada submergits a l'aigua bullint, es mantindran, al menys durant cinc minuts.

- **Mètode de tindalització.** 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

UF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

gairebé no s'utilitza a la indústria farmacèutica, encara que es continua utilitzant en alguns laboratoris d'anàlisi microbiològics.

- **Esterilització amb pressió i temperatura.** L'esterilització sota aquestes condicions es realitza en **autoclaus**. Existeixen diferents tipus d'autoclaus, però en tots ells poden diferenciar-se tres parts fonamentals:
 - a) **La cambra d'esterilització**, on es situa la càrrega o el material que es vol esterilitzar col·locat en cistells.
 - b) **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.
 - c) **Els elements de control**, per a poder portar un registre de pressió, temperatura i temps durant tot el cicle

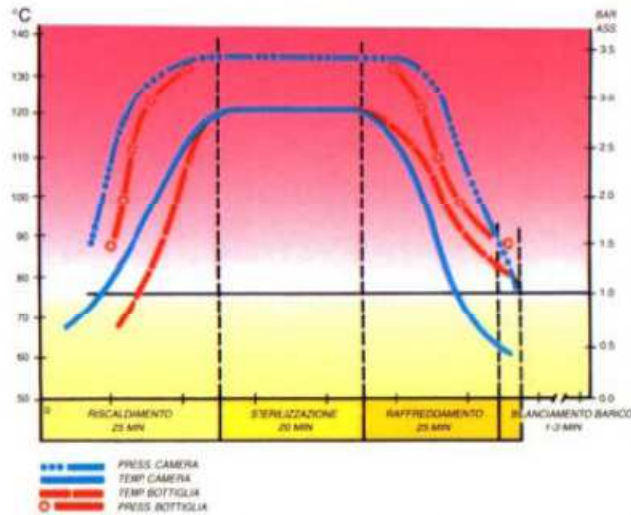


Tall longitudinal d'un autoclau (les línies contínues representen el flux de vapor i les discontinúes, el de l'aire).

- Les fases del procés d'esterilització són:
 - a) **Fase d'escalfament.** Una vegada carregat, tancat i connectat l'autoclau, s'inicia la calefacció, mantenint la via de sortida de l'aire i del vapor oberta fins que surti un raig continu de vapor d'aigua. Aquesta operació, que s'anomena "purgar l'autoclau", 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 pannel 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 desitjat.

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



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'autoclaui. De forma aproximada, pot indicar-se la següent relació:

- 115°C30 min
- 120°C20 min
- 135°C15 min

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

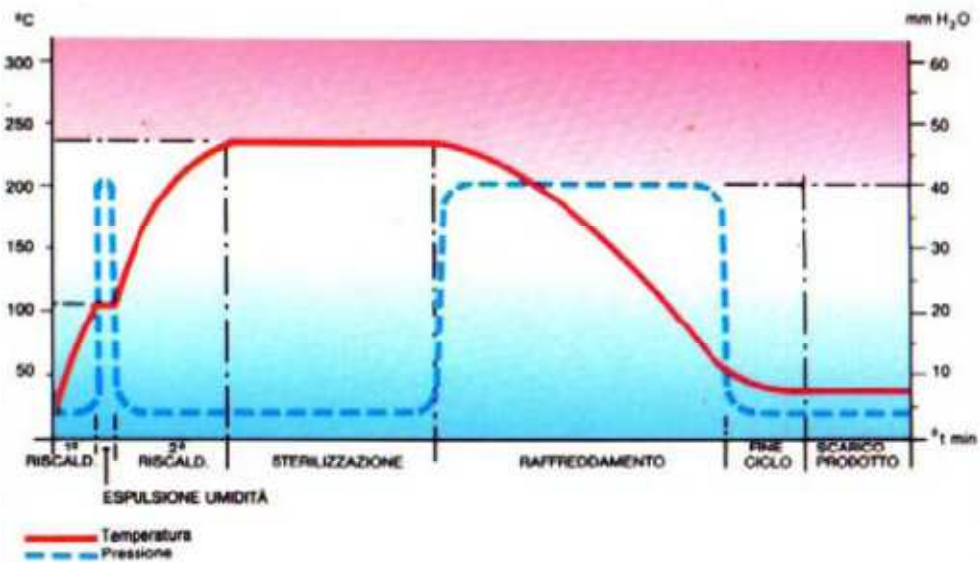
2.1.2. Esterilització per calor sec

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.
- **Estufes de calor sec.** La transferència de calor en aquests equips es produeix mitjançant el procés de convecció. Es tracta d'un procés discontinu. Un procés d'esterilització en forn consta de les següents fases:

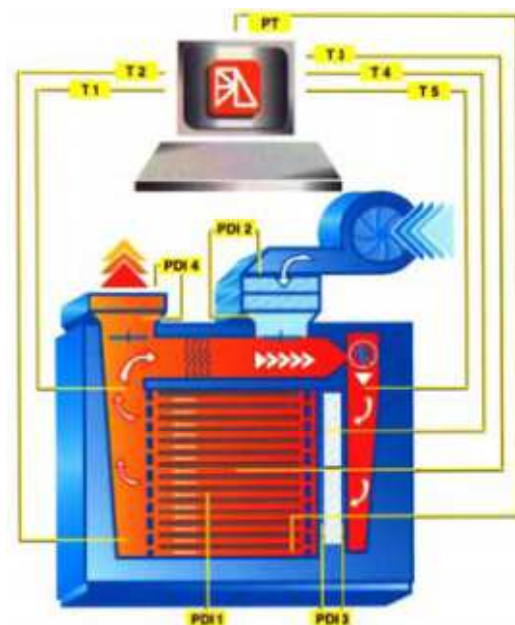
a) **Fase d'assecat.** En aquesta fase es produeix l'entrada de l'aire de l'exterior a través d'uns filtres HEPA (tenen una retenció superior al 99,7% de les partícules amb diàmetre igual o superior a 0,3 micres). Aquest aire s'escalfa i és posteriorment impulsat a l'interior de la cambra on capta la 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. En aquest moment es comença a enregistrar tot el procés d'esterilització mitjançant gràfics de control de temperatures i temps.



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.

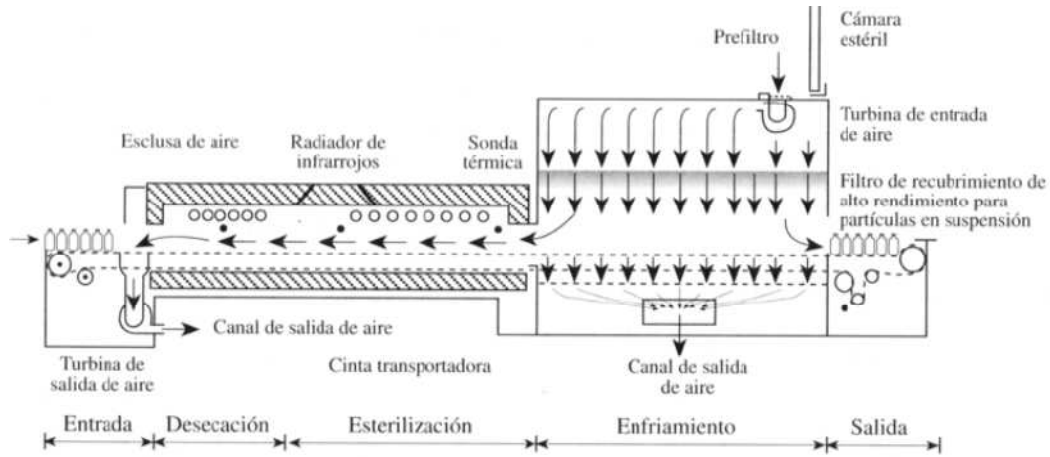
c) **Fase d'esterilització.** Una vegada assolida la temperatura requerida, es manté la recirculació de l'aire durant tot el temps que dura el procés d'esterilització. El temps i la temperatura emprats en aquesta fase depenen del producte que es vol esterilitzar.

d) **Fase de refredament.**



▪ **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.



Túnel de aire circulante.

Un cicle d'esterilització per calor pot dividir-se en les següents zones:

- a) **Zona d'assecat.** Aquí s'elimina l'aire humit a través d'una trapa i es renova per aire calent.
- b) **Zona d'escalfament.** En aquesta zona es fa entrar l'aire calent prèviament filtrat per filtres HEPA. Aquests filtres es protegeixen mitjançant l'ús de sistemes de prefiltrat. En aquesta fase s'escalfa i recircula l'aire en circuit tancat fins a assolir la temperatura d'esterilització i/o despirogenació.
- c) **Zona d'esterilització.** En aquesta zona el túnel manté sempre una temperatura el suficientment elevada i un temps el suficientment prolongat com per a assegurar el procés d'esterilització.
- d) **Zona de refredament.** Aquí s'introdueix aire prèviament filtrat per filtres HEPA, produint-se una disminució adequada per a poder realitzar la manipulació del producte una vegada esterilitzat.

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).

Segons la forma d'actuar, les radiacions utilitzades per a l'esterilització es divideixen en ionitzants i no ionitzants.

Les radiacions **ionitzants** (beta i gamma) originen la formació d'ions a les molècules dels microorganismes. Per la seva part, les radiacions **no ionitzants (UV)** indueixen alteracions en les molècules dels gèrmens que no cursen amb ionització.

En qualsevol cas, 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.

▪ **Esterilització per radiacions UV.**

Són radiacions amb molt poca capacitat de penetració, per això 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.

▪ **Esterilització per radiacions ionitzants.**

En les radiacions ionitzants, l'eficàcia esterilitzant i la seva capacitat de penetració són molt elevades. Permeten la seva aplicació a processos continus i no eleven la temperatura dels materials esterilitzats. Com inconvenients poden citar-se: el seu elevat cost; la complexitat de les instal·lacions necessàries, degut als blindatges que garanteixen la seguretat del personal i del mediambient, i que poden originar lleugeres alteracions en les característiques organolèptiques (sabor, color i olor) d'alguns productes.

Les radiacions ionitzants són, actualment, el mètode d'elecció per a l'esterilització de medicaments i substàncies en estat sòlid i làbils a la calor (vitamines, antibiòtics, hormones...), de materials plàstics que no suporten les altes temperatures (xeringues, catèters, pròtesi...) i d'implants quirúrgics (vàlvules cardíques).

Resum de les característiques de l'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

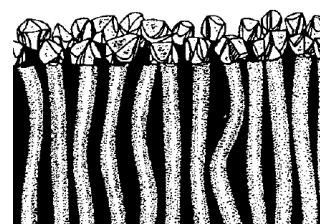
2.1.4. Esterilització per filtració.

Com es va indicar anteriorment, la filtració es una operació farmacèutica per la que es separen les partícules sòlides contingudes en un líquid o gas, en fer passar la mescla a través d'unes estructures poroses anomenades filtres. Si s'utilitzen filtres capaços de retenir les partícules de la grandària de microorganismes, la filtració es converteix en una tècnica eficaç per a la seva eliminació.

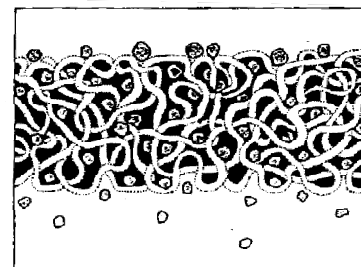
En aquest mètode físic d'esterilització en el que els microorganismes no són inactivats ni destruïts, com en els altres mètodes, sinó que simplement són separats del fluid que es desitja esterilitzar-

La separació dels microorganismes pot aconseguir-se mitjançant dos mecanismes, retenció mecànica i absorció corresponents a dos tipus de filtres:

- a) Quan el diàmetre del porus del filtre és inferior a la grandària dels microorganismes, aquests queden retinguts mecànicament, a la seva superfície. Això passa amb els **filtres de membrana**. 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.



- b) 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. Són els anomenats **filtres de profunditat**, fabricats amb vidre, porcellana o materials fibrosos.



Davant dels filtres de membrana, tenen l'inconvenient de que el procés és més lent, resulten més difícils de netejar i poden desprendre fibres, per això, actualment s'utilitzen com a prefiltres, situats abans del filtre de membrana, per a eliminar les partícules més gruixudes i augmentar la possibilitat d'ús del filtre de menor grandària.

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. Aquesta manipulació ha de realitzar-se sempre amb la major rapidesa possible i en sales que tinguin unes condicions especials (condicions asèptiques).

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.

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

UF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

espores), fongs i virus, i la seva activitat esterilitzant depèn de factors com la concentració del gas, la temperatura, la humitat relativa ambiental, i el temps d'exposició.

Totes aquestes condicions han de ser establertes per a cada producte en particular que serà esterilitzat, és a dir no existeix un cicle òptim adequat a qualsevol producte.

L'òxid d'etilè s'aplica per a l'esterilització de:

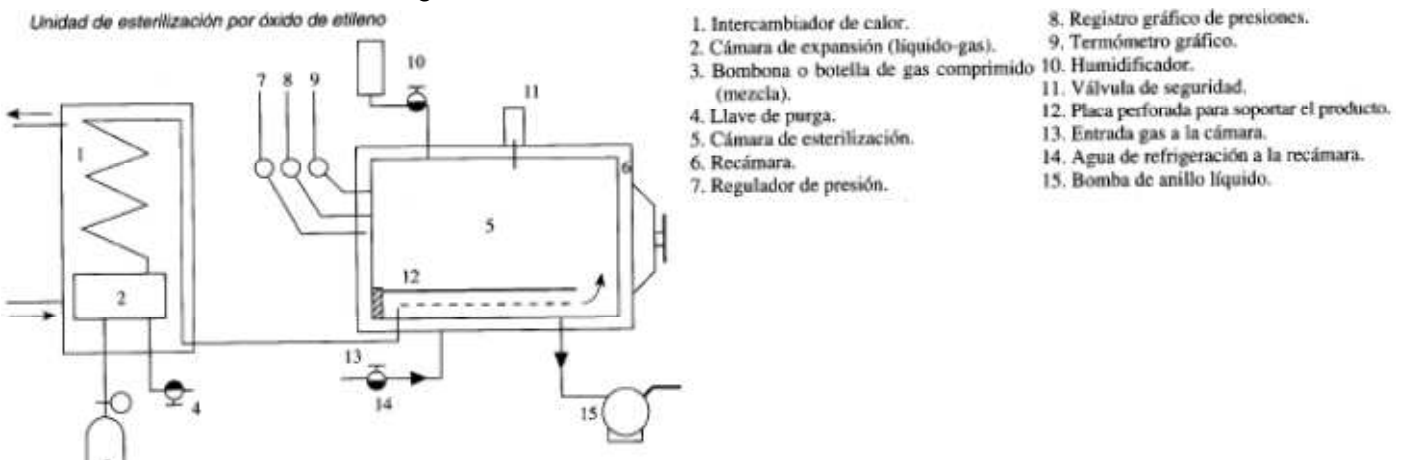
- Una minoria de productes sòlids compatibles químicament amb el gas.
- Materials plàstics i d'acer inoxidable.
- Articles de goma.
- Instrumental mèdic delicat.
- Dispositius per a l'administració parenteral (agulles hipodèrmiques, xeringues de plàstic, catèters...), una vegada empaquetats.

L'esterilització amb òxid d'etilè constitueix, amb la esterilització per radiacions, la gran alternativa a l'esterilització per calor. Les instal·lacions són molt més senzilles i menys costoses que les d'esterilització per radiació i, a més a més disposa en el mercat d'una gran varietat d'esterilització de diferents grandàries adaptables a les diferents necessitats.

No obstant, actualment, l'òxid d'etilè ha cedit terreny a les radiacions, donats els seus nombrosos inconvenients: els cicles són molt complexos i, en general, d'excessiva durada; d'altra banda, la seva elevada toxicitat obliga a adoptar severes mesures de seguretat per a evitar intoxicacions laborals, resultant imprescindible assegurar-se de que s'hagin eliminat totes les restes de l'agent gasós en el material esterilitzat.

▪ **Equips:**

- Cambra d'esterilització de doble camisa per a l'escalfament de la cambra amb vapor o aigua calent.
- 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.



▪ **Selecció de les condicions de treball.**

- Concentració de l'òxid d'etilè.

UF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

- 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%.
 - Temps d'exposició. El temps esmerçat en eliminar aquests residus del producte esterilitzat és, en general, llarg, i està influenciat 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.
- **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.

Aplicacions i limitacions dels mètodes 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.

4. Control de l'esterilització.

Segui 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 del 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.

UF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

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.