

UF3: Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

NF3. Fabricació 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.

Vídeos d'exemple:

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

<https://www.youtube.com/watch?v=ja94oZ3l9kg>

<https://www.youtube.com/watch?v=Tluw6A8BO2Q>

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: en primer lloc, aquelles en que el producte s'esterilitza al final i, en segon lloc, 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.

Amb l'objectiu d'acomplir les condicions de funcionament, aquestes zones s'han de dissenyar de forma que assoleixin 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.

Per a la fabricació de medicaments estèrils es distingeixen quatre graus:

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

UF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

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



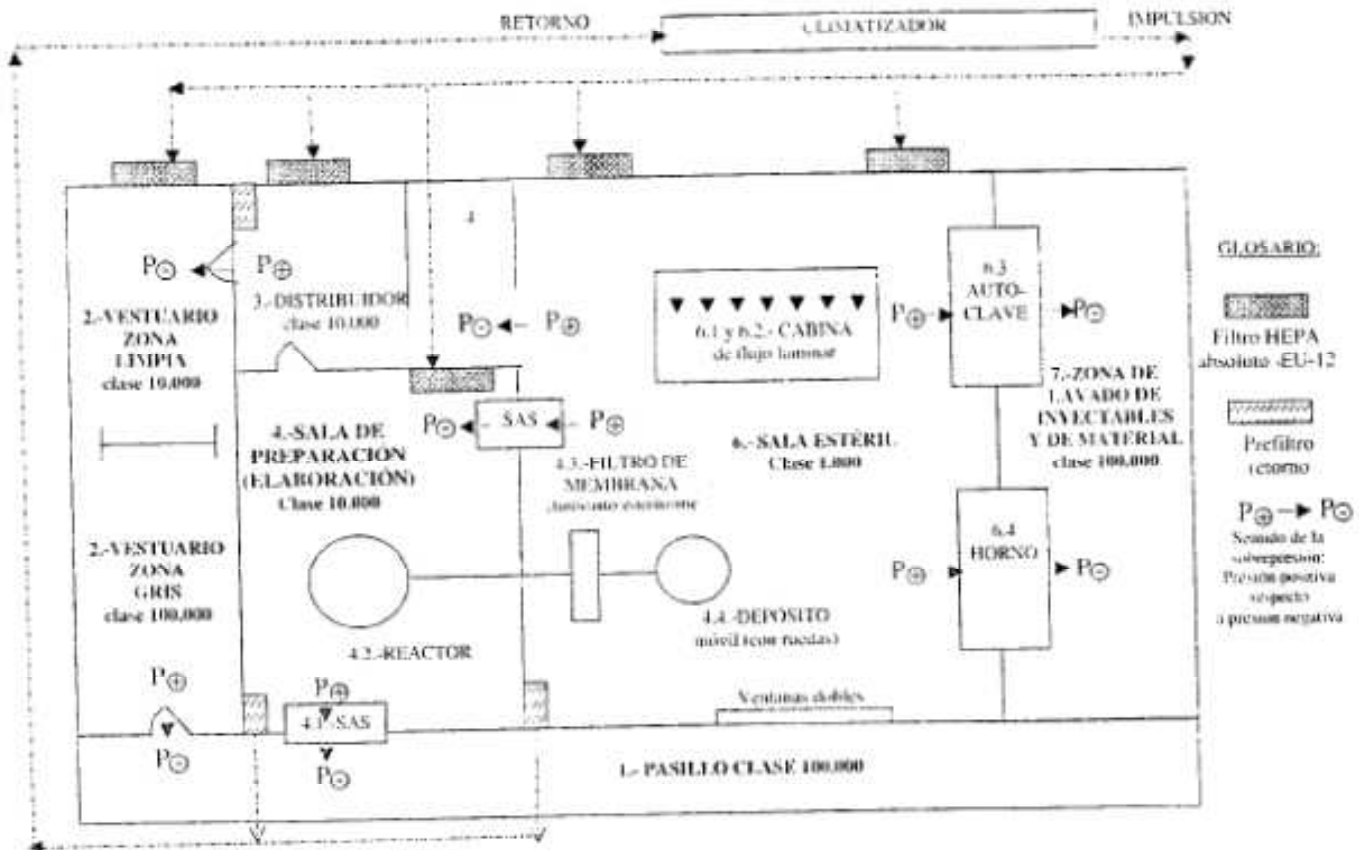
Classificació de sales netes

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

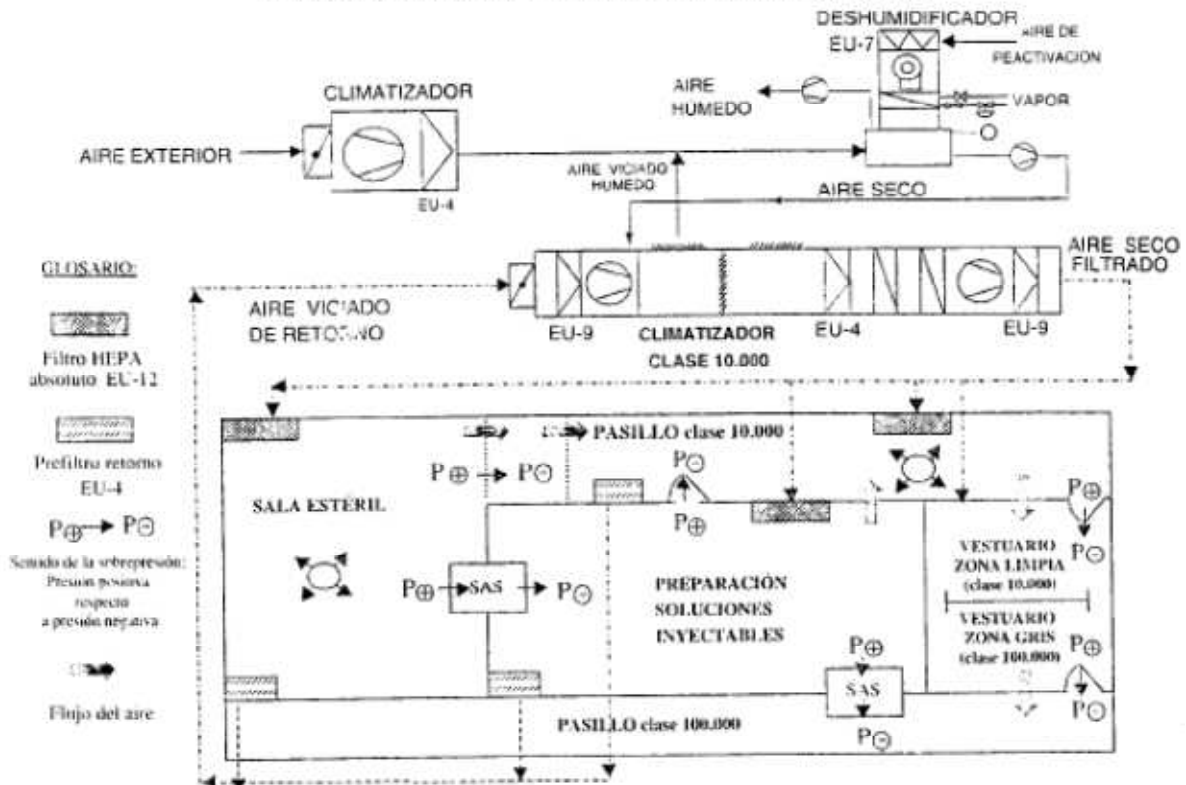
Grau	Nombre màxim permès de microorganismes viables per m ³
A	Menys 1
B	5
C	100
D	500



EJEMPLO DEL DISEÑO DE UNA ZONA DE PRODUCCIÓN DE PARENTERALES (II/I)

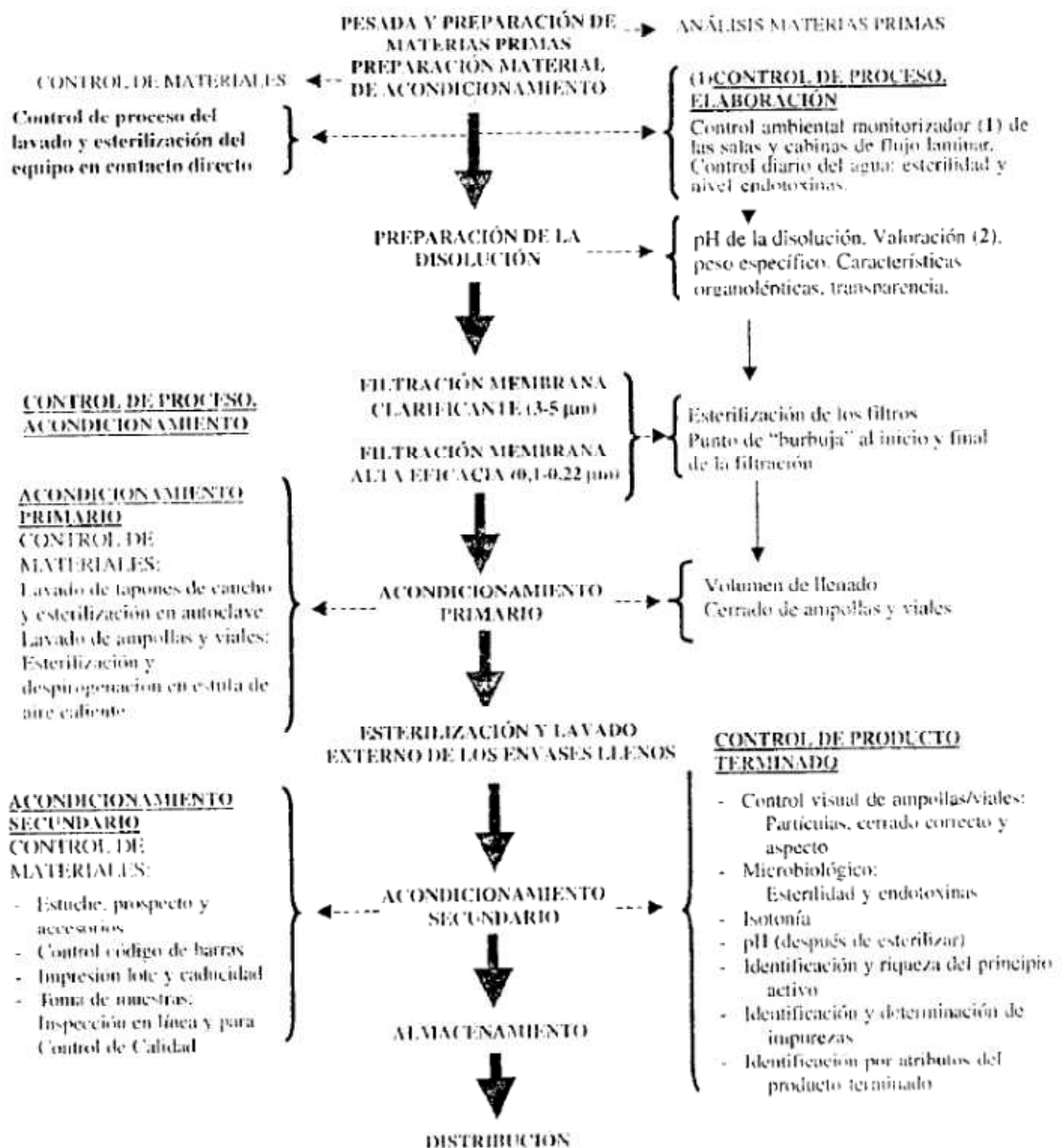


EJEMPLO DEL DISEÑO DE UNA ZONA DE PRODUCCIÓN DE PARENTERALES (II/II)
CLIMATIZADOR CLASE 10.000 CON DESHUMIDIFICADOR



2.2. Elaboració d'injectables tipus solució:

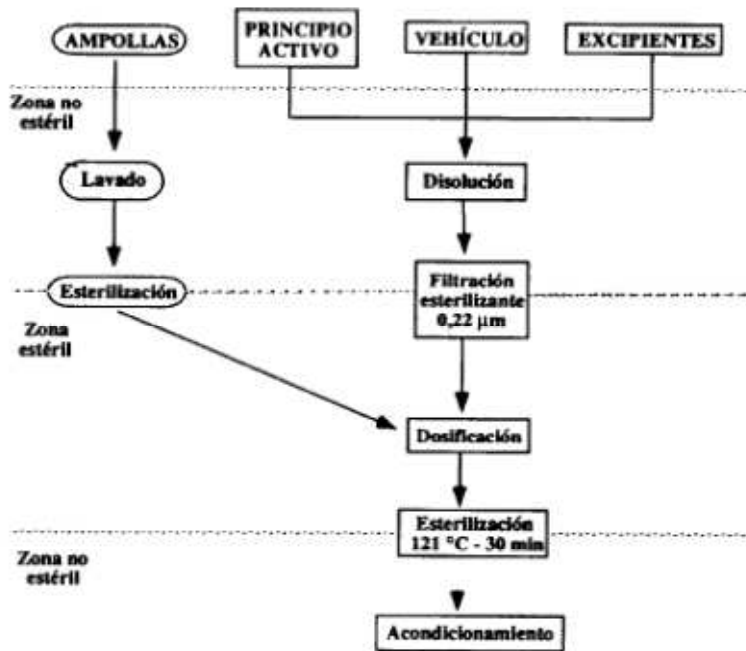
FABRICACIÓN INDUSTRIAL DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN LÍQUIDAS PARENTERALES. DIAGRAMA DE FLUJO Y CONTROL DE PROCESO: DISOLUCIONES



(1) El control ambiental comprende: Presión diferencial de las salas, temperatura, % humedad relativa, control de partículas y microorganismos.
(2) La valoración química de la disolución, si el proceso está validado, puede realizarse en el producto terminado.

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 segons de membrana (0,22 µm).

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



Esquema de la fabricación de preparaciones inyectables tipo solución esterilizadas en autoclave.

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).

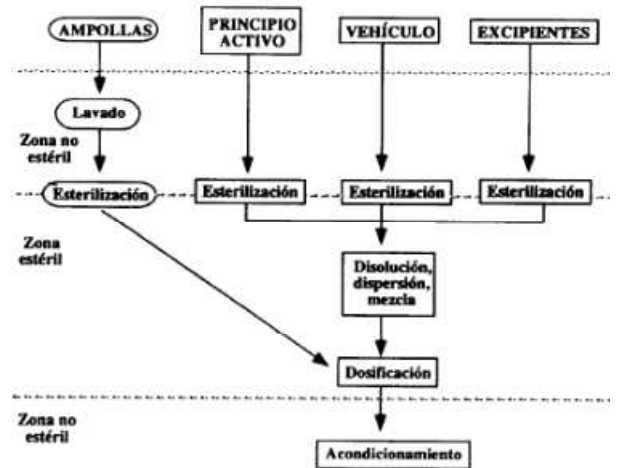
2.4. Elaboració d'injectables tipus emulsió:

es fan servir tècniques descrites i patentades que permeten l'obtenció de quilomícrons. 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.

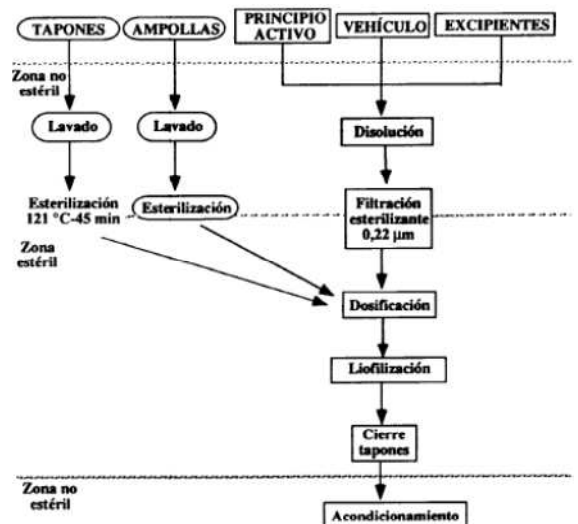
2.5. Elaboració de pols d'ús parenteral:

Per 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.



Esquema de una forma posible de fabricación de preparaciones inyectables tipo suspensión y emulsión.



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

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.

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.