



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.
- Els excipients han de ser inerts respecte al principi actiu, el material de condicionament i les persones

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

- 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.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

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**.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

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.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

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.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

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 bé una suspensió uniforme. Després d'aquest procés ha de complir els requeriments dels anteriors.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

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.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

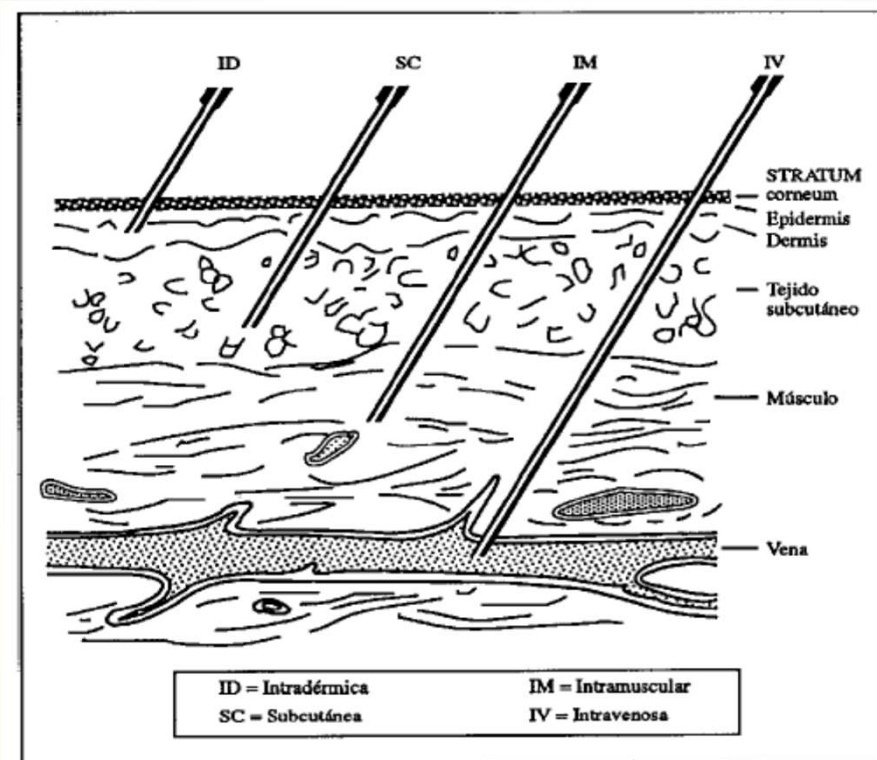
1.6 Objectius dels injectables.

- **Terapèutic: administració de medicament per a contrarestar una malaltia.**
- **Preventiu: administració de vacunes per a evitar algunes epidèmies.**
- **Diagnòstics: són medis de contrast per a realitzar certs exàmens.**

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Vies d'administració.



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

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Vies d'administració.

Via	Lloc	Volum	Exemple d'ús
Intravenosa	Vena	Variable	Administració de fàrmacs Nutrició parenteral
Intramuscular	Músculs	0,1-5mL	Administració de vacunes
Subcutània	Teixit	1-1,5mL	Administració d'insulina Administració de vacunes
Intradèrmica	Dermis, pell	0,1-0,5mL	Diagnòstic Administració de vacunes
Intraarticular	Sac sinovial de l'articulació	Petit	Tractament de patologies a nivell d'una articulació.
Intratecal	Espai subaracnoideo de la medul·la espinal		Tractament de la meningitis Diagnòstic.
Epidural	Espai epidural de la medul·la espinal	Variable	Anestèsia.
Intracardiaca	Múscul cardíac	Petit	Atac cardíac
Intraarterial	Artèria	Variable	Contrast radioopac Infusió antineoplàstica a altes concentracions

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

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.

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

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Requisits.

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 àcid 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).

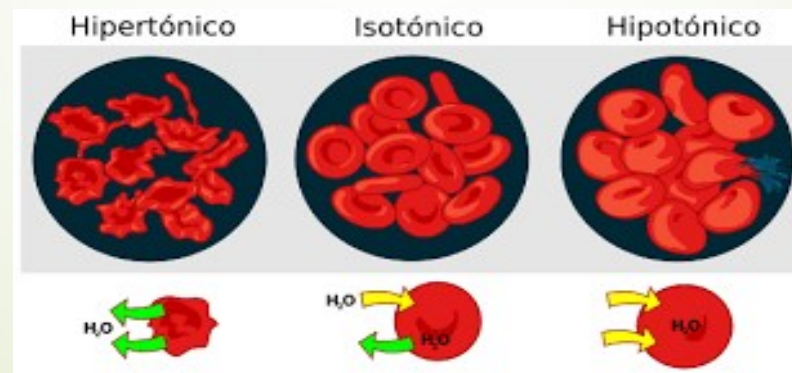
NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Requisits.

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**.



NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Requisites.

1.7.3. Isotonia

- Per ajustar aquest paràmetre es poden fer servir aquestes 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.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Requisits.

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.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.7 Requisits.

1.7.4. Apirogènia

- 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.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.8 Formulació d'injectables.

- **Vehicles 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.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.8 Formulació d'injectables.

- **Substàncies auxiliars i excipients:**

Agents solubilitzants: són dissolvents solubles en aigua (anterior) 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.

Conservaments antimicrobians: solament es posen 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...

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.8 Formulació d'injectables.

- Substàncies auxiliars i excipients:

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

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.8 Formulació d'injectables.

- Substàncies auxiliars i excipients:

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.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.8 Formulació d'injectables.

- Substàncies auxiliars i excipients:

TABLA

Excipientes más habituales en la formulación de inyectables de pequeño volumen

FUNCION	EJEMPLOS MAS CARACTERISTICOS
Isotonizantes	NaCl, KCl o glucosa en c. s. para isotonizar
Antimicrobianos	Alcohol bencílico, fenol, clorobutanol, parabenos, cresoles, nitrato fenilmercurico, 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).

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Preparacions parenterals.(RFE 01/2005, 0520)

1.8 Formulació d'injectables.

- Substàncies auxiliars i excipients:

TABLA

Excipientes más habituales en la formulación de inyectables de pequeño volumen

FUNCION	EJEMPLOS MAS CARACTERISTICOS
Otros	
Humectantes y emulsificantes	Dioctilsulfosuccinato sódico (DOSSNa), glicerina.
Suspensores	Monoestearato de aluminio, gelatina (no antigénica), manitol, povidona, carboximetilcelulosa sódica (CMCNa), sorbitol.
Anestésicos locales Vasoconstrictores	Alcohol bencílico, lidocaína Epinefrina

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.1 Formes oftàlmiques

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

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

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.).

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

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.

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

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

1. Vehicle

La majoria dels medicaments que s'utilitzen en col·liris es formulen en solució o en suspensió aquosa (**aigua purificada 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**.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

2) Coadjuvants

Objectius dels coadjuvants:

- ajustar la tonicitat,
- corregir o estabilitzar el pH,
- mantenir la esterilitat,
- Solubilitzants
- viscositzants
- estabilitzadors diversos.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

2) Coadjuvants

- **Correctors de la pressió osmòtica:** El fluid lacrimal és **isoosmòtic (0,9% NaCl)**.
- **Regulació de 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

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

2) Coadjuvants

- **Estabilitat química.**

La majoria dels medicaments que s'administren en col·liris són sals d'acids 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.

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

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

2) Coadjuvants

- **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.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

2) Coadjuvants

- **Antisèptics i antifúngics.**

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 feniletílic (0,5% m/v).
- Altres que també s'han utilitzat són thiomersal, p-hidroxibenzoats i cetrímid.

NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

2. Formes oftàlmiques

2.2.1. Formulació de gotes oftàlmiques

2) Coadjuvants

- **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 propietats exigibles a tot coadjuvant:

- han de ser fàcilment esterilitzables,
- les seves solucions han de filtrar-se amb facilitat
- 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**.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques 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**.
- 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...**
- **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.
- 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**).

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Esterilització.

1.1. Conceptes generals

- **Sanititzant:** 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).

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Esterilització.

1.2. Tècniques d'esterilització. Classificació

Els **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.
- Els **mètodes d'esterilització** poden ser:
 - Esterilització per **agents físics**
 - Esterilització per **agents químics**

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Esterilització.

1.2. Tècniques d'esterilització. Classificació

- Esterilització per agents físics

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

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

1. Esterilització.

1.2. Tècniques d'esterilització. Classificació

- 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 àlcalis

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

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 (**no apte per a materials i productes 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.**

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

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**

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.
- **Mètode de tyndal lització.** 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 gairebé no s'utilitza a la indústria farmacèutica, encara que es continua utilitzant en alguns laboratoris d'anàlisis microbiològics.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

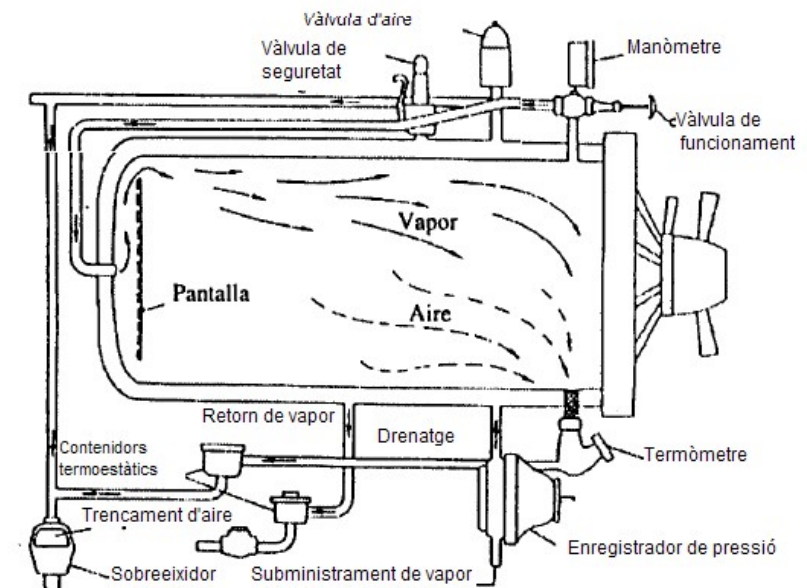
2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.1 Esterilització per calor humit.

- **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:

- **La cambra d'esterilització**, on es situa la càrrega o el material que es vol esterilitzar col·locat en cistells.
- **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.
- **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 discontinues, el de l'aire).

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

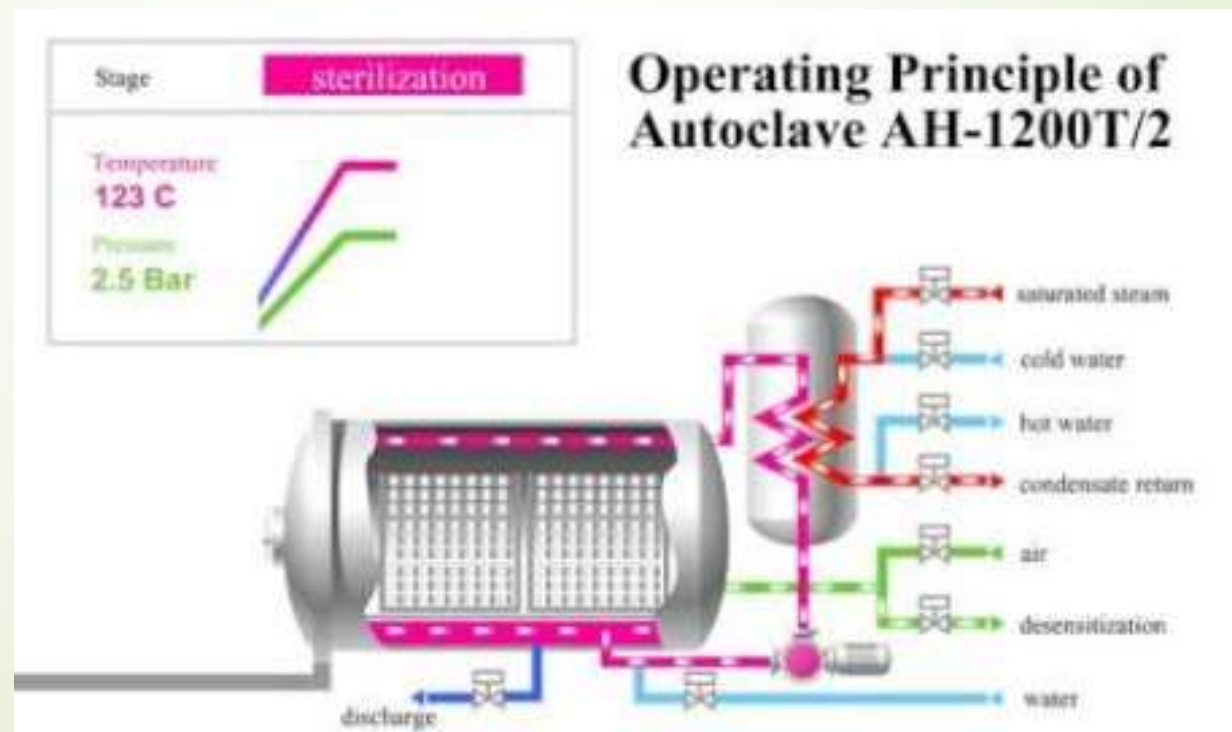
2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.1 Esterilització per calor humit.

- Autoclavus.

Les fases del procés d'esterilització:



NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.1 Esterilització per calor humit.

- **Autoclaus.**

Les **fases del procés d'esterilització:**

a) Fase d'escalfament. Una vegada carregat, tancat i connectat l'autoclaus, s'inicia la calefacció, **purgant l'autoclaus**", 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 panell 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'autoclaus. Aquesta fase termina quan s'assoleix el valor de temperatura desitjada.

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

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.1 Esterilització per calor humit.

- **Autoclaus.**

Les **fases del procés d'esterilització:**

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

115°C 30 min

120°C 20 min

135°C 15 min

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.1 Esterilització per calor humit.

- **Autoclaus.**

Les **fases del procés d'esterilització:**

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

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

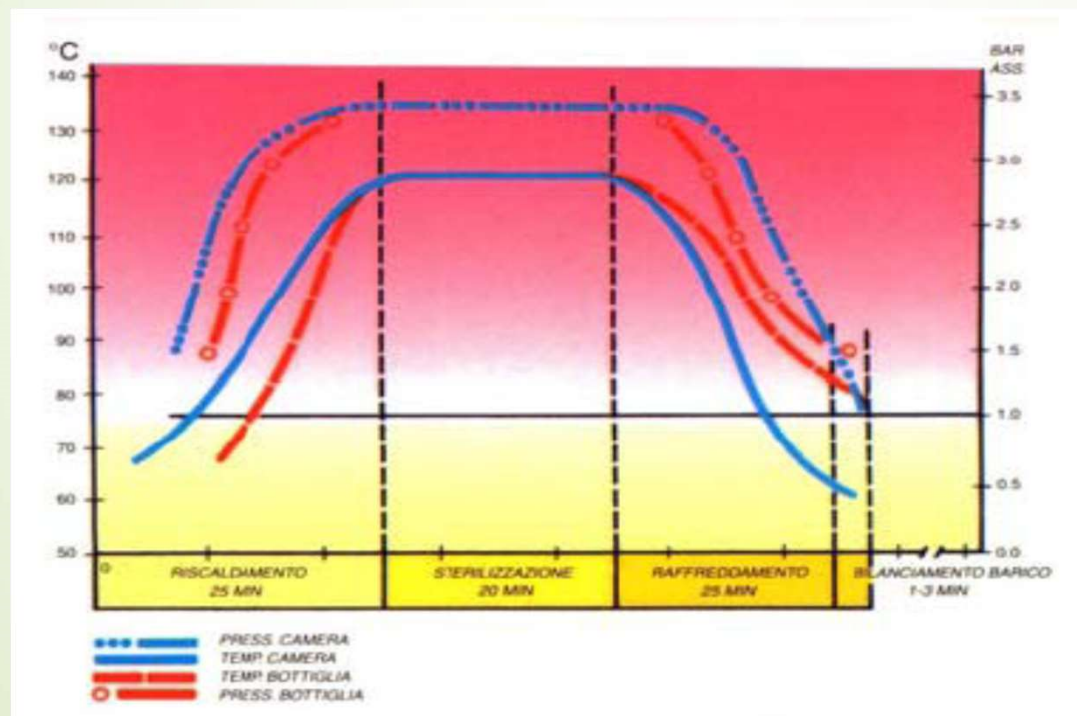
2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.1 Esterilització per calor humit.

- Autoclaus.

Les fases del procés d'esterilització:



NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- 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.
- 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.

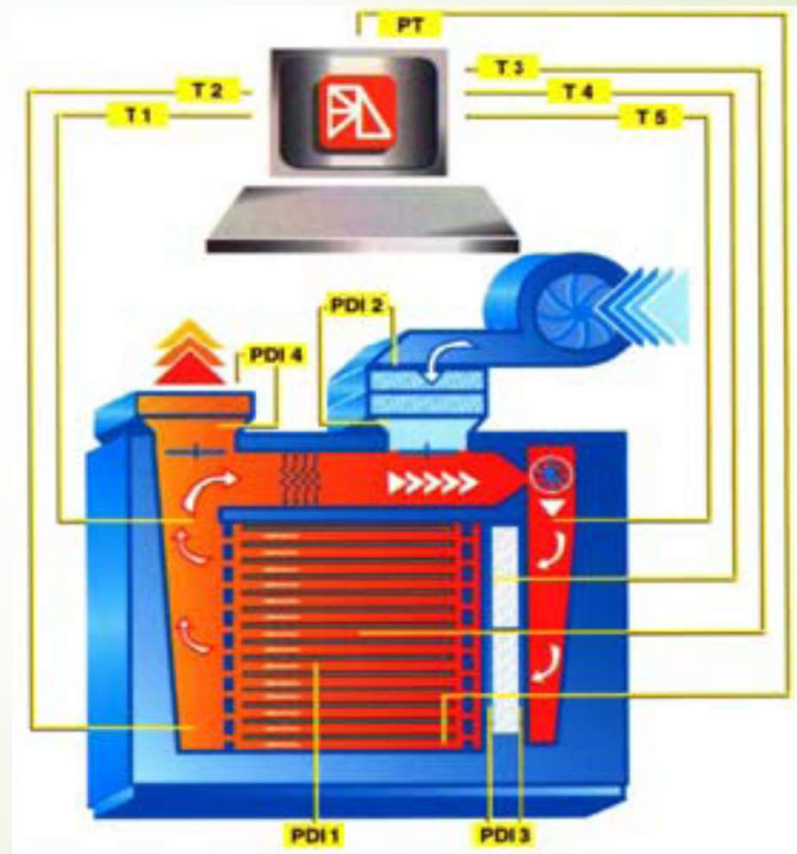
NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- Estufes de calor sec.



NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- **Estufes de calor sec.**

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.

NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- Estufes de calor seca.

- 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.**

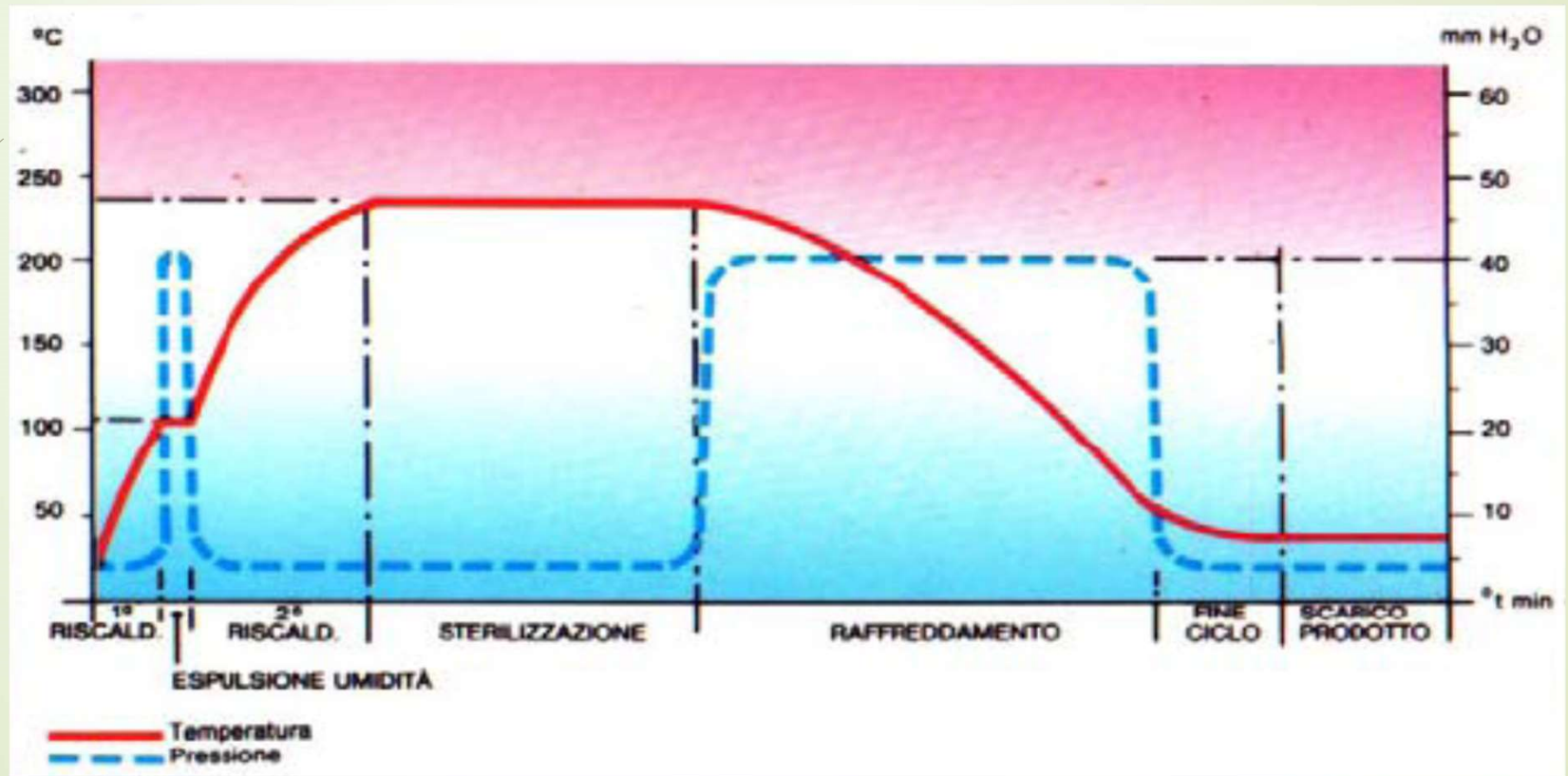
NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- Estufes de calor sec.



NF1. Introducció a les formes farmacèutiques estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- **Túnel d'esterilització.**

L'esterilització per calor seca 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.

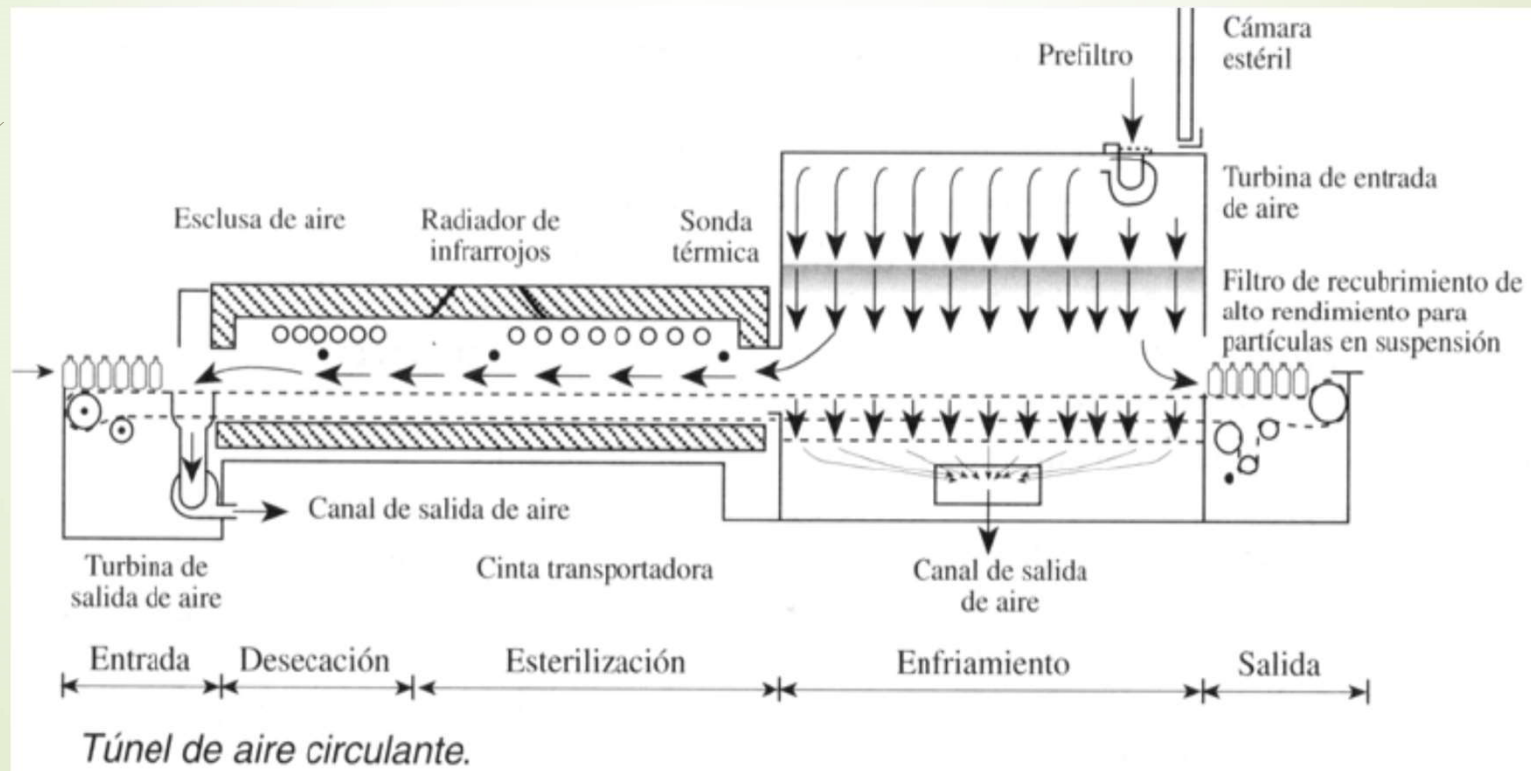
NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils..

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- Túnel d'esterilització.



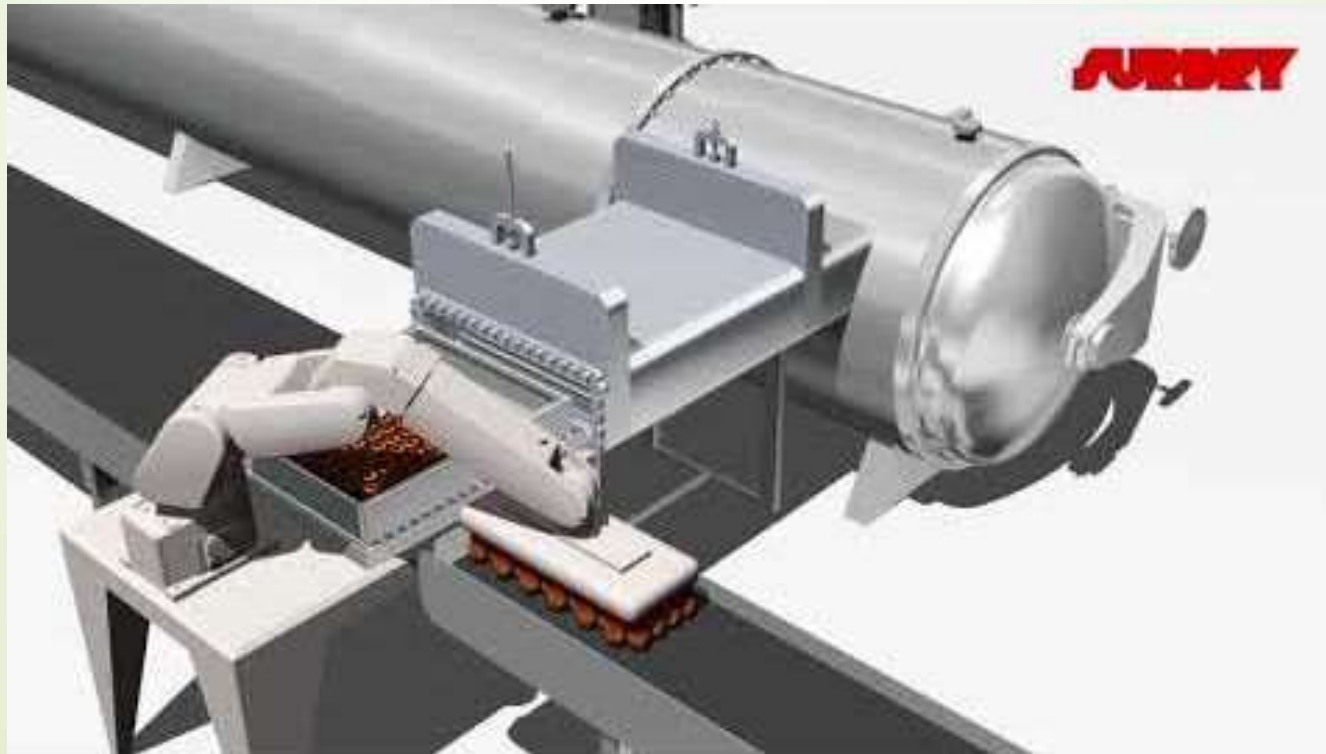
NF2. Tècniques bàsiques de fabricació de productes estèrils.

2. Esterilització per agents físics.

2.1. Tècniques d'esterilització. Classificació

2.1.2 Esterilització per calor seca.

- Túnel d'esterilització.



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.

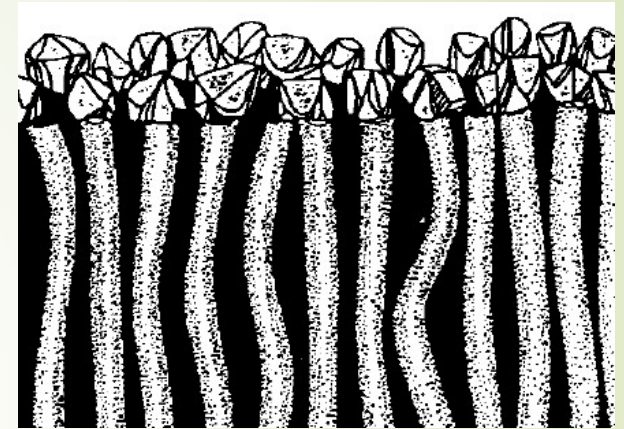
2. Esterilització per agents físics.

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.

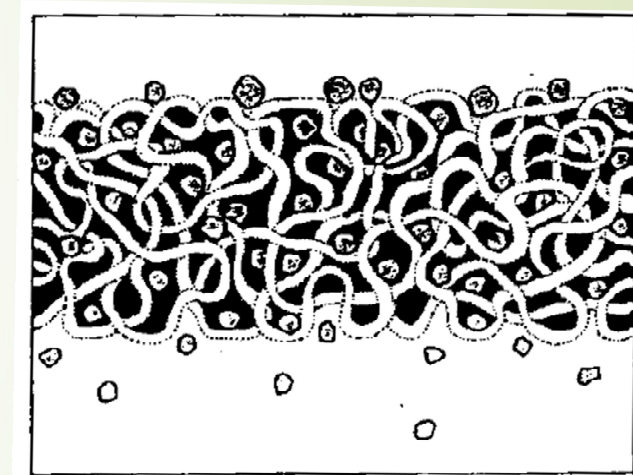
2. Esterilització per agents físics.

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

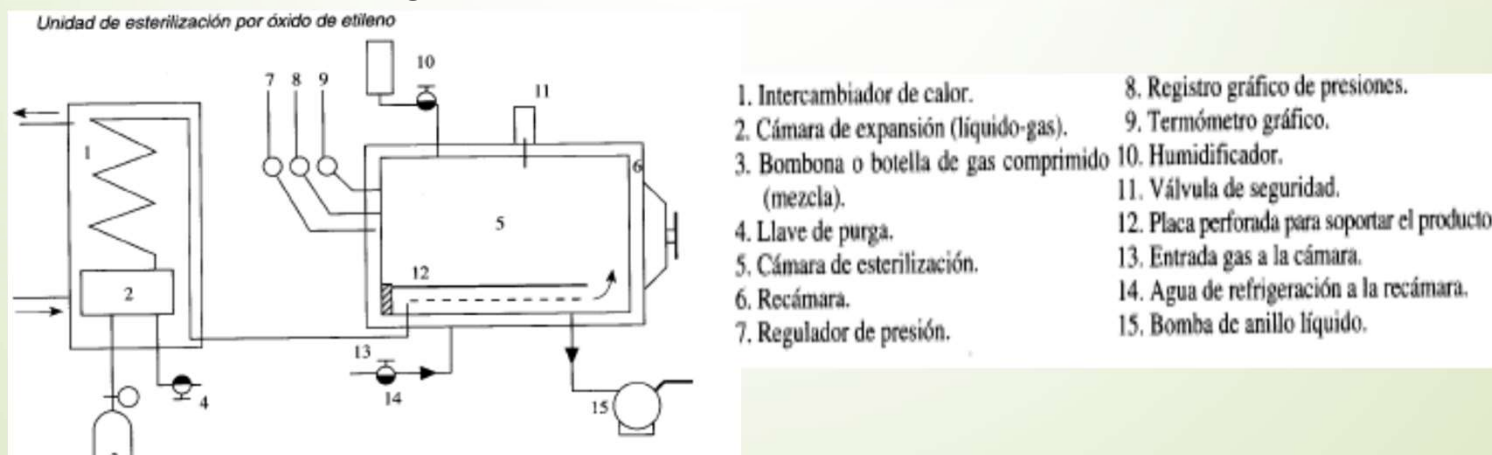
- Aplicacions de l'òxid d'etilè:
 - Una minoria de productes sòlids compatibles químicament amb el gas.
 - Materials plàstics i d'acer inoxidable.
 - Articles de goma.
 - Instrumental mèdic delicat.
 - Dispositius per a l'administració parenteral (agulles hipodèrmiques, xeringues de plàstic, catèters...),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

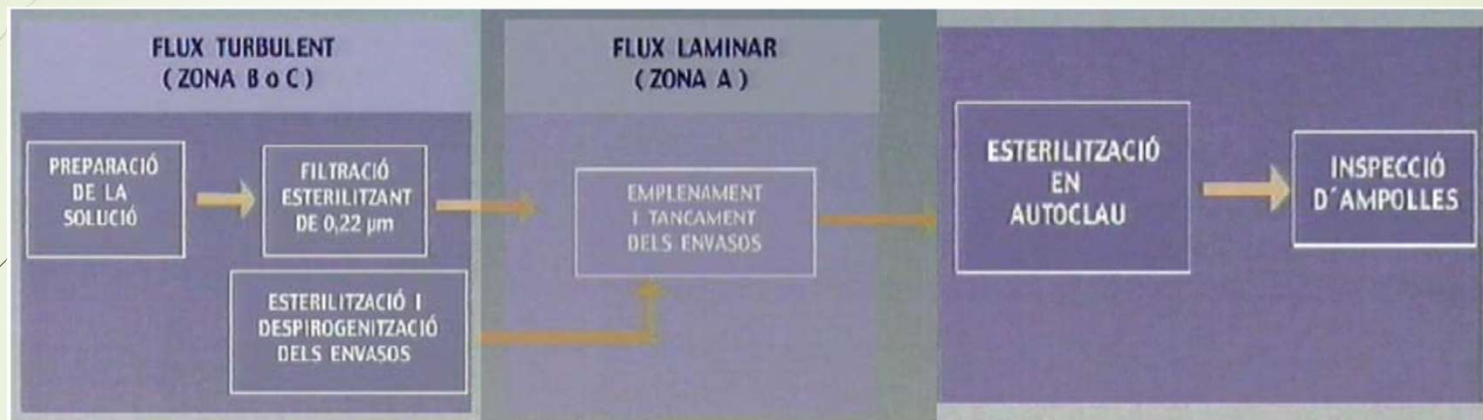
Grau	Nombre màxim permès de microorganismes viables per m ³
A	Menys 1
B	5
C	100
D	500

NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Elaboració

2.1. Zones d'elaboració

Classificació de sales:

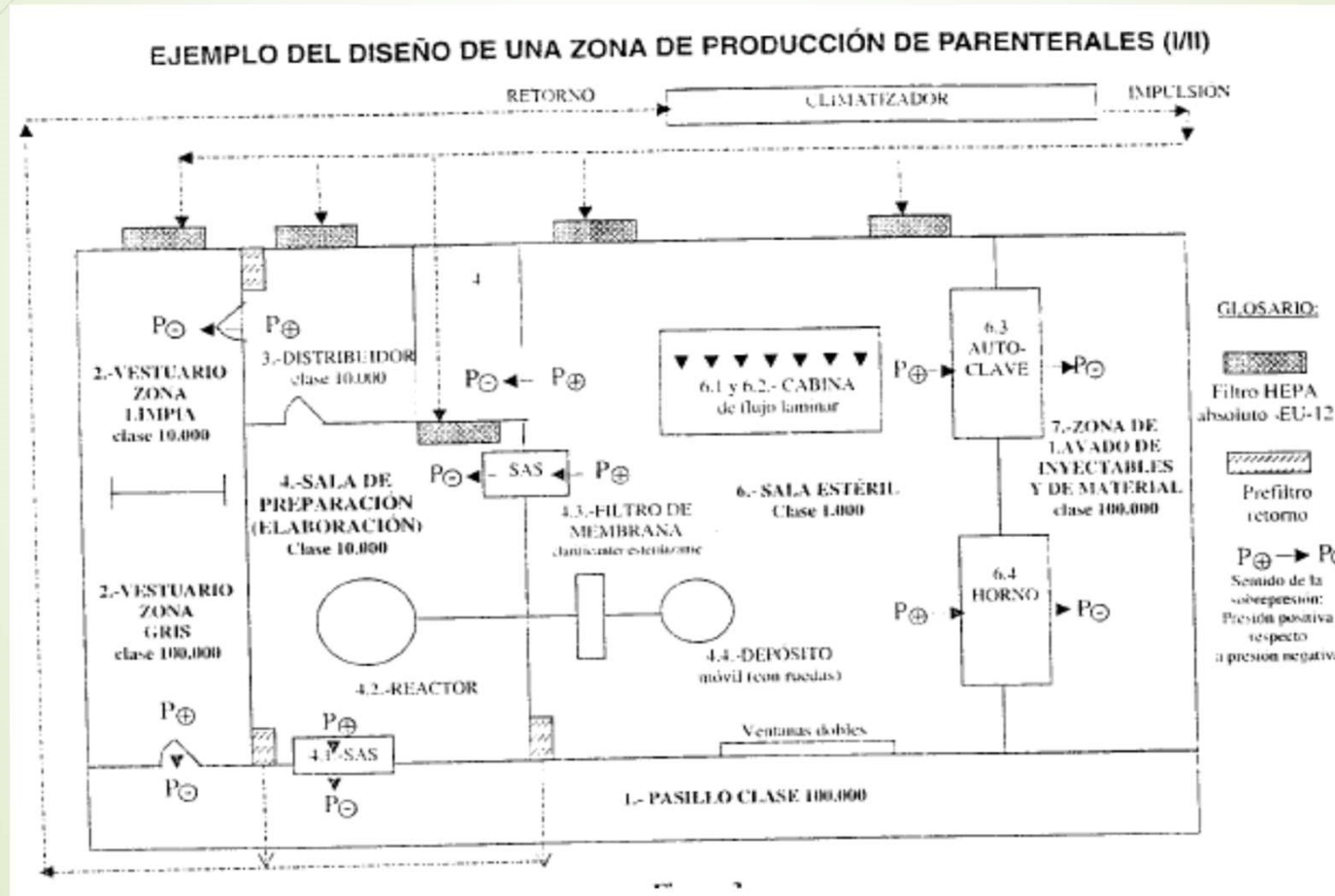


NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

2. Elaboració

2.1. Zones d'elaboració

Classificació de sales:



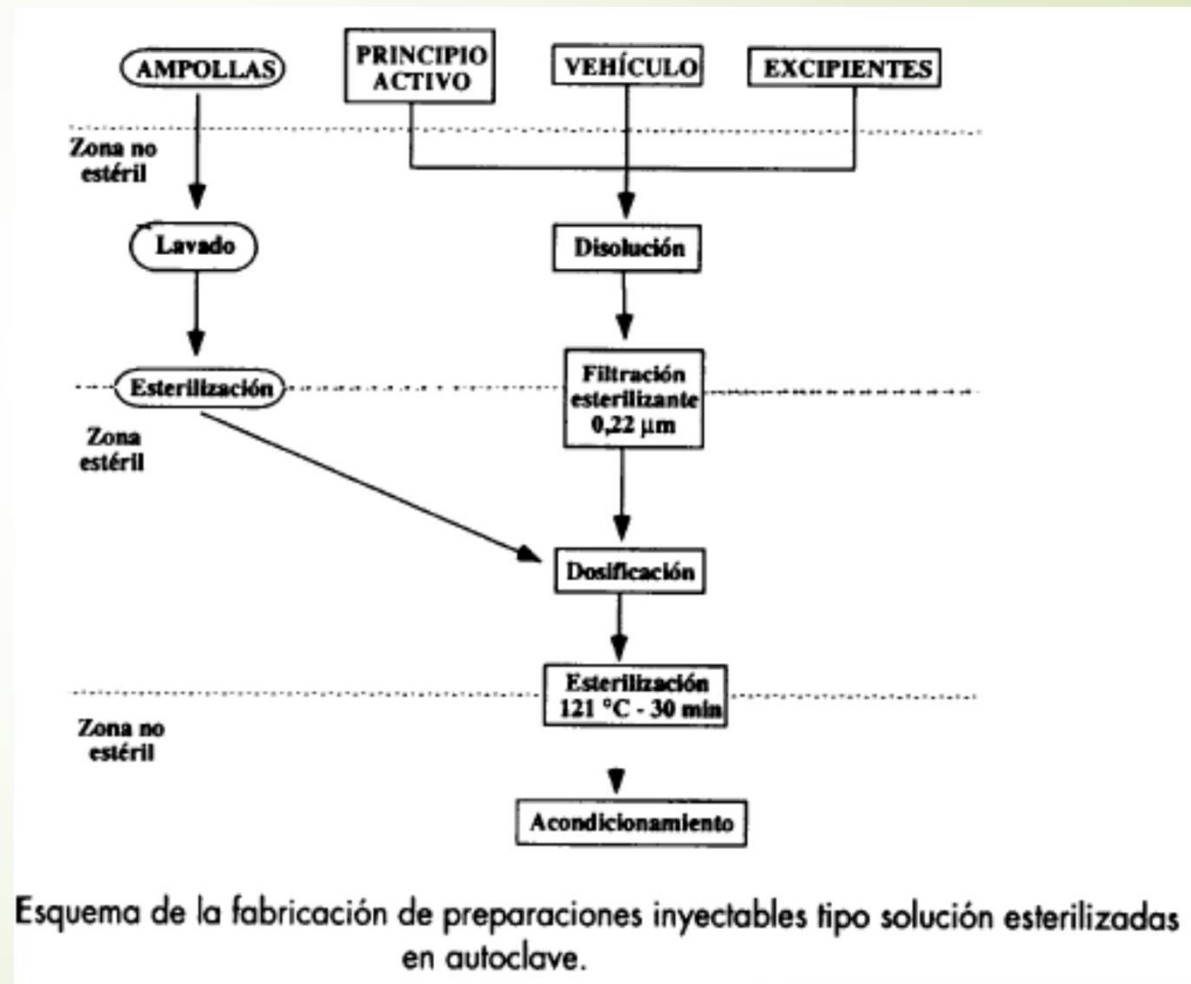
NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

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.

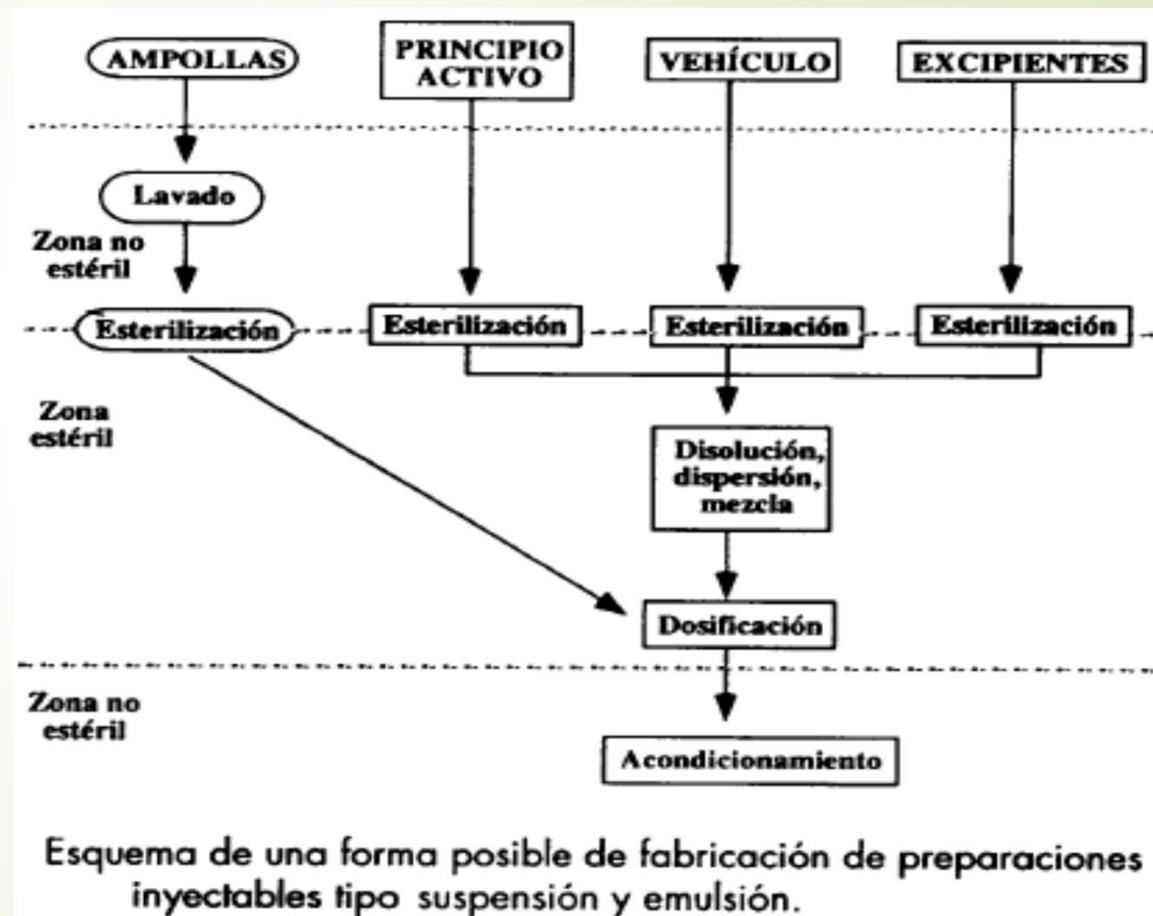


NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

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)..

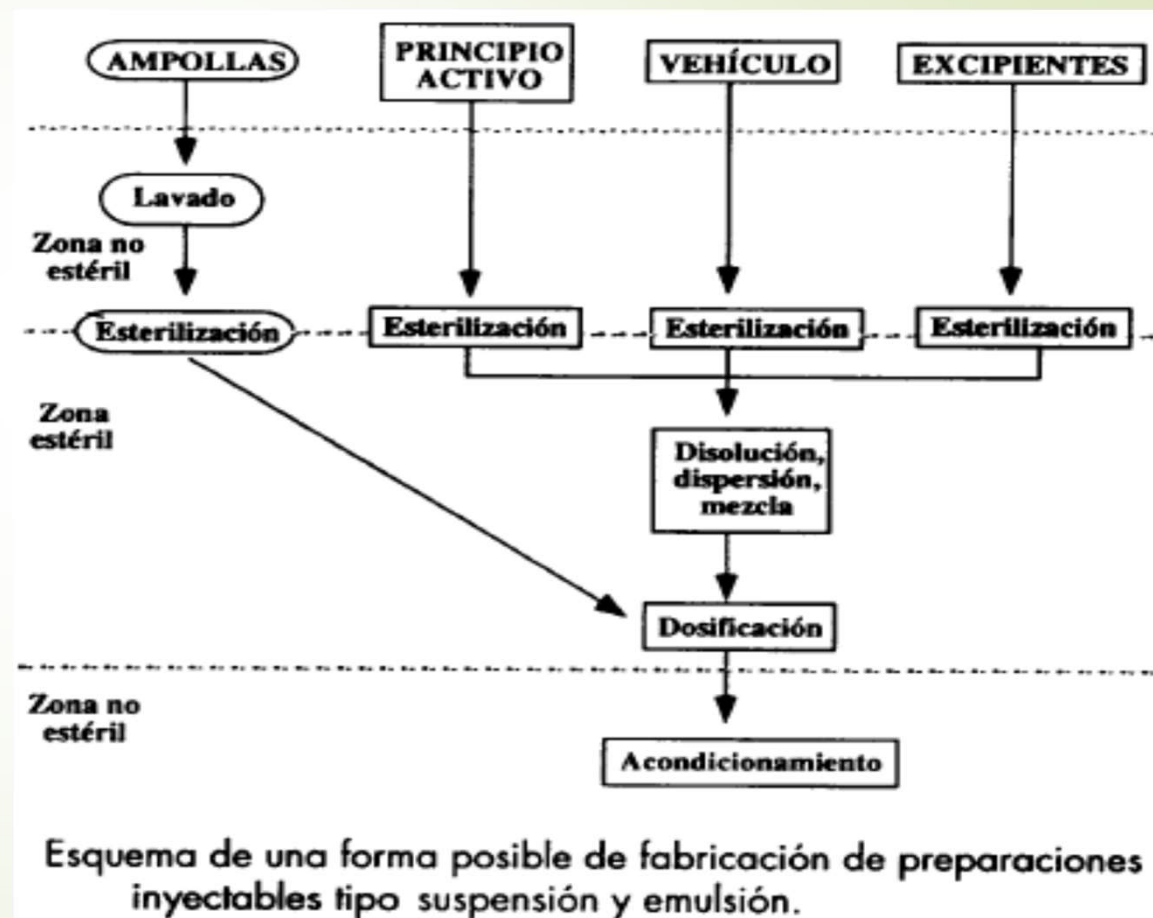


NF3. Fabricació de formes farmacèutiques estèrils.

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

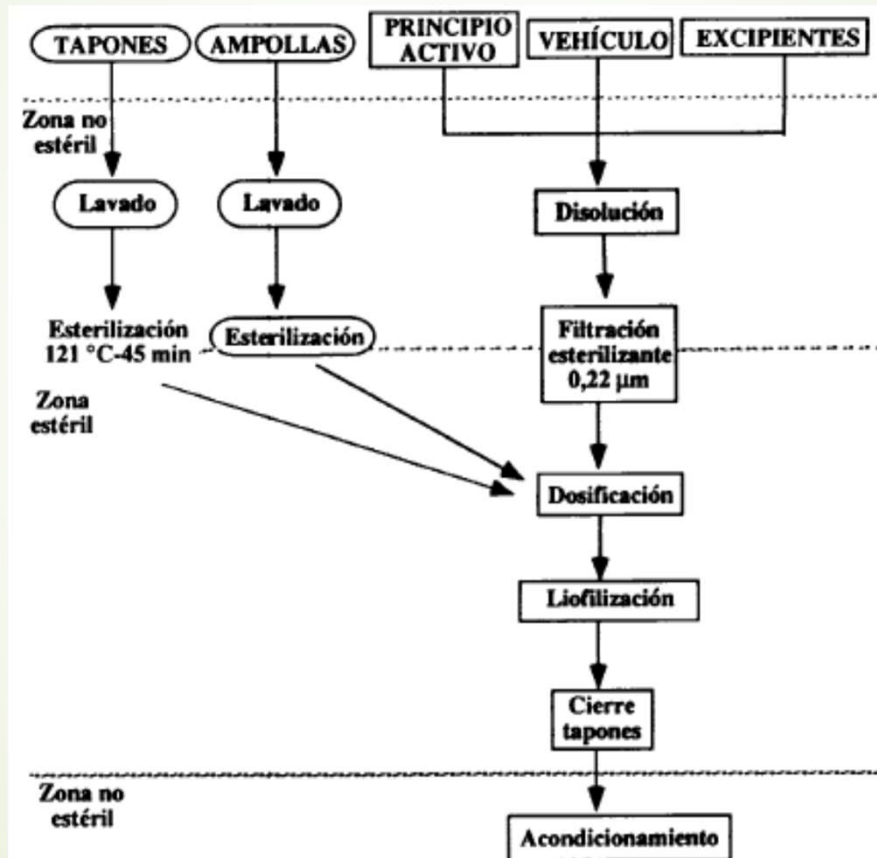
2.5. Elaboració de pols d'ús parenteral:

- **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.