



# **Produtos estéreis**

Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri

Farmacotécnica FBF 341

# Produtos estéreis

- **Injetáveis**

- Também chamados de parenterais:

- Palavra de origem grega

para = ao lado enteros = intestino

- Soluções aquosas e oleosas, infusões, pós liofilizados, suspensões e emulsões

- **Colírios**

- Soluções, suspensões e pomadas

# Requisitos dos produtos estéreis

- Esterilidade
- Limpeza (soluções)
- pH e tonicidade compatíveis com os tecidos onde são aplicados (formas aquosas)
- Ausência de pirogênio (injetáveis)
- Estabilidade

# Requisitos dos produtos estéreis

- **pH** é importante para:
  - **Tolerância pelos tecidos e mucosas:**
    - Nos olhos: pH de 4,5 a 11,5 (sem ardor de 5,5 a 11);
    - Injetáveis: pH 7,4. Nem sempre possível, em função da estabilidade: pequenos volumes – injeção lenta; grandes volumes pH ajustado para 7,4;
  - **Estabilidade do fármaco** durante a armazenagem (hidrólise).

# Requisitos dos produtos estéreis

- **Isotonia**: os líquidos biológicos tem tonicidade igual à de uma solução de cloreto de sódio a 0,9%
  - No caso dos colírios, o olho pode tolerar tonicidades entre 0,6 a 1,8% de NaCl (entre 200 e 600 mOsm/L.)
  - Osmolaridade ideal dos injetáveis é de 300 mOsm/L.

# Requisitos dos produtos estéreis

- **Isotonia:**

- Geralmente soluções hipotônicas são obtidas, em função das pequenas quantidades de fármaco adicionadas, portanto, requerem ajuste da isotonia.
- O ajuste da isotonia é feito adicionando solutos compatíveis:
  - Isotonizantes mais empregados: NaCl e dextrose.

# Requisitos dos produtos estéreis

- **Isotonia:** há soluções propositalmente hipertônicas no caso de altas doses serem necessárias para atingir o efeito desejado:
  - No caso dos colírios: solução de sulfacetamida sódica de 10 a 30%. Infecções por certas cepas de *Clostridium* resistentes a outros antibióticos (A solução isotônica – 3%, não oferece dose adequada)

# Requisitos dos produtos estéreis

- **Isotonia**: soluções propositalmente hipertônicas:
  - No caso dos injetáveis:
    - Solução hipertônica de pentoses e hexoses (Ex.: glicose > 5%): usada em casos que necessitam a redução da pressão intracraniana
    - Solução de NaCl a 5% para reposição eletrolítica em casos de perdas graves
    - Nutrição parenteral prolongada. Uso da veia cava (circulação rápida) para diminuir impacto da diferença de pressão osmótica

Injeção lenta, às vezes em veias de circulação rápida (veia cava, com catéter inserido através da veia sub-clávea)



# Requisitos dos produtos estéreis

- **Ausência de pirogênio** (injetáveis):
  - **Pirogênio**: resposta febril do organismo que pode levar ao choque, desencadeada por substâncias estranhas, geralmente provenientes de microrganismos
  - Embora não seja dose-dependente, existe uma quantidade mínima, a partir da qual a resposta pirogênica é desencadeada
  - É termo resistente e de difícil inativação

# Requisitos dos produtos estéreis

- **Pirogênio**
- Há dois tipos em função da origem:
  - Exógeno: origina-se fora do organismo e induz a resposta febril quando injetado no homem ou animais. Bactérias ou seus componentes, vírus, fármacos, partículas, esteróides, frações do plasma, etc.
    - Lipideo A: faz parte da membrana de bactérias Gram -
    - LPS: lipopolissacárides presentes nas endotoxinas bacterianas de Gram -
  - Endógeno: sintetizado por células do organismo e corresponde a uma resposta à presença de pirogênio exógeno, capaz de induzir a liberação de prostaglandinas, citocinas e leva a choque e morte.

# Características da área produtiva

- Envolvem aspectos relacionados a:
  - Estrutura física
    - Instalações
    - Equipamentos
  - Fluxo de pessoas e materiais
    - Pessoal
      - Vestimentas
      - Treinamentos
      - Conduta



# **Características da área produtiva**

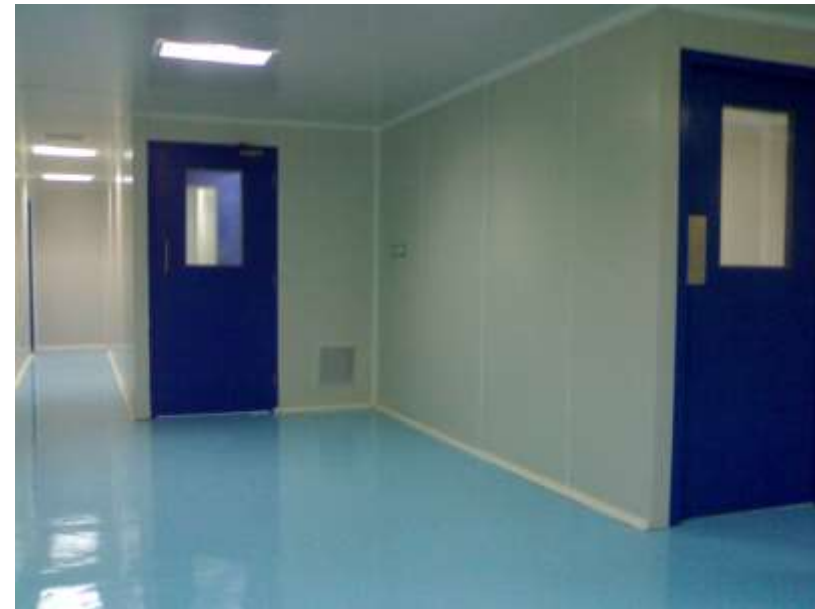
**Estrutura física**

# Características da área produtiva: estrutura física

- Área de armazenagem
- Área de lavagem
- Área de troca e paramentação
- Área de preparo
- Área asséptica

# Estrutura física

- O teto, paredes e chão devem ser construídos de materiais fáceis de limpar não porosos para evitar contaminação
- Luzes abertas, tubulações externas e áreas onde possam acumular sujeiras não são toleradas nas áreas de produção
- Os equipamentos dentro da área asséptica devem ser enclausurados com aço inox e serem expostos continuamente a processos desinfetantes

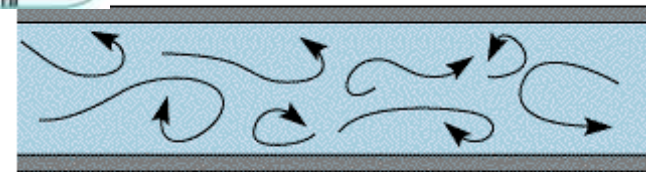


# Estrutura física

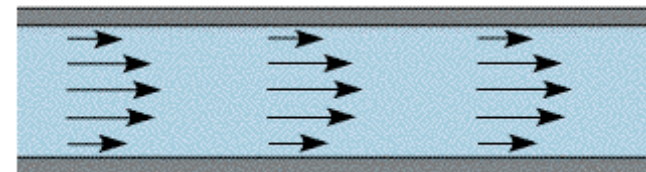
- Fluxos laminares são normalmente utilizados dentro das áreas assépticas para melhorar os controles ambientais nas áreas críticas do processo, como o enchimento de ampolas.



Turbulent



Laminar



# Controles ambientais na área asséptica

- O controle ambiental eficaz, do ponto de vista físico e biológico, é essencial para a manufatura de injetáveis
- O padrão de controle ambiental varia dependendo da área envolvida:
  - Sala de manipulação
  - Sala de enchimento
  - Sala de revisão
  - Sala de embalagem



# Classificação das áreas de produção

- As áreas assépticas devem ter a classificação Classe 100, ou seja, não devem conter mais do que 100 partículas por pé cúbico (diâmetro de 0,5  $\mu\text{m}$ ).
- As áreas de limpeza de containers, processo de filtração, eclusas são consideradas classe 10.000.
- As áreas de estocagem, laboratórios, embalagem são consideradas classe 100.000 ou similar.

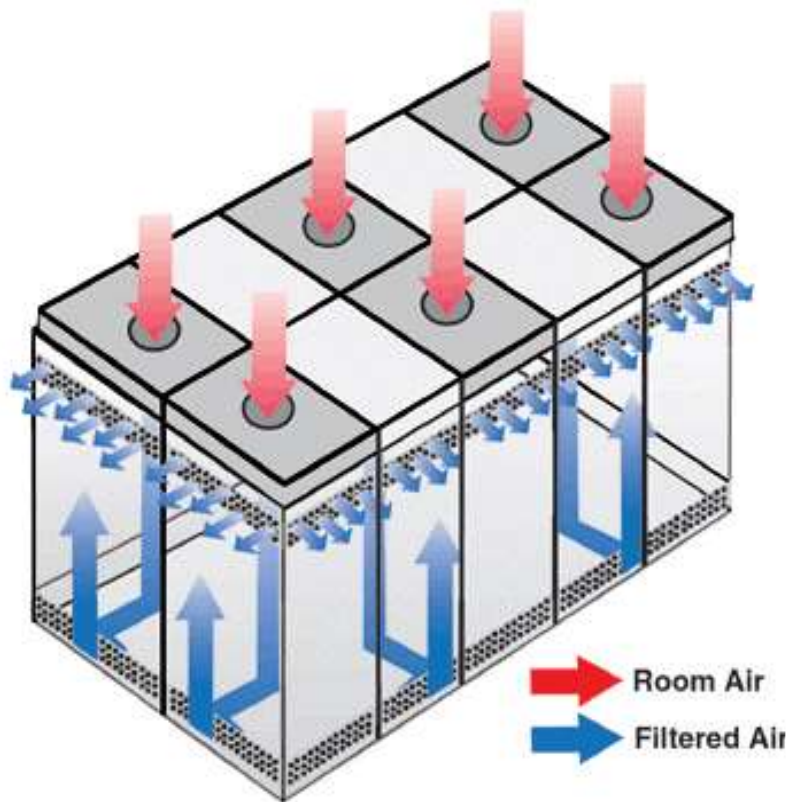
# Componentes da área asséptica

- Climatização com controle de temperatura (20-22°C), umidade (40-55% UR), pressão positiva, controle de particulados e microorganismos.
- Equipamentos necessários para manufatura dos produtos.
- Sistema informatizado para controle e monitoramento da área.
- Móveis e utensílios necessários à manufatura
- Operadores, mecânicos, eletricitas, inspetores da área

# Componentes da área asséptica

- O fluxo de ar deve ser positivo para evitar que ar contaminado entre nas áreas assépticas e a troca de ar deve ser de aproximadamente 25% de ar novo introduzido ao ar de reciclagem.
- O controle ambiental é normalmente efetuado através de testes microbiológicos (Ex.: Placas, filtração de ar) , contadores de partículas e testes de performance de filtros.

# Área de produção



# Fluxo laminar

Figure 9A. The horizontal laminar flow "clean bench"

- A. front opening
- B. supply grille
- C. supply HEPA filter
- D. supply plenum
- E. blower
- F. grille

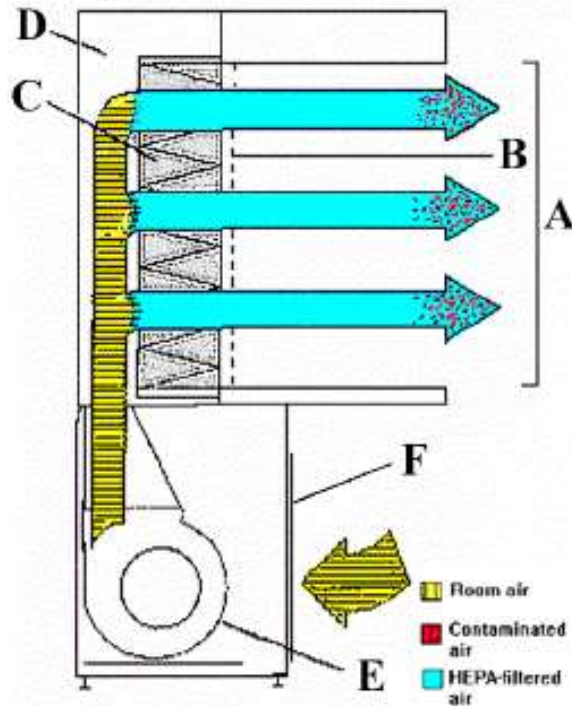
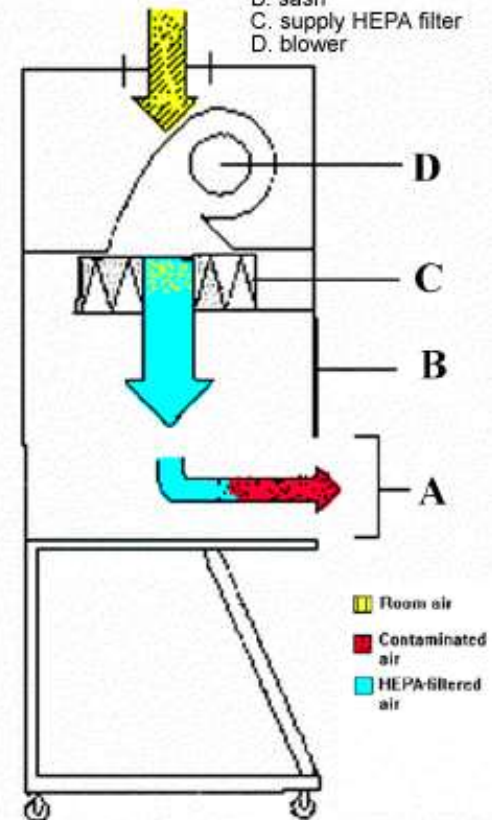
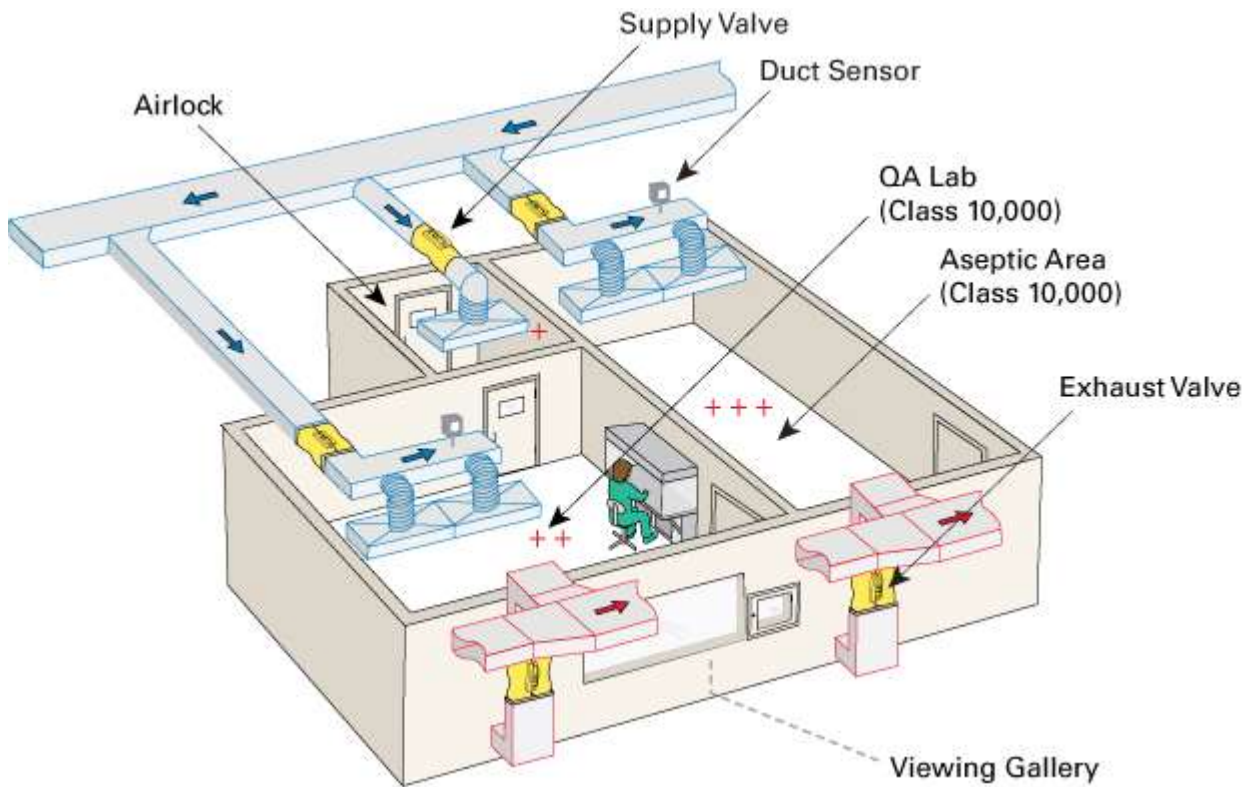


Figure 9B. The vertical laminar flow "clean bench"

- A. front opening
- B. sash
- C. supply HEPA filter
- D. blower



# Fluxo laminar - clean room



# Clean room



# Limpeza e desinfecção de superfícies



- A área e os equipamentos devem ser limpos de acordo com os procedimentos internos validados e as superfícies desinfetadas.
- Lâmpadas ultravioletas também são utilizadas para reduzir microrganismos presentes nas superfícies e no ar.
- Os desinfetantes utilizados devem ser alternados e monitorados através de controles microbiológicos para evitar contaminação por microrganismos resistentes.





# **Características da área produtiva**

**Fluxo de pessoas e  
materiais**

# Controle do fluxo de pessoas e materiais dentro da área asséptica

- O movimento de pessoas e materiais representam risco alto de contaminação dentro das áreas assépticas.
- A área deve ser desenhada para necessitar o mínimo possível de trânsito, principalmente IN e OUT da área asséptica.
- As pessoas devem passar por eclusas e os materiais devem passar por janelas eclusas com porta dupla para passarem da área não asséptica para a área asséptica.

# Área limpa

Janelas eclusas e ante-salas



Manipulação asséptica



Class 10.000  
clean room



# Controle de fluxo de pessoas e materiais dentro da área asséptica

- As pessoas devem seguir rígidos procedimentos para entrar nas áreas assépticas:

- Remoção dos sapatos
- Remoção das roupas
- Assepsia das mãos
- Utilização de roupa para área limpa
- Máscara, óculos, luvas, etc...



- Os operadores, mecânicos, eletricitas, inspetores, supervisores devem receber treinamentos e pessoas não autorizadas não devem entrar nas áreas assépticas.

# Requerimentos para pessoal de área asséptica

- As pessoas devem ser altamente treinadas e seguidoras dos procedimentos de trabalho.
- Devem usar vestimentas adequadas para mínima contaminação
- Todos os empregados devem estar com bom estado de saúde e devem ser submetidos a exames médicos periódicos. Os funcionários devem comunicar doenças infecciosas e serem transferidos temporariamente para trabalhar em áreas menos críticas até que estejam recuperados

# Requerimentos para pessoal de área asséptica

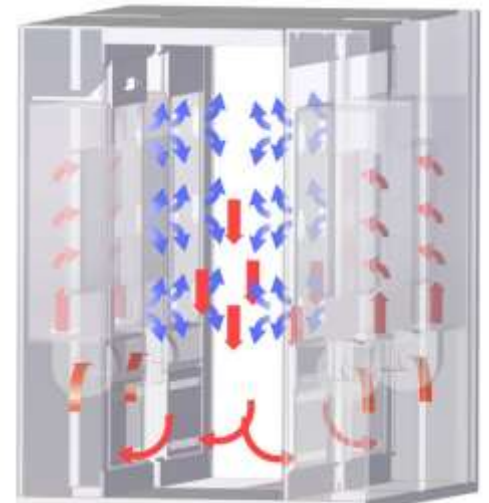
- Pessoal especializado (técnicas assépticas)
- Uso de vestimentas com tecidos monofilamentados (máscaras faciais, gorros, luvas e protetores de sapatos descartáveis, aventais ou vestimentas)

# Pessoal especializado



# Requerimentos para pessoal de área asséptica

- São utilizados banhos com água e sabão, chuveiros de ar e desinfecção de sapatos para diminuir a contaminação microbiológica e particulados
- Os requisitos para as pessoas que trabalham em áreas de lavagem, esterilização, embalagem não são tão rigorosos como para área asséptica.







# Produtos estéreis

Método de esterilização

# Esterilidade

- Esterilização do produto

O produto deve ser esterilizado utilizando a melhor metodologia possível para o determinado produto.

- Principais processos de esterilização

- 1 - Método térmico
  - Calor Seco
  - Calor Úmido
- 2 - Filtração esterilizante (membrana de 0,22  $\mu\text{m}$ )
- 3 - Radiação gama
- 4 - Autoclave de óxido de etileno



# Produtos estéreis

Injetáveis

# Injetáveis

- **Vantagens**

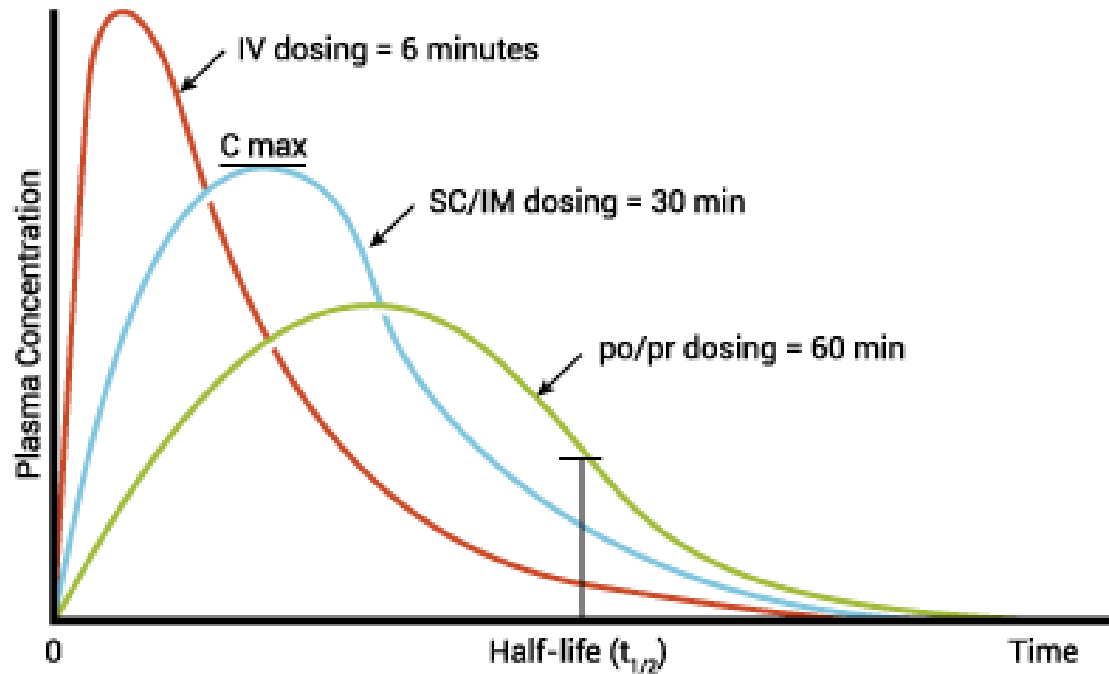
- Ação rápida
- Absorção pode ser completa
- Evita degradação pelo pH e enzimas do Trato Gastrointestinal
- Pode ser administrada mesmo sem a cooperação do paciente

- **Desvantagens**

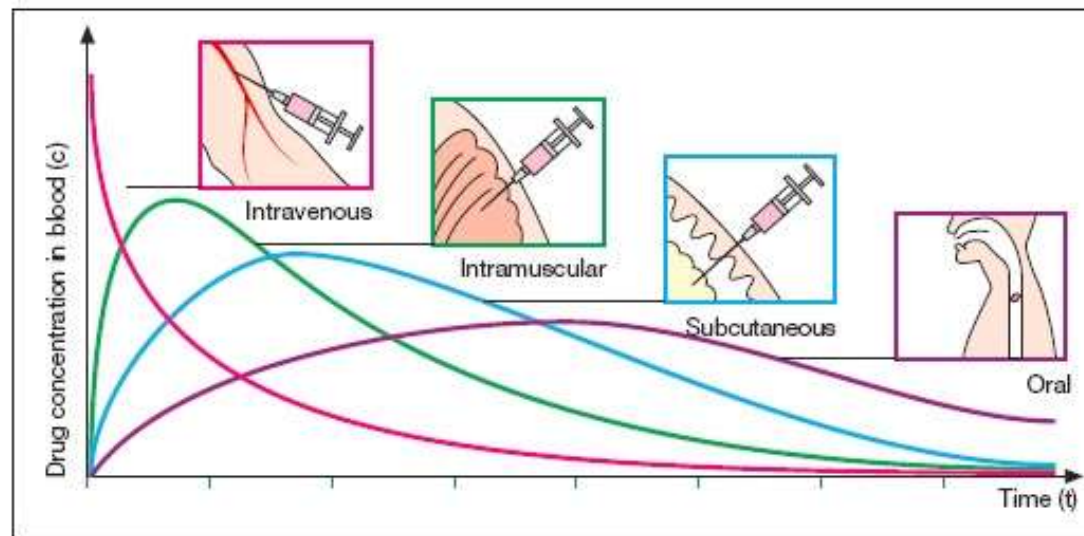
- Risco envolvido
- Pessoa especializada para administração
- Não bem aceita pelo paciente

## Time to maximal plasma concentration

Pharmacologic Dosing Curves After a Single Opioid Dose



# Concentração plasmática após administração de diferentes formas farmacêuticas



# Injetáveis - formulação

- Fármaco
- Veículo
  - Aquoso
  - Oleoso
- Adjuvantes

# Veículo aquoso

- **Requisitos:** Atóxico, não irritante, não sensibilizante, que não tenha interação com os componentes da fórmula e de propriedades físico-químicas adequadas.
- **Mais utilizado:** Água ultra-pura, estéril, apirogênica.
  - **Vantagens:** biocompatível; viscosidade adequada aos fluidos corporais; todas as vias
  - **Desvantagens:** fármaco pode sofrer: hidrólise; oxidação e racemização.



# Veículo aquoso

- **Á água para Injetáveis:**

- Deve cumprir com as especificações para água de injetáveis
- Normalmente é produzida por destilação ou osmose reversa. A água deve ser livre de contaminantes químicos e microbiológicos, particulados e pirogênios
- A estocagem e distribuição da água para injetáveis é tão importante quanto sua produção. A água deve ser utilizada após o uso, mantida a aproximadamente 80°C e recirculando
- A tubulação deve ser independente e sem pontos mortos

# Monografias de água

## • Água para injeção

- água purificada por destilação ou osmose reversa; livre de pirogênios e de sólidos totais; armazenada até no máximo por 24 h em recipientes estéreis e apirogênicos.
- Usada na produção de estéreis que serão posteriormente esterilizados

## • Água estéril para injeção

- É a água para injeção que foi esterilizada e acondicionada em recipientes de dose única de até 1 L.
- Usada como solvente para fármacos também esterilizados e acondicionados

## • Água bacteriostática para injeção USP

- É a água estéril para injeção com conservantes. Devidamente acondicionada em frascos ou seringas e rotulada, é usada como veículo estéril para preparações de pequenos volumes
- Volume máximo de 5,0 mL

# Veículo não aquoso

- No caso de fármacos insolúveis em água
- Uso reduzido
- Para promover liberação prolongada, por via intramuscular
- **Requisitos**
  - Solubilidade e miscibilidade com a água (interferem na difusão e rapidez de ação)
  - Viscosidade (interferem na sensação de dor e difusão)
  - Pureza (ausência de microrganismos e substâncias químicas tóxicas)
  - Inocuidade (apenas a água responde a este requisito)

# Veículo não aquoso

- **ÓLEOS**

- Óleo de mineral, oleato de etila (fluido), óleos vegetais (algodão, milho)
- Têm alta viscosidade
- Sofrem oxidação (uso de antioxidantes)
- Somente IM e SC

## Injetáveis em óleos (Allen et al., 2007)

Injetável de	Óleo	Categoria
Dimercaprol	Amendoim	Antídoto (intoxicações de As, Au e Hg)
Enantato de flufenazina	Gergelim	Antipsicótico
Cipionato de estradiol	Semente de algodão	Estrogênio
Valerato de estradiol	Gergelim ou mamona	Estrogênio
Decanoato de flufenazina	Gergelim	Antipsicótico
Progesterona	Gergelim	progestina
Cipionato de progesterona	Semente de algodão	Androgênio

# Veículo não aquoso

- **ÁLCOOIS e seus ÉSTERES**
  - Etanol, álcool benzílico, benzoato de benzila
  - Causam dor
- **POLIÓIS**
  - Etilenoglicol, PPG, butilenoglicol, glicerina
  - Provocam sensação de queimadura
  - Não isentos de toxicidade
- **DIVERSOS**
  - Dioxanos, lanolina

# Adjuvantes

- **Conservantes:**

- Eficácia, estabilidade, termoestabilidade, compatíveis com os demais componentes, não tóxicos
- Adicionados em frascos múltiplas doses
- Mais usados: álcool benzílico (0,5-10%); cloreto de benzalcônio e benzetônio (0,01%); clorobutanol (0,25-0,5%); metacresol (0,1-0,25%); fenol (0,065 a 0,5%); metilparabeno (0,01-0,2%); propilparabeno (0,005-0,035)
- **Injetáveis por intraraquideana e destinados a recém-nascidos NÃO DEVEM CONTER CONSERVANTES**

# Adjuvantes

- Antioxidantes

- Hidrossolúveis: ácido ascórbico (0,02-0,1%), bissulfito de sódio (0,1-0,15%), metabissulfito de sódio (0,1-0,15%), tiouréia (0,005%)
- Lipossolúveis: BHT (0,005-0,02%), tocoferóis (0,05-0,075%), ésteres do ácido ascórbico (0,01-0,015%)

- Quelantes

- EDTA (0,01-0,075%)



# Adjuvantes

- **Tampões**

- Evitar mudanças de pH no armazenamento, p. ex. por cedência de alcalinidade do vidro
- Exemplos: citratos; acetatos e fosfatos.

- **Agentes solubilizantes e emulsificantes**

- Não iônicos são menos tóxicos
- Exemplos: monopalmitato de sorbitano 0,05%, lecitina 0,5-2,3%, monolaurato de PEG e estearato de PEG 0,5%

# Adjuvantes

- **Agentes suspensores ou espessantes**
  - Gelatina (2,0%), metilcelulose (0,02-1,0%), PEG 4000 (2,5-3,0%), CMC (0,05-0,75%), solução de sorbitol 70% (até 50%)
- **Anestésicos locais**
  - Cloridrato de procaína (1,0%), álcool benzílico (até 5%)

# Acondicionamento

- **REQUISITOS**

- Transparência
- Inertes quimicamente
- Não apresentar cedência de materiais e nem adsorção
- Lacrados
- Ampola ou frasco-ampola de vidro
- Frascos ou bolsas de plástico

# Acondicionamento

- **Vidro** – tipo I (borosilicato), tipo II e IV (sódico-cálcico tratado); âmbar (óxido férrico); revestimento com silicone; formato interno esférico.
- **Plástico** – termo-resistentes rígidos ou flexíveis (PVC; polipropileno; polietileno de alta densidade) – analisar a cedência de plastificante e porosidade.

# Injetáveis em pequenos volumes

- Cloridrato de cimetidina - solução (IM, IV)
- Digoxina - solução (IM, IV)
- Heparina sódica - solução (IV ou SC)
- Furosemida - solução (IM, IV)
- Penicilina G procaína - suspensão (IM)
- Coridrato de propanolol - solução (IV)

# Injetáveis em grandes volumes

Soluções administradas em volumes de 1 L ou mais

- Aminoácidos
- Dextrose
- Dextrose e cloreto de sódio
- Ringer - solução estéril de cloreto de sódio, cloreto de potássio e cloreto de cálcio em água para injeção
- Cloreto de sódio - solução isotônica estéril de cloreto de sódio em água

# Fórmulas

Dipirona sódica monoidratada.....	500 mg
Cloreto de sódio.....	9 mg
Metabissulfito de sódio.....	0,5 mg
EDTA.....	0,1 mg
Água bidestilada estéril..qsp.....	1 mL

\*analgésico, antitérmico – via IM

# Fórmulas

Fosfato dissódico de betametasona*	2 mg
Fosfato dissódico	20 mg
Fosfato monossódico	8 mg
Cloreto de sódio	7 mg
EDTA dissódico	0,01mg
Polissorbato 80	0,005 mg
Álcool benzílico	0,001 mg
Metilparabeno	0,001 mg
Propilparabeno	0,0005 mg
Carboximetilcelulose sódica	0,025 mg
Poli-etilenoglicol	0,01 mg
Água destilada estéril...qsp	2,00 mL

\*antiinflamatório, antialérgico e anti-reumático - via IM



PERGUNTAS????????????????



Produtos estéreis

[https://www.youtube.com/watch?v=MRVwZuCkC\\_s](https://www.youtube.com/watch?v=MRVwZuCkC_s)

<https://www.youtube.com/watch?v=-zUfy86vRj8#t=162.894589>

Aseptic Gowning for the Cleanroom

<https://www.youtube.com/watch?v=uvhaPu1-fdE>

Merck Millipore Sterile Liquid Center

<https://www.youtube.com/watch?v=-zUfy86vRj8>

**Injectable manufacturing**

<https://www.youtube.com/watch?v=V217tyry8Ks>