**INJETÁVEIS**

**1-Introdução:**

**As indústrias farmacêuticas surgiram no final do século 19 e no início do século 20, com a missão de produzir medicamentos, com inovação e desenvolver terapêuticas que respondam as necessidades de tratamento de diversas patologias.**

**Tem como atividade, pesquisar, desenvolver, comercializar e distribuir, onde possa contribuir com a melhoria da saúde e qualidade de vida das populações.**

**Para isso, defende elevados padrões de QUALIDADE, SEGURANÇA e EFICÁCIA dos medicamentos produzidos.**

**A Agência Nacional de Vigilância Sanitária ( ANVISA) e o Ministério da Saúde (MS)legislam e fiscalizam sobre as atividades inerentes a indústria farmacêutica, onde atua o profissional farmacêutico, sendo a ele atribuídas funções que englobam desde a compra de matérias-primas para a produção de medicamentos até a etapa final de embalagens e expedição dos produtos fabricados, dentre as áreas da cadeia de produção, existem também os setores de garantia da qualidade, supervisão de produção, desenvolvimento de novos produtos, farmacovigilância, além de outras atribuições que envolvem o profissional farmacêutico na produção industrial de medicamentos (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, 2010).**

**Medicamentos injetáveis são preparações estéreis, apirogênicas, livre de material particulado, pressão osmótica próxima à do plasma e é imprescindível o controle desses parâmetros, visto que esses produtos são destinados à administração parenteral.**

**Devem ser isotônicas, ter pH próximo de neutro em veículo aquoso (soluções, dispersões coloidais, suspensões e emulsões), e em veículo oleoso deverá ser preparado com óleo isento de acidez (PRISTA, 2003).**

**A história das Soluções Parenterais teve início em 1616, quando o médico inglês William Harvey tornou pública sua descoberta sobre a circulação sanguínea, assim como os detalhes do sistema circulatório do sangue ao ser bombeado por todo o corpo pelo coração.**

**A administração parenteral pode ser executada por vias como intravenosa (IV), subcutânea (SC), intradérmica e intramuscular (IM). A natureza do produto determina a via de administração específica que pode ser empregada. De modo geral, a via de administração parenteral é utilizada quando se deseja a rápida ação do medicamento, como situações de emergência, quando não há a cooperação do paciente, inconsciente ou impossibilitado de aceitar ou tolerar outros medicamentos pela via oral, ou quando o próprio medicamento não é eficaz por meio de outras vias.**

**A preparação de um medicamento para uso parenteral depende da natureza do fármaco, com relação a suas características físicas e químicas, e também de determinadas considerações terapêuticas.**

**O preparo de produtos parenterais pode ser dividido em categorias de pequena ou grande escala, onde centenas de milhares de unidades podem constituir um lote do produto.**

**A produção em grande escala é típica da indústria farmacêutica, onde a maioria dos produtos parenterais comercializados hoje em dia são produzidos.**

**Segundo a ANVISA (2010), para assegurar que os produtos serão fabricados e controlados com padrões de qualidade apropriados para uso pretendido e requerido, as indústrias farmacêuticas fazem uso das BPFs, determinam que todos os processos de fabricação devam ser claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida. Além disso, devem ser capazes de fabricar medicamentos dentro dos padrões de qualidade exigidos.**

**O conjunto de normas obrigatórias descritas pelas BPFs para medicamentos e produtos afins, surgiram em 1971 e serviram de base para as normas adotadas por quase todos os países. O cumprimento tem como objetivo diminuir os riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica.**

**A RDC nº. 17, de 16 de abril de 2010 determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das BPFs de Medicamentos, com o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das BPFs de uso humano durante as inspeções sanitárias (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, 2010).**

**Tem-se como objetivo, acompanhar o processo de produção de Soluções Parenterais e verificar se todas as etapas do processo seguem as BPFs, para garantir a qualidade do produto a ser produzido, certificando que os mesmos irão manter as características dentro dos padrões estabelecidos.**

**Portanto, iniciaremos o estudo de preparações injetáveis pelas principais normas das Boas Práticas de Fabricação de injetáveis baseado na RDC-17 da ANVISA que substitui a RDC-210 exceto seus anexos I, II e III.**

**BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO (BPF)**

**RDC-17 de abril de 2010-ANVISA**

**1-Histórico:**

**No início da industrialização de medicamentos não havia regulamentação para o setor.**

**O FDA americano era um órgão ineficiente, devido a pouca regulamentação, falta de pessoal qualificado e estrutura laboratorial inadequada.**

**Em 1938 foi criada a primeira regulamentação sobre estocagem, embarque e recebimento de produtos farmacêuticos nos Estados Unidos.**

**Em 1964, através de uma pesquisa, o FDA descobriu que 19,5% dos produtos como cremes e loções, apresentavam uma contagem alta de bactérias, como Pseudômonas, e estas eram responsáveis por muitos casos de cegueira.**

**Após esta descoberta o governo americano pressionou o FDA que então publicou o primeiro código de regulamentação da área de medicamentos.**

**Em 1971 ocorreu a primeira revisão deste regulamento, ano este em que as indústrias farmacêuticas iniciaram os programas de BPF.Em 1979, uma nova revisão, representando os requerimentos legais estabelecidos pelo governo americano.**

**No Brasil, a portaria 16 de 1995, foi substituída pela RDC-134 de 2001, com o objetivo de assegurar QUALIDADE na fabricação de medicamentos. Logo após veio a RDC-210 que foi substituída pela RDC-17 de abril de 2010.**

**A última atualização de legislação da ANVISA foi em abril de 2010 com a RDC-17. As BPF são normas para a fabricação adequada de medicamentos, com o objetivo de evitar contaminações, confusões e erros que possam tornar os medicamentos inadequados para o consumo.**

**2-As BPF determinam que:**

1. **Processos de fabricação devem ser definidos e revisados sistematicamente;**
2. **Qualificações de validações necessárias devem ser efetuadas;**
3. **Sejam fornecidos recursos necessários como:**
4. **Pessoal qualificado e treinado.**
5. **Instalações adequadas.**
6. **Equipamentos e sistemas adequados.**
7. **Materiais, recipientes e rótulos adequados.**
8. **Procedimentos e instruções aprovados (POPs).**
9. **Armazenamento e transporte adequados.**
10. **Os funcionários devem estar treinados para desempenhares corretamente os procedimentos.**
11. **Sejam feitos registros de todas as etapas de produção.**
12. **O armazenamento e distribuição devem ser adequados para não fornecerem riscos a qualidade do produto.**
13. **Deve estar implantado um sistema de recolhimento de lotes após a comercialização.**
14. **As reclamações sobre os produtos devem ser registradas e examinadas.**

**3-Objetivos das BPF:**

1. **Assegurar que os requisitos mínimos de higiene e organização sejam cumpridos.**
2. **Integração entre todas as áreas da empresa e assegurar que todas sejam providas da infra-estrutura necessária.**
3. **Buscar constantemente a qualidade dos produtos durante todas as fases da produção.**
4. **Reduzir desperdícios e trabalhar com segurança.**

**A importância das BPF se resume em:**

**Garantir a máxima QUALIDADE dos medicamentos produzidos, SEGURANÇA no uso e EFICÁCIA terapêutica.**

**DENTRO DAS BPF VAMOS ABORDAR OS SEGUINTES ITENS:**

1. **AMBIENE ESTÉRIL:**

**Seguem as normas específicas das BPF ( GMP).**

**Área estéril:**

**Significa uma área com ausência de microrganismos, mas não se refere a partículas.**

**È uma denominação normalmente usada, mas não é correta.**

**Dificilmente este grau é alcançado em uma sala em operação.**

**Salas Limpas:**

**Significa uma área de ambientes livres de microrganismos e de partículas minúsculas.**

**2-PRODUTOS FARMACÊUTICOS ESTÉREIS:**

**2.1- CONSIDERAÇÕES GERAIS:**

**Estas diretrizes apenas reforçam pontos específicos das BPFs para a fabricação de preparações estéreis, minimizando riscos de contaminação microbiológica, de partículas e de pirogênio.**

**2.2- SALAS LIMPAS:**

**Sua utilização está intrinsecamente ligada à necessidade de ambientes livres de partículas minúsculas e de microrganismos, que podem interferir na qualidade de um produto.**

**O ar carrega em média, 3.000.000 de partículas por pé cúbico de área ( 1 pé cúbico equivale a 0,02832 m3.**

**A contaminação, seja por partículas, seja por microrganismos, é qualquer substância estranha que tenha efeito prejudicial ao mecanismo, processo ou produto em questão.**

**Os sistemas assépticos (sem contaminação de partículas e microrganismos), reduzem drasticamente esse volume, passando para 100.000, 10.000 ou 100 partículas por pé cúbico de ar.**

**Essa redução de partículas possibilita a fabricação de discos a laser (os CDs) , componentes de computadores e medicamentos injetáveis, entre outros.**

**A geração e a manutenção destes processos assépticos requerem uma série de cuidados quanto a instalação do ar condicionado, materiais de construção e sobretudo filtros especiais, que são utilizados no processo de Fluxo Laminar, tais como:**

**- Instalação de filtros no teto das salas, para reter partículas de um determinado tamanho;**

**- Instalação de pré-filtros nos dutos de circulação do ar, para reter partículas grandes e preservar os filtros terminais, que são mais delicados.**

**Os filtros HEPA têm uma eficiência de filtração de 99,97% de partículas de 0,3 mícron ou maiores.**

**2.3- ÁREA LIMPA ( ou ASSÉPTICA):**

* **As preparações estéreis devem ser executada em áreas limpas , as entradas devem se dar através de barreiras (para pessoal e bens).**

**- Uma área de limpeza máxima é classificada com 10 partículas por pé cúbico de ar. Normalmente esta classificação é utilizada em empresas de micro eletrônica.**

**- Nas áreas de fabricação de indústrias farmacêuticas, as áreas de injetáveis são as mais críticas, tendo uma classificação de 100 partículas por pé cúbico de ar, nas salas onde o produto é exposto ao ambiente e corre risco de ser contaminado.**

* **Áreas limpas devem ser mantidas para um apropriado padrão de limpeza e suprida com ar que tenha passado através de filtros eficientes (Fluxo laminar).**
* **As várias operações de preparação de componentes (tais como, recipientes e tampas), preparação de produtos, envazamento e esterilização, devem ser executadas em áreas separadas mas dentro da área limpa.**
* **Medicamentos injetáveis extemporâneos, ou quando se faz a esterilização por filtração ou por tindalização, ou até quando não é possível esterilizar o medicamento, como no caso de algumas suspensões, soluções coloidais, etc., devem ser preparadas em área asséptica.**
* **A técnica asséptica requer um ambiente asséptico, isto é, de câmaras assépticas, que são armários ou salas estéreis com as seguintes características:**

**-Grau de umidade controlável.**

**-Temperatura controlável.**

**-Ar circulante filtrado.**

**-As paredes devem ser laváveis.**

**-Todo recinto deve ser estéril.**

* **Todos estes cuidados seriam parcialmente inúteis se o pessoal do setor não observassem certas regras de HIGIENE e se não trabalhassem com a devida cautela.**

**Numa câmara podem existir , em suspensão na atmosfera, partículas de três procedências:**

**1ª) PARTÍCULAS SÓLIDAS (Poeiras):**

**Com partículas de 10 a 100 µ de diâmetro, cuja sedimentação é**

**rápida.**

**Variam de tamanhos visíveis a muito pequenas.**

**São materiais sem vida, inertes, dispersos na atmosfera ou suspensos em líquidos.**

**Podem ser pouco prejudiciais se ingeridos, mas podem ser fatais se injetados ou em preparações oftálmicas.**

**São transportadores de microrganismos.**

**Obs. A contaminação pode ser, também, por produtos químicos,**

**originando a contaminação cruzada de um processo para outro se**

**a limpeza for ineficiente, e podendo inativar ou reagir com outros**

**componentes.**

**2ª) GOTÍCULAS (Líquidos ou Gases):**

**Com gotículas de 10 µ a 2 mm de diâmetro provenientes sobretudo, das mucosas nasal e faríngea dos operadores, as quais podem depositar-se, facilmente, quando o ar se encontra úmido, mas podem , também , reduzir-se a núcleos secos de 1 a 3 µ , que se mantém suspensos, quando for baixo o grau higrométrico do ar.**

**3ª) MICRORGANISMOS:**

* **Em geral, não patogênicos, que se multiplicam com facilidade se houver certa umidade ambiente.**

**Eles se desenvolvem em condições de umidade e temperatura como as do corpo humano.**

**Ambientes frios e secos ajudam a controlar sua reprodução.**

**Estas partículas podem depositar , mas o movimento dos pés dos operadores, por exemplo, tem fortes probabilidades de as ressuspender na atmosfera.**

**Por outro lado, os próprios operadores emitem partículas que se disseminam no ar, sendo essa difusão proporcional, de certo modo, à intensidade dos movimentos que façam.**

**Veja o quadro a seguir:**

|  |  |
| --- | --- |
| **INDIVÍDUO SEM SE MEXER.** | **EMITE 10.000 PARTÍCULAS POR MINUTO.** |
| **INDIVÍDUO MOVIMENTANDO A CABEÇA OU OS BRAÇOS.** | **EMITE 500.000 PARTÍCULAS POR MINUTO.** |
| **DESLOCAMENTO LENTO.** | **DIFUNDE 5 MILHÕES DE PARTÍCULAS POR MINUTO.** |
| **DESLOCAMENTO RÁPIDO.** | **DIFUNDE DE 15 A 30 MILHÕES DE PARTÍCULAS POR MINUTO.** |
| **ESPIRRO.** | **GERA 2 MILHÕES DE PARTÍCULAS EM AEROSSOL.** |
| **TOSSE.** | **GERA 95 MIL PARTÍCULAS EM AEROSSOL.** |

**Obs. A eficácia e complexidade de uma instalação asséptica é função**

**do grau de rigor da assepsia a obter.**

**2.4- CARACTERÍSTICAS DO AR:**

**Áreas limpas para a produção de produtos estéreis são classificadas, de acordo com as características do ar requerido, em graus A, B, C e D.**

**Vide quadros a seguir:**

**SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE AR PARA FABRICAÇÃO DE**

**PRODUTOS ESTÉREIS, SEGUNDO A GMP.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **G R A U** | **NÚMERO**    **PARTÍCULAS**    **0,5 a 5 µ** | **MÁXIMO DE**  **POR mm3** Maior que 5 | **NÚMERO MÁXI-**  **MO DE MICROR-**  **GANISMOS VIÁ-**  **VEIS PERMITI –**  **DOS POR mm3** |
| A(Fluxo laminar na **estação de traba-**  **lho)** | **3.500** | ZERO | MENOS QUE 1 |
| B | **3.500** | **ZERO** | **5** |
| **C** | **350.000** | **2.000** | **100** |
| **D** | **3.500.000** | **20.000** | **500** |

**CLASSIFICAÇÃO DAS SALAS ASSÉPTICAS SEGUNDO A**

**UNITED STATES FEDERAL STANDARD (USFS) 209-E(1992)**

|  |  |
| --- | --- |
| CLASSE | **NÚMERO MÁXIMO DE PARTÍCULAS**  **POR LITRO DE AR** |
| **100**  **CLASSE 4 NA FRANÇA** | **3.5 A 4 PARTÍCULAS DE DIÂMETRO**  **SUPERIOR A 0,5 µ** |
| **10.000**  **CLASSE 400 NA FRANÇA** | **355 A 400 PARTÍCULAS DE DIÂMETRO**  **SUPERIOR A 0,5 µ, SENDO 2,5 SUPERI –**  **ORES A 5 µ .** |
| **100.000**  **CLASSE 4.000 NA FRANÇA** | **3.550 A 4.000 PARTÍCULAS DE DIÂME-**  **TRO SUPERIOR A 0,5 µ, SENDO 25 SU-**  **PERIORES A 5 µ .** |

**OBS. A correspondência das duas tabelas é feita da seguinte forma:**

|  |  |
| --- | --- |
| **GRAU A e B** | **CORRESPONDE A CLASSE 100** |
| **GRAU C** | **CORRESPONDE A CLASSE 10.000** |
| **GRAU D** | **CORRESPONDE A CLASSE 100.000** |

**Para obter ar com as características requeridas, métodos específicos fornecidos pelas autoridades Nacionais, devem ser usados.**

**Deve ser observado que:**

* **Sistemas de fluxo de ar laminar devem fornecer uma velocidade de ar homogênea em torno de 0,30 m/s para fluxo vertical e em torno de 0,45 m/s para fluxo horizontal, porém as velocidades precisas do ar dependem do tipo de equipamento.**
* **Para alcançar os graus de ar B, C e D, o número de trocas de ar deve, geralmente, ser maior do que 20 por hora em uma sala com bom padrão de fluxo de ar e apropriados filtros tipo “Hepa”.**
* **Baixos valores para contaminantes (grau A), são confiáveis somente quando um grande número de amostras de ar tiverem sido tomadas.**

**2.5- POR QUE CONSTRUIR SALAS LIMPAS ?**

1. **Porque é viável economicamente:**
   1. **Garante uma melhor qualidade.**
   2. **Melhor rentabilidade.**
   3. **Melhor produtividade.**
   4. **Valorização do produto**
2. **Para proteger:**
   1. **O produto e o processo, das pessoas.**
   2. **As pessoas do produto e do processo.**
3. **Porque o cliente exige.**
4. **Regras governamentais (ANVISA).**

**O CONTROLE DA CONTAMINAÇÃO COMEÇA NA CONSTRUÇÃO:**

**Pontos que devem ser considerados:**

* **Áreas e sistemas de suporte para a área estéril;**
* **Sistema de ar condicionado;**
* **Sistema de comunicação;**
* **Vestiários;**
* **Características do produto;**
* **Requerimentos do produto;**
* **Máquinas e equipamentos para fabricar o produto;**
* **Eliminação de eletricidade estática;**
* **Intensidade de iluminação necessária;**
* **Materiais para piso;**
* **Materiais para o forro;**
* **Sistema de alimentação de utilidades (água, vapor, ar, etc.);**
* **Pessoal qualificado para trabalhar.**

**Áreas de suporte:**

**Avaliar equipamentos que serão utilizados para o processo produtivo (autoclaves, lavadoras, envasadoras, etc.).**

**Manutenção.**

**Garantia da Qualidade (Validação, BPF, etc.)**

**As pessoas são fatores fundamentais para todo processo produtivo.**

**Controle da Área Limpa:**

**Existem 5 mecanismos básicos:**

**1-Prevenir a entrada de partículas:**

**Filtrando o ar que entra na sala.**

**O ar passa através de filtros HEPA para remover**

**partículas e microrganismos.**

**2-Trocar continuamente o ar da sala:**

**Para eliminar as partículas geradas.**

**A contaminação pelo ar é minimizada devido a alta pressão do ar da sala, que é recirculado e filtrado continuamente.**

**3-Controlar a geração interna de partículas:**

**Roupa adequada, pessoal treinado e projeto de construção bem definido.**

**As pessoas contribuem com 80% da contaminação do ar nas salas limpas através da dispersão de partículas e células da pele e óleos corporais no ambiente.**

**4-Proteger o produto contra o impacto e sedimentação de**

**partículas através do sistema de filtração do ar circulante.**

**5-Prover meios e mecanismos necessários para a limpeza**

**e/ou desinfecção de materiais e de pessoal.**

**Formaldeído a 8% e Glutaraldeído a 2% são esterilizante químicos. Álcool iodado a 0,5% é anti-séptico e Hipoclorito de sódio a 2% é um desinfetante.**

**- A rotina de limpeza e desinfecção das salas limpas e equipamentos são essenciais e devem seguir estritamente os procedimentos operacionais ( POP`s).**

**- Limpar significa remover toda a sujeira sobre a superfície a ser limpa.**

**-Desinfetar significa matar muitos microrganismos, mas somente quando a superfície já esta limpa.**

**-Deve haver uma rotatividade regular dos desinfetantes, de acordo com os “POP´s” e devem ser validados para assegurar a sua eficiência.**

1. **BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE PREPARAÇÕES ESTÉREIS:**

**As operações de fabricação de preparações estéreis estão aqui divididas em três categorias:**

**1.1- 1ª categoria:**

**PRODUTOS TERMINALMENTE ESTERILIZADOS:**

**São aquelas nas quais a preparação é selada em seus recipientes finais e terminalmente esterilizados.**

As soluções devem ser preparadas em ambiente de Grau C, afim de que dê baixa contagem de partículas e microrganismos, adequadas para imediata filtração e esterilização.

**Exemplo: Para soluções parenterais:**

**Envazamento em sala com fluxo laminar Grau A em ambiente Grau B.**

**Para Pomadas, Cremes, Suspensões e Emulsões:**

**Envazamento em ambiente C .**

**Nos dois casos, segue-se a esterilização terminal.**

**1.2- 2ª Categoria:**

**PRODUTOS FILTRADOS ESTÉREIS:**

**São aquelas nas quais a preparação é esterilizada por filtração**

**esterilizante (micro-filtração). Não mata mas remove.**

* **O manuseio de materiais de partida e as preparações de soluções devem ser feitas em ambiente de Grau B ou C.**

**Após filtração estéril o produto deve ser manipulado e distribuído em recipientes sob condições assépticas em Grau A ou B com ambiente Grau B.**

**1.3- 3ª Categoria :**

**OUTROS PRODUTOS ESTÉREIS:**

**( Produtos preparados com materiais estéreis de um modo asséptico):**

**São aquelas nas quais a preparação não pode ser esterilizada por filtração e nem esterilizada terminalmente , e , conseqüente, deve ser produzida a partir de materiais estéreis em um modo asséptico.**

**A manipulação de materiais e todos os processamentos posteriores devem ser feitos em área Grau A em um ambiente Grau B .**

**OBSERVAÇÕES:**

* **Todos os processos de esterilização devem ser validados.**
* **Devem estar de acordo com a Farmacopéia e com autorizações de fabricação e comercialização.**
* **A eficácia do método deve ser demonstrada, repetida a intervalos programados e os resultados devidamente registrados e guardados.**
* **Indicadores biológicos devem ser considerados somente como método adicional para monitorar a esterilização, e medidas de prevenção, contra contaminação a partir deles, devem ser tomadas.**
* **Deve existir um modo claro de diferenciar produtos esterilizados e produtos não esterilizados.**
* **Indicadores, tais como fitas de autoclavação, podem ser usados, quando apropriados, para indicar sim ou não, uma batelada passou por um processo de esterilização.**

1. **PESSOAL:**

**4.1- Considerações gerais quanto a:**

|  |  |
| --- | --- |
| **NUMERO DE PESSOAS**  **NAS ÁREAS LIMPAS.** | **DEVE SER O MÍNIMO POSSÍVEL** |
| **INSPEÇÕES E CONTROLES.** | **DEVE SER EXECUTADOS DE FORA DAS**  **ÁREAS LIMPAS, TANTO QUANTO POSSÍVEL.** |
| **TREINAMENTO** | **PARA TODO PESSOAL EM DISCIPLINAS RELE-VANTES COMO HIGIENE E MICROBIOLOGIA.** |
| **ALTOS PADRÕES DE HIGIE-**  **NE PESSOAL E LIMPEZA.** | **SÃO NECESSÁRIOS E O PESSOAL ENVOLVIDO DEVE SER INSTRUÍDO A RELATAR QUALQUER CONDIÇÃO QUE POSSA A VIR CAUSAR CONTAMINAÇÃO.** |
| **VESTUÁRIO.** | **-A ROUPA E SUA QUALIDADE TEM QUE SER ADAPTADAS AO PROCESSO E AO LOCAL DE TRABALHO, DE ACORDO COM O GRAU DESEJADO.**  **-ELE DEVE PROTEGER O PRODUTO CONTRA A CONTAMINAÇÃO.**  **-VESTUÁRIO DE USO EXTERNO NÃO DEVE SER INTRODUZIDO EM ÁREAS LIMPAS.**  **-TROCAS E LAVAGEM DEVEM SEGUIR PROCEDIMENTOS ESCRITO.** |
| **PERTENCES.** | **RELÓGIOS E OUTRAS JÓIAS OU BIJUTERIAS NÃO DEVEM SER USADOS.** |
| **HIGIENE PESSOAL.** | **COSMÉTICOS QUE POSSAM DESPRENDER PARTÍCULAS NÃO DEVEM SER USADOS.** |

**OBS; Pessoal do processamento de materiais de tecido animal ou culturas**

**de microrganismos não devem entrar em áreas estéreis, a menos que**

**passe por um processo de descontaminação.**

**4.2- Descrição da roupa requerida para cada Grau.**

|  |  |
| --- | --- |
| **GRAU A** | **-Requerem pequenas câmaras totalmente estéreis.**  **-Praticamente não há contato direto do operador com materiais ou**  **equipamentos dentro da câmara.**  **-Estas câmaras estão inseridas em câmaras maiores.**  **-Daí, as roupas a serem exigidas, deverão ser as mesmas das câmaras**  **maiores.** |
| **GRAU B** | **-Usar touca e ela deve ser introduzida sob a gola da vestimenta,**  **cobrir totalmente o cabelo e, quando apropriado, a barba.**  **-Usar máscara sobre a face.**  **-Usar luvas de borracha ou plástico, sem talco.**  **-Os calçados devem ser esterilizados ou desinfetados. Sapatilhas**  **podem ser necessárias.**  **-As extremidades das pernas da calça deve estar introduzidas no**  **calçado.**  **-As extremidades das mangas devem estar introduzidas nas luvas.**  **-O vestuário não deve desprender fibras ou partículas e deve reter**  **partículas desprendidas do corpo.**  **-O uso de roupas descartáveis pode ser necessário.** |

|  |  |
| --- | --- |
| **GRAU C** | **- Cabelo e barba devem estar cobertos.**  **- Um vestuário inteiro ou de duas peças, fechados até o pulso e com**  **gola alta devem ser usados.**  **- Sapatos ou sapatilhas apropriados devem ser usados.**  **- As roupas não devem desprender fibras ou materiais particulados.** |
| **GRAU D** | **-Cabelo e barba devem estar cobertos.**  **-Roupas protetoras , sapatos ou sapatilhas apropriados devem ser**  **usados.**  **-Prevenir-se contra qualquer contaminação vindas de fora na área**  **limpa.** |

1. **EQUIPAMENTOS:**

|  |  |
| --- | --- |
| **SUPRIMENTO DE**  **AR FILTRADO.** | **- Deve manter uma pressão positiva em relação as áreas**  **circunvizinhas.**  **- Deve ter um sistema de alarme para qualquer falha no**  **suprimento de ar ou na diferença de pressão.**  **- O fluxo de ar não deve trazer riscos de contaminação.** |
| **LOCAIS DE**  **ENVAZAMENTO.** | **- Zonas de envazamento Grau A , deve-se restringir o**  **acesso desnecessário com colocação de barreiras físicas.**  **- Esteira rolante não deve passar de uma área Grau B para**  **área Grau C ou D, a menos que haja um sistema de**  **esterilização (Túneis esterilizantes).** |
| **MANUTENÇÃO.** | **- Usar ferramentas e instrumentos limpos.**  **- A área, depois dos serviços de manutenção, deve ser limpa**  **e desinfetada antes que comece um novo ciclo de trabalho.**  **- Todos os equipamentos, como esterilizadores, sistemas de**  **filtração de ar, sistemas de tratamento de água, etc., de-**  **vem estar sujeitos a manutenção planejada, validação e**  **monitoração.** |

|  |  |
| --- | --- |
| **SISTEMAS DE**  **TRATAMENTO**  **DE ÁGUA.** | **- Deve assegurar confiável qualidade da água.**  **- A água deve ser produzida , armazenada e distribuída**  **de maneira que previna o crescimento de microrganis-**  **mos.**  **Por exemplo: Por constante circulação da água a 80º C**  **Ou resfriada a 4ºC .** |

1. **ACABAMENTO DE PRODUTOS ESTÉREIS:**

**Recipientes fechados sob vácuo devem ser amostrados e testados quanto a manutenção do vácuo.**

**Recipientes envasados com produtos parenterais devem ser inspecionados individualmente.**

**Quando a inspeção é feita visualmente, ela deve ser feita sob**

**condições adequadas e controladas de iluminação e fundo**

**contrastante.**

**Quando outros métodos de inspeção são usados, o processo deve ser validado e o desempenho do equipamento verificado.**

**Amostras para testes de esterilidade, pelo Controle da Qualidade , devem ser representativas de toda batelada e tomadas de áreas consideradas de maior risco de contaminação.**

**Por exemplo: - Produtos envasados assepticamente, as amos-**

**tras devem ser recolhidas no início e no fim do processo.**

**Produtos esterilizados por calor, nos seus recipientes finais, as amostras devem ser recolhidas das partes potencialmente mais frias da carga.**

**Obs.: Para injetáveis, de pequeno ou grandes volumes, deve-se monitorar a água e os produtos intermediários e acabados quanto a endotoxinas (pirogênio) usando um método farmacopéico devidamente validado.**

1. **VALIDAÇÃO:**

**O conteúdo mínimo para um Plano Mestre de Validação inclui os seguintes quesitos:**

1. **Aprovação do plano;**
2. **Objetivo;**
3. **Lay-out da Fábrica e descrição geral;**
4. **Lay-out das utilidades e suas descrições;**
5. **Fluxograma das atividades com descrição dos processos;**
6. **Descrição e localização dos equipamentos;**
7. **Relação dos Protocolos de Validação e a definição do conteúdo mínimo;**
8. **Relatório de Validação (apresentação do conteúdo mínimo);**
9. **Plano de monitoramento;**
10. **Programa suporte:**

**-Treinamento de pessoal, manutenção preventiva, calibração de equipamentos e instrumentos de medição e ensaio.**

1. **Controle de mudaça;**
2. **Sistemática de controle de desvios e ações corretivas;**
3. **Identificação da situação;**
4. **Cronograma de execução.**
5. **OPERADORES DE SALAS LIMPAS:**

**Um operador de área limpa deve apresentar as seguintes características:**

1. **Qualidades físicas e humanas;**

**Como acuidade visual, paciência, habilidade manual, interesse por detalhes, atitudes positivas em relação as operações repetitivas, obediência as normas estabelecidas, etc.**

**Um operador de área limpa deve ser emocionalmente estável e, em hipótese alguma, agir por impulso.**

**No treinamento de operadores, deve ser apresentado todas as regras, normas, regulamentos e procedimentos operacionais padrão (POP´s).**

1. **Aptidão para o cargo;**

**O que exige certa facilidade de agregar conhecimento sobre sua área de trabalho.**

1. **Ter conhecimentos básicos sobre contaminação;**

**O processo de adaptação a esse tipo de trabalho não é complicado, desde que as pessoas tenham um treinamento adequado.**

**CONHECIMENTO MÍNIMO SOBRE OS SEGUINTES ITENS:**

* **Suprimento de ar;**

**Conhecimento do processo de filtração com identificação de pré-filtros e filtros absolutos.**

* **Ter noções teóricas sobre pressão, umidade e temperatura;**
* **Conhecer os termos associados ao controle de contaminação;**
* **Ter conhecimento das conseqüências de uma contaminação e a necessidade de controle dessa contaminação;**
* **Conhecer as fontes de contaminação mais freqüentes;**
* **Conhecer as técnicas de limpeza e sanitização;**
* **Conhecer as técnicas de entrada e saída das áreas limpas;**
* **Conhecer os métodos de medição e verificação dos níveis de contaminação;**
* **Conhecer as classes de limpeza e cuidados para mantê-las;**
* **Conhecer bem o local da área limpa;**
* **Conhecer as normas de controle de pessoal e ocupação do ambiente;**
* **Saber lidar com móveis, instrumentos, equipamentos e aparelhos em geral, de uso nas áreas limpas.**
* **Dominar os critérios de vestimentas (Paramentação);**
* **Conhecer as normas sobre manutenções diárias, periódicas e outras.**

### PRODUÇÃO DE INJETÁVEIS:

1. **Introdução:**

**As soluções injetáveis podem aplicar-se tanto na corrente sangüínea como também em tecidos ou determinados órgãos.**

**Esta forma de aplicação de medicamentos se denomina**

**APLICAÇÃO PARENTERAL.**

**A forma injetável pode influenciar o início da ação e duração do efeito.**

**Quando aplicada na corrente sangüínea, a ação é imediata.**

**Esta ação rápida pode ser decisiva para a vida do paciente.**

**É utilizada principalmente quando:**

**- Se deseja uma ação rápida.**

**- Para substâncias que são inativadas pelo suco gástrico.**

**- Quando a substância tem uma difícil absorção pela mucosa gástrica.**

**- Para pacientes inconscientes.**

**Desvantagens:**

* **É relativamente cara e pode causar dor**
* **Só pode ser realizada por pessoal treinado.**

**Tipos de soluções para injetáveis:**

1. **Soluções para injeção: Volume de até 50 ml.**

**Podem ser:**

**-Soluções para injeção intravenosa.**

**-Soluções para injeção intramuscular.**

**-Soluções para injeção subcutânea.**

**-Soluções para injeção transcutânea. (pressão)**

1. **Soluções para infusão:**

**Volume maior que 50 ml.**

### 

**Os injetáveis constituem, geralmente, a forma de eleição para medicamentos frágeis, que devem chegar ao doente em condições de absoluta esterilidade, proporcionada, em parte, pela proteção que a ampola ou frasco desempenham.**

**1-A preparação adequada de medicamentos injetáveis segue algumas regras:**

**1ª) Proteção das ampolas:**

**Serão preservadas mediante disposições técnicas adequadas;**

**2ª) Plano de trabalho:**

**O plano de trabalho das máquinas automáticas deve estar em sintonia com o plano de trabalho da preparação manual que aquela pretende substituir;**

**O rendimento exigido estará de acordo com as necessidades de trabalho prático e com a importância da preparação.**

**3ª) Método de lavagem:**

**O método de lavagem deve garantir a eliminação de todos os corpos estranhos que possam aparecer nas ampolas.**

**4ª) Esterilização:**

**Após a lavagem , deverá proceder-se a esterilização das ampolas.**

**5ª) Enchimento:**

**O enchimento das ampolas requer:**

**- Volume exato.**

**-Não umedecer os colos das ampolas**

**(Para evitar carbonização).**

**6ª) Fechamento:**

**O fecho das ampolas deve ser perfeito, não deixando orifícios capilares nos colos das ampolas.**

**2) Lavagem:**

**Os recipientes devem ser bem lavados, seguindo técnicas adequadas e as normas de GMP.**

**Entre os líquidos de lavagem, podemos citar:**

1. **Dicromato de potássio a 10%**
2. **Ácido sulfúrico a 0,1 %**
3. **Ácido clorídrico a 0,1%**
4. **Detergentes não iônicos de 6 a 9 %**
5. **Detergentes iônicos a 0,6%, etc.**

**O enxague externo das ampolas é feito com água corrente, seguida de água destilada e de água para injetáveis .**

**A eliminação da água de lavagem das ampolas pode ser feita submetendo-as a uma forte corrente de ar quente.**

**A lavagem interna das ampolas é feita por dois processos fundamentais:**

1. **Lavagem conjunta:**

**Enchimento e esvaziamento das ampolas com soluções detergentes-antissépticas, seguida de lavagem com água corrente e água para injetáveis.**

**Não mais permitido pelas BPF.**

1. **Lavagem unitária:**

**A lavagem unitária contínua é feita por injeção de líquidos sob elevada pressão.**

**Este tipo de lavagem permite empregar diversos líquidos de modo contínuo.**

**As máquinas empregadas neste tipo de lavagem lança os líquidos através de agulhas finas onde se encaixam as ampolas.**

**Elas possuem uma espécie de chuveiro externo que permite a lavagem externa das ampolas.**

**Após a lavagem, segue-se a esterilização das ampolas.**

**Na grande indústria pratica-se a secagem das ampolas mediante sistemas injetores de ar quente e filtrado.**

**Quando se necessita executar a esterilização , poderá recorrer-se as estufas de ar quente, aquecidas a cerca de 200 a 250ºC , durante 1 hora, o que tem a vantagem de despirogenar o material de vidro.**

**Obs. Teoricamente, o aquecimento à 320ºC, durante 2 minutos, é suficiente para se conseguir a esterilidade.**

**Em algumas indústrias existem túneis de esterilização de tipo contínuo. Neste caso, as ampolas , depois de lavadas, deslocam-se sobre uma plataforma, ao longo do túnel, onde a temperatura inicial é de 240-250ºC e a final é de 40ºC.**

**3) Enchimento:**

**O processo de enchimento a ser utilizado deve ser escolhido de acordo com o tipo de preparação medicamentosa e com as suas possibilidades de esterilização subsequente.**

**É evidente que uma preparação que não suporta a ação do calor, como um extrato opoterápico, não deve ser acondicionada do mesmo modo que uma solução de cloreto de sódio, que é esterilizado a 120ºC.**

**Existem dois tipos de enchimento:**

**Enchimento à vácuo e enchimento unitário.**

1. **Enchimento à vácuo:**

**(Causa grande perda de solução).**

**NÃO MAIS PERMITIDO PELAS BPF.**

**b) Enchimento unitário:**

**É um processo que se baseia, fundamentalmente, no lançamento do líquido na ampola mediante o emprego de um tubo fino ou agulha , que é introduzido no seu colo.**

**O volume de líquido é medido rigorosamente e o líquido é lançado sob pressão.**

**A maioria das máquinas permite executar o enchimento e fecho simultâneo das ampolas.**

**A solução a utilizar é aspirada de um balão por intermédio de seringas de precisão. O curso do pistão é regulável por um parafuso micrométrico para ajustar o volume desejado e permite evitar a queda da última gota que se forma por capilaridade no extremo da agulha.**

**4- Fechamento:**

**As máquinas são construídas de tal modo que o aquecimento é executado a cerca de 1 cm de distância da extremidade aberta, sendo, posteriormente, estirado a ponta da ampola, quando se dá a fusão do vidro.**

**Existem nestas máquinas, umas pinças , que atuam sincronicamente com os maçaricos, fechando-se a ampola quando a pinça puxa o vidro à fusão.**

**A pinça metálica cerca o colo da ampola e mantém-no vertical , caso tenha havido demasiado amolecimento do vidro, por excesso de calor.**

**Por um movimento de ascensão e rotação estira a extremidade da ampola fazendo o fechamento.**

**PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS:**

**Medicamentos injetáveis são soluções, suspensões e emulsões estéreis de substâncias medicamentosas em veículos aquosos, oleosos ou qualquer outro apropriado, para serem administrados por via parenteral.**

**Os injetáveis de veículo aquoso devem ser isotônicos, com pH próximo a 7 (neutro) e apirogênicos.**

**Os injetáveis de veículo oleoso deverão ser preparados com óleo isento de acidez.**

**Os medicamentos injetáveis podem ser de preparação definitiva ou extemporânea.**

**As preparações definitivas são as mais abundantes, só se recorrendo à extemporânea quando não se consegue estabilizar o medicamento.**

**Planejamento de Produção:**

**1- Recebimento de matéria-prima e material de embalagem no Almoxarifado Central.**

**A entrada de materiais corresponde à primeira etapa do processo de recebimento, este local deve ser coberto para assegurar a adequada manutenção/conservação dos produtos recebidos e tem como objetivo a recepção dos veículos de transporte, realizar a verificação da documentação suporte do recebimento, encaminhá-los para a descarga e realizar o cadastramento dos dados no sistema. Na portaria da empresa é realizada a conferência primária da documentação, caso seja constatada alguma irregularidade com a nota fiscal e o material recebido, como compras não autorizadas, como compras em desacordo com a programação, deve se recusar o recebimento.**

**As aquisições cujas documentações no recebimento estejam de acordo com o planejamento da empresa têm sua entrada permitida e encaminhada para o almoxarifado. O cadastramento dos dados efetuados na recepção deverá constar as informações necessárias para a entrada dos materiais em estoque como: pendências com fornecedores, atualização de saldos e baixa dos processos de compra e informações para o controle da entrada de materiais.**

**No almoxarifado é realizada as conferências de volumes, comparando com a nota fiscal do fornecedor e com os registros de controles de compra. Realiza-se o posicionamento**

**Também na fase de entrada de matéria-prima são realizadas verificações quanto a avarias e volumes de matérias, podendo ocorrer a recusa do recebimento.**

**Caso não seja constatada nenhuma irregularidade, os materiais serão encaminhados ao almoxarifado sendo incluídos no estoque físico e contábil da empresa. Caso contrário deve providenciar a devolução ao fornecedor acompanhado por suas notas fiscais de devolução.**

**O descarregamento é feito por colaboradores devidamente uniformizados,em áreas demarcadas como quarentena (com uma placa de identificação amarela). São armazenados em “pallets”, posicionados de modo a permitir a limpeza, conferência da quantidade recebida e inspeção pelo controle de qualidade, que coleta amostras para análise conforme procedimento da Garantia de Qualidade da Indústria.**

**O produto identificado com a etiqueta quarentena contém os seguintes dados:**

**- nome do produto, - lote do fabricante,**

**- lote da indústria, - quantidade efetivamente recebida,**

**- data de fabricação, - data de validade,**

**- data de análise do produto, - data para reanálise e**

**- assinatura eletrônica do responsável.**

**Os lotes de matéria-prima e embalagem são mantidos fora de uso até serem liberados pelo laboratório de Controle de Qualidade. Após a liberação, recebem o laudo do laboratório e a etiqueta de liberado contendo os seguintes dados:**

**- nome do produto,**

**- lote do fornecedor,**

**- lote interno,**

**- teor,**

**- número do laudo,**

**- número total de volumes de lote,**

**- visto do controle de qualidade,**

**- data de fabricação,**

**- data de liberação,**

**- data de validade e**

**- data de reanálise e**

**- são armazenados na área de produtos liberados.**

**Caso o produto seja rejeitado, são identificados todos os volumes, com etiqueta de rejeitado contendo os mesmo dados contidos na etiqueta liberado. São retirados da área de quarentena e armazenados na área de produtos rejeitados, onde se tem o cuidado de mantê-los trancados, aguardando para serem destruídos ou devolvidos ao fornecedor.**

1. **Requisição de matéria prima e material de embalagem**

**Inicialmente é realizada a programação de produção que geralmente é feita após analisar os dados referentes às matérias-primas e materiais a serem consumidos nas diversas áreas de produção, verificando as previsões contidas nos programas de produção e estabelecendo parâmetros entre o estoque disponível, consumo médio e tempo necessário para reposição e determinação dos tipos e quantidades a serem adquiridos; requisitam materiais, preenchendo formulários apropriados, com base nos resultados dos estudos efetuados, e remetendo-os aos fornecedores, para assegurar a manutenção do estoque necessário ao abastecimento das áreas de produção.**

**Na indústria farmacêutica a entrega de matéria-prima para o setor de produção é realizada com a requisição em mãos contendo o número do lote, nome do produto, quantidade desejada, data e assinatura de quem requisita. A matéria-prima depois de separada e conferida é transferida para a antecâmara da produção e sempre seguindo seu fluxo correto, assim conseqüentemente dando baixa no sistema de estoque para que se tenha a quantidade física real do estoque.**

**Com três dias de antecedência da produção é enviada ao Setor de Almoxarifado, a Ordem de Produção, emitida pelo setor de Programação e Controle de Produção, onde consta dados do produto a ser produzido, como: número da ordem de produção, código e lote do produto a ser produzido, nome do produto, data a ser produzido, código de cada matéria- prima, embalagem, bulas, rótulos.**

**3-Pesagem**

**Considera-se a pesagem, como sendo uma das operações mais importantes do processo produtivo. Nos setores de pesagem, a preocupação com a saúde do pessoal envolvido deve estar presente, uma vez que podem ocorrer quebras e vazamentos com substancias tóxicas.**

**Os equipamentos de proteção individual (EPI) devem ser fornecidos e devem sempre estar à disposição dos funcionários, principalmente em locais de pesagem de materiais que apresentam riscos, como materiais tóxicos, biológicos, entre outros, bem como impedir a contaminação dos materiais por parte dos funcionários.**

**Os equipamentos de proteção fornecidos pela empresa são: gorro, óculos de proteção, máscara, avental ou roupa própria, luvas, sapatilhas ou sapatos de uso exclusivo. Esses equipamentos são obrigatórios não só para profissional como também para o pessoal auxiliar. Para que o controle de infecções seja efetivo, toda a equipedeve estar integrada, devidamente informada e paramentada, para que a cadeia asséptica não seja interrompida em nenhum momento**

**A pesagem de matérias-primas é realizada de maneira padronizada e correta a fim de atender às especificações dos produtos, pré-determinados.**

**Primeiramente temos a preparação da sala de pesagem, inspecionada diariamente no início da jornada de trabalho, para comprovara ausência de qualquer material estranho, certificando que toda a sala esteja liberada para a pesagem, preenche o registro deliberação da sala, conforme o POP.**

**Transfere por meio da passagem de materiais (pass through), primeiramente os pallets/containeres e depois as matérias-primas, onde são organizados nos locais determinados. Os containeres (Barricas) permanecem tampados, são abertos somente para colocar os itens pesados e conferidos, as matérias-primas são separadas por linha de produção.**

**Cada matéria-prima é pesada em cabines individuais, de acordo com a capacidade da balança. Na troca de matéria-prima é feita a limpeza da cabine e feito o registro dessa limpeza. Entre uma pesagem e outra é realizado a troca de ar por um período de 10 minutos.**

**Depois de serem pesadas, as matérias-primas são identificadas como registro automático na etiqueta de pesagem, contendo os seguintes itens:**

**- lote interno,**

**- nome,**

**- data da pesagem,**

**- nome do produto a ser produzido,**

**- número da ordem de produção,**

**- nome do setor de destino,**

**- peso líquido e bruto,**

**- teor, tara da embalagem, responsável pela pesagem e assinada pelo conferente.**

**Após a pesagem e identificação, as matérias-primas são transferidas para containeres/pallets que também são identificados, e lacrados e posteriormente transferidas através da passagem de materiais (pass through) para a sala de armazenamento, onde são organizados pela ordem de entrega.**

**As portas da área de pesagem mantêm se sempre fechadas e são abertas somente para a saída do containeres/pallets para o setor de produção.**

**As ordens de produção que contenham matérias-primas tóxicas e/ou inflamáveis devem ser transferidas para a sala de pesagem específica.**

**É gerada a ordem de transporte, onde é documentado o transporte do armazenamento (sala de pesagem) para o depósito da produção, a limpeza e sanitização da central de pesagem é realizada no final da jornada de trabalho.**

1. **Recebimento de matéria-prima e material de embalagem no setor de Produção:**

**No recebimento dos materiais verifica-se o aspecto e a embalagem da matéria-prima e material de embalagem, acompanhado de comprovante de entrega contendo o nome do produto, os números dos lotes (interno e do fornecedor), teor, quantidade, setor requisitante, responsável pela entrega e a data.**

**Caso algum item esteja em desacordo ou se houver sobra do material requisitado, esse é acondicionado adequadamente, identificado, lacrado, e devolvido ao almoxarifado.**

**4-Preparação da Área de Produção**

**4.1- Limpeza e Esterilização do Sistema de Manipulação e Envase**

**O método de limpeza deve ser claro, descrevendo detalhadamente as atividades a serem executadas, como por exemplo: tempo de enxágüe, tipo de água utilizada para a limpeza e tipo de materiais a serem utilizados.**

**Os sistemas informatizados de limpeza, com os quais os passos do método de limpeza podem ser programados têm a vantagem de diminuir a interferência do operador, garantindo maior reprodutibilidade na execução do procedimento, porém apresenta custo elevado, podendo não ser viáveis em**  **algumas empresas.**

**Para os métodos manuais de limpeza, o treinamento dos operadores se torna essencial para garantir esta reprodutibilidade.**

**O processo de limpeza e esterilização do sistema de manipulação e envase são realizados diariamente ao final de cada período de trabalho,apenas com a utilização de água WFI e vapor úmido. Nos tanques de manipulação a lavagem interna é feita coma utilização de “spray-ball” em vazão máxima, ligado a uma bomba centrífuga lança jatos de água em todas as direções dentro do tanque removendo os resíduos, logo em seguida, é coletado água WFI no primeiro ta nque para passá-la por toda a tubulação e sistema de filtração.**

**VEÍCULOS PARA INJETÁVEIS**

**1-Conceito:**

**Chamaremos de veículos para medicamentos injetáveis aos líquidos nos quais se dissolve, suspende ou emulsiona um ou mais princípios ativos.**

**São classificados em dois grandes grupos:**

**- Veículos aquosos (água);**

**-Água Potável**

**-Água Deionizada**

**-Água Destilada**

**-Água Purificada**

**-Água para Injeção (ou Para Injetáveis)**

**- Veículos não aquosos**

**(Óleos, Ésteres, éteres e alcoóis).**

**Á água é o veículo mais utilizado na obtenção de na obtenção de preparações injetáveis devido a :**

**- É o líquido mais abundante do corpo humano;**

**- Possui elevado poder dissolvente;**

**- Facilidade de obtenção.**

**Devemos dar preferência em dissolver os fármacos em água ou utilizar sistemas com cossolventes.**

**Quando os métodos citados se mostrarem ineficientes para obter soluções aquosas há que se recorrer aos veículos não aquosos.**

**A utilização de solventes não aquosos pode ser preferível ao emprego de suspensões aquosas (estas podem dificultar a dosagem uniforme do princípio ativo).**

**3.2- Liberação da Linha de Fabricação para Produção:**

**Verifica se toda a linha antes do início da produção, e a liberação da linha é realizada a cada troca de produto, onde são registrados na ficha técnica de fabricação e verificados a ausência de identificação, materiais e embalagem do lote anterior. Qualquer material encontrado em desacordo deverá ser retirado do setor imediatamente e relatado na FTP.**

**Utilizando o chek list dos registros de início de produção, é feito a inspeção nos setores de manipulação e envase, verificando as condições de limpeza do chão, paredes, teto, tanques de processo, máquinas de envase e balança de conferência de matéria-prima, não podendo ser encontrado visualmente nenhum resíduo.**

**Confere-se o funcionamento do sistema de ar condicionado e os fluxos laminares, verificam-se todos os colaboradores estão cumprindo os requisitos das BPFs.**

**Após essa conferência o sistema de manipulação e envase do setor estão adequados para iniciar a preparação de INJETÁVEIS.**

**4.1- Manipulação**

**Depois de feita a conferência da matéria-prima, inicia-se a manipulação do medicamento a ser produzido.**

**As matérias-primas necessárias são dissolvidas de acordo com as BPFs em água WFI, em um dos solventes alternativos ou uma combinação de solventes.**

**É preciso ter cuidado com o equipamento que não deve estar úmido o bastante para diluir o produto significativamente ou, no caso de produtos anídricos, para causar incompatibilidade física.**

**A ordem de mistura dos ingredientes pode afetar significativamente o produto.**

**O método de preparação de produtos parenterais deve obedecer a padrões rígidos de aceite para produtos farmacêuticos, independentemente do tamanho do lote.Em lotes grandes, deve-se prestar muita atenção com relação à obtenção e manutenção da homogeneidade das soluções, manutenção de determinada temperatura e rapidez no resfriamento.**

**O tanque de processo a ser usado deve ser identificado com o registro “Identificação de Produto”, de acordo com a ordem de produção, fixando a mesma no tanque antes de iniciar a manipulação, conforme POP – Identificação de Equipamentos e Salas dos Setores de Produção. Depois coleta-se água WFI.**

**Adiciona as matérias-primas ao tanque de processo, e deixe sob agitação pelo tempo estipulado na FTP.**

**Ao terminar a agitação necessária, completa-se o volume total a ser manipulado com água WFI, em seguida agita novamente para que aconteça a completa homogeneização da solução no tanque.**

**4.2- Liberação do produto em processo pelo Controle de Qualidade**

**Ao término da preparação dos produtos parenterais, uma amostra do produto é coletada e enviada para o controle de qualidade físico-químico para dosagem de teor e pH.**

**A importância da medida de Ph em formas farmacêuticas se relaciona à eficácia e segurança, em atributos como estabilidade, biodisponibilidade e biocompatibilidade.**

**Uma amostra é coletada do produto e num recipiente de polietileno com tampa, previamente limpo,no ponto de coleta de amostras localizado na base dos tanques de processo, e encaminhe para o Controle de Qualidade devidamente identificado com o Registro – Amostra para Análise e Controle Físico-Químico do Produto em Processo, específico para cada produto, preenchidos.**

**3.4-Produção de Medicamentos**

**ESQUEMA DE PRODUÇÃO DE SOLUÇÕES INJETÁVEIS:**

**VEÍCULO PRINCÍPIO SUBSTÂNCIAS FRASCOS**

**ATIVO SECUNDÁRIAS**

**CONTROLE DE QUALIDADE**

**ALMOXARIFADO DE M.PRIMA**

**PESAGEM**

**PREPARAÇÃO**

**CONTROLE**

**FILTRAÇÃO**

**ENCHIMENTO**

**FECHAMENTO C.Q.Físico-químico**

**ESTERILIZAÇÃO**

**TESTE DE FECHAMENTO**

**TESTE DE ESTERILIDADE C.Q.Microbiológico**

**INSPEÇÃO**

**CODIFICAÇÃO**

**EMBALAGEM Aguardar liberação do C.Q.**

**ALMOXARIFADO DE**

**PRODUTOS ACABADOS**

**Para preparação de produtos parenterais as indústrias farmacêuticas fazem uso de BPFs, que para serem atingidas é necessário um esforço crescente por parte das indústrias farmacêuticas que devem evoluir com os novos desenvolvimentos tecnológicos e novos entendimentos dos princípios já existentes.**

**Com isso a indústria farmacêutica demonstrou iniciativa e inovação no extenso desenvolvimento tecnológico e melhoria na qualidade, segurança e eficácia das formas farmacêuticas parenterais nos últimos anos, por exemplo, desenvolvimentos na esterilização por filtração, tecnologia de processamento asséptico e controle de matérias em partículas.**

**A aquisição limita-se a selecionar e testar de acordo com as especificações dos ingredientes de matéria-prima e os recipientes para os invólucros primários e secundários.**

**O processamento inclui limpar os recipientes e equipamentos para validar especificações, manipular a solução, filtrar a solução, higienizar ou esterilizar os recipientes e equipamentos, colocar as quantidades medidas do produto dentro de recipientes estéreis e, finalmente, seu fechamento. A embalagem consiste normalmente em rotular e guardar em caixas os recipientes primários cheios e fechados.**

**O controle de qualidade se inicia com os suprimentos que chegam, assegurando-se de que as especificações foram atendidas. Cada produto desenvolvido atende as especificações exigidas em cada etapa. Finalmente, o departamento de controle de qualidade deve rever o histórico do lote e realizar testes de qualidade necessários a fim de liberar o produto para a distribuição para os usuários**

**2-ÁGUA PARA USO FARMACÊUTICO:**

**A Água Purificadas (WP) e Água para injetáveis (WFI), segundo recomendações, deverá ser ISENTA DE PIROGÊNIO e ISENTA DE MICRORGANISMOS, utilizando como estágio final de tratamento a OSMOSE REVERSA (OR) e/ou OSMOSE REVERSA DE DUPLO PASSO, que deverão atender as BPF e ter os seus processos de obtenção validados.**

**PRINCIPAIS CONTAMINANTES DA ÁGUA:**

**-Materiais particulados;**

**-Sólidos em suspensão;**

**-Sais e íon inorgânicos;**

**-Compostos orgânicos;**

**-Microrganismos;**

**-Endotoxinas;**

**-Pirogênios.**

**(a) Contaminantes particulados:**

**Originados da fonte (poço ou superfície), incrustações das tubulações, material das válvulas, lamas, poeira, pólen, areia, minerais não dissolvidos e material orgânico (restos de vegetais, animais etc).**

**Abrange uma série de materiais de diferentes composições e morfologia, como sílica, poeira, ferro e produtos de abrasão, minerais não solúveis, compostos orgânicos de alto peso molecular e material coloidal.**

**(b) Contaminantes em suspensão:**

**São pequenas partículas contaminantes insolúveis, visível somente ao microscópio, que estão na superfície das águas residuais, são de origem orgânica e inorgânica, maior parte de produtos em decomposição, resto de alimentos, papel, madeira,etc.**

**(c) Contaminantes inorgânicos:**

**Ca, Mg, Zn, Fe, AI e outros sais, metais pesados (Cr, Ni, Co etc) que formam íons na água. Gases como C02 também devem ser considerados, uma vez que na água podem formar o ácido carbônico, podendo baixar o pH da água.**

**(d) Contaminantes orgânicos:**

**Compostos orgânicos, proveniente**

**- da atividade humana doméstica (detergentes, gorduras, lixo domestico)**

**-da atividade agrícola no uso de fertilizantes, pesticidas, do despejo industrial,**

**-dos vazamentos de petróleo,**

**-dos esgotos não tratados,**

**do próprio lixo urbano não coletado, que é levado pela correnteza da água proveniente das chuvas,etc., atingindo rios e lagos.**

**Estes contaminantes podem interferir nos processos químicos, na estabilidade de formulações de compostos químicos, além de tornar os equipamentos industriais inoperantes.**

**( e) Contaminantes bacteriológicos:**

**Inclui-se um sub-produto das bactérias (endotoxinas/pirogênio).**

**A água, como possível portador de microrganismos patogênicos, pode por em perigo a saúde e a vida. Os germes patogênicos que se propagam com mais freqüência pela água são os que causam infecções intestinais, tais como, febre tifóide, disenterias e cólera. Estes microrganismos se encontram nas fezes e na urina das pessoas infectadas, e quando são eliminados podem contaminar águas que será utilizada como água para beber.**

**A água condensada nas nuvens, que se precipita em forma de neve, granizo e chuva, constitui a água atmosférica. A flora microbiana que esta água contém, provem do ar, que está contaminado sendo que a água ao descer arrasta as partículas de pó em suspensão que contém os microorganismos aderentes às mesmas.**

**A água destilada poderá ser usada desde que passe pela Osmose Reversa (WP) e/ou Osmose Reversa de Duplo Passo(WFI).**

**No caso de um destilador, para evitar freqüentes limpezas para remoção de depósitos de minerais (incrustação inorgânica) sobre superfícies de troca de calor, o destilador deverá ser alimentado com água deionizada (DI).**

**Deverá ser instalada uma célula de medição de condutividade depois do destilador ou da Osmose Reversa para detectar o arraste de contaminantes inorgânicos para produto farmacêutico.**

**O ponto de amostragem depois do Destilador ou da unidade de Osmose Reversa é utilizado para obter amostras para testes microbiológicos e análise laboratorial da água produzida.**

**A operação e manutenção adequadas de todos os componentes é essencial para alcançar incrementos de redução de contaminantes de componente para componente, passo a passo, necessários para assegurar a qualidade final da água produzida pelo sistema.**

**2.1-CARACTERÍSTICAS DA ÁGUA PARA USO FARMACÊUTICO:**

**A)- FÍSICAS:**

**Cor, odor, turbidez, sabor e temperatura;**

**B)- QUÍMICAS:**

**Presença de substâncias dissolvidas.**

**C)- BIOLÓGICAS:**

**Avaliáveis pelos exames bacteriológicos e hidrológicos, destacando-se a pesquisa do número de coliformes.**

**2.2-GRAUS DE PUREZA DA ÁGUA:**

**As águas de interesse são:**

**- Água Purificada (PW);**

**- Água para injetáveis (WFI);**

**Estes dois tipos de água são empregados e intervêm na dosagem e na fabricação de drogas, e devem ser produzidas a partir de água definida como água potável (EPA-Standard for Potable Water).**

**2.2.1-ÁGUA PURIFICADA:**

**A Água Purificada é a água potável sob controle bacteriológico, do qual foram removidas todas as outras substâncias estranhas, geralmente por troca iônica.**

**A Água Purificada não deve conter aditivos ou substâncias estranhas, incluindo o cloro e todo tipo de bacteriostático e bactericidas.**

**ESTÁGIOS DE TRATAMENTO DA ÁGUA PURIFICADA:**

* 1. **FILTRO DE LEITO DE AREIA, PROPILENO OU CELULOSE. Chamados de filtros de profundidade. Retém partículas em suspensão;**
  2. **FILTRO DE LEITO DE CARVÃO ATIVADO- Ocorre a Decloração –O carvão ativado adsorve o cloro livre presente na água;**
  3. **ABRANDADOR – Retira Cálcio e Magnésio (água dura ou alcalina);**
  4. **DEIONIZADOR (Resina Trocadora de íons)- Retira substância inorgânicas que não foram retiradas por filtração;**
  5. **FILTROS PARA RETER PARTICULAS – Seleciona o tamanho das partículas;**
  6. **ULTRAFILTRAÇÃO (FILTROS DE MEMBRANA de classificação absoluta). É UMA FILTRAÇÃO ESTERILIZANTE. ( Protege as membranas da Osmose Reversa);**
  7. **OSMOSE REVERSA – Retém as demais partículas, microrganismos, endotoxinas , pirogênio, etc.):**

**Condutividade: menor que 1,3 µS/ e**

**Carbono Orgânico Total (TOC): menor que 0,5 mg/l**

**OUTROS FILTROS:**

**-FILTROS DE PONTO DE USO( para controle microbiológico);**

**-FILTROS DE LINHA (Pré-tratamento para proteger elementos do**

**fluxo de águas e Pós-tratamento para reter fragmentos de**

**resinas, partículas coloidais e outros sólidos em suspensão, assim**

**como microrganismos);**

**-FILTROS DE VENTILAÇÃO (Empregados para reservatórios);**

**-RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA (Desinfecção da água por meio dos**

**raios ultravioleta. É feita continuamente, enquanto a ozonização**

**e tratamento químico são realizados intermitentemente.**

**OBS: As lâmpadas ultravioletas deverão ser capaz de produzir , pelo menos, 25.ooo microwatt/seg/cm2.**

**2.2.2- ÁGUA PARA INJETÁVEIS:**

**A obtenção de água para injetáveis (WFI) segue as mesmas especificações químicas da água purificada (PW ), *acrescentando outra OSMOSE REVERSA ou um único aparelho de OSMOSE REVERSA DE DUPLO PASSO,* devendo também estar isenta de endotoxinas, pirogênios e ter um controle microbiológico mais rigoroso.**

**A) OBTIDA POR DESTILAÇÃO:**

**A Destilação é o meto de produção de água estéril livre de pirogênios. Quando a água sai está livre de microrganismos, mas contaminações podem ocorrer como resultado de falhas do sistema de refrigeração, arquitetura do trocador de calor, instalação dos ventiladores de filtro, armazenamento e envasamento ou do sistema de distribuição.**

**O aquecimento e armazenamento da água para injetáveis a 80ºC, com agitação, prevenirão o crescimento bacteriano e a produção de substâncias pirogênicas que acompanham o seu desenvolvimento.**

**A água simplesmente destilada não deve ser usada na preparação de injetáveis. Deve passar por uma Osmose Reversa de Duplo Passo.**

**Alguns componentes de medicamentos não podem ser formulados a essa temperatura, e a água deve ser refrigerada antes do uso, o que pode levar ao crescimento microbiano.**

**Nestes casos, é melhor planejar a escala de produção para que o armazenamento por mais do que algumas horas seja evitado, especialmente nos produtos que não podem ser esterilizados no final do processo.**

**B)- OBTIDA POR OSMOSE REVERSA DE DUPLO PASSO:**

**O processo baseia-se no fenômeno natural de osmose, que consiste na passagem de água pura de uma solução salina diluída, para uma mais concentrada, através de uma membrana semipermeável, que separa as duas soluções.O fluxo de água ocorre até que seja atingido um equilíbrio, que é representado pela pressão osmótica de equilíbrio. Este processo remove material particulado, pirogênios, microorganismos, material orgânico dissolvido e materiais insolúveis.**

**A água a purificar é obrigada a passar, sob pressão, por materiais filtrantes cujos poros apresentam diâmetros reduzidos, pelo que a concentração do líquido a filtrar vai aumentando ao longo do processo, contrariando o fenômeno natural a que chamamos de osmose.**

**Os cartuchos filtrantes são, em regra, constituídos por acetato de celulose ou por poliamidas.**

**Para garantir a qualidade da água assim purificada, é habitual associar este processo à deionização, intercalando cartuchos contendo resinas aniônicas, catiônicas e mistas nos circuitos de purificação de água por osmose reversa.**

**Os padrões químicos e físicos para WFI são obtidos por meio dos testes de TOC (carbono orgânico total) com um limite de 500ppb, e condutividade, com um limite de 1,3µS/cm em 25 ou 1,1µS/cm em 20. O primeiro teste é um método instrumental capaz de detectar todo o carbono orgânico presente e o último é um teste instrumental de três séries que mede a condutividade subscrita por partículas ionizadas relativa ao pH, as exigências biológicas são apresentadas em maiores do que 10 UFC/Ml (unidades formadoras de colônias) e 0,25 unidade USP de endotoxina/mL.**

**Os principais atributos físicos-quimícos e microbiológicos são especificados tanto pela USP 30, como pela Farmacopéia Brasileira quarta edição.**

**De acordo com as especificações da USP 30 (2007), as endotoxinas são ainda um excelente indicador de presença de biofilme nas instalações da produção de água WFI, são complexos com alto peso molecular associados à membrana externa de bactérias Gram (-), e é a principal fonte de pirogênio para a águade grau farmacêutico, servindo como parâmetro para a realização de ações corretivas. Um método muito disseminado quanto ao controle de endotoxinas é a ultra-filtração, que tem seu mecanismo fundamentado em limites de exclusão de peso molecular.**

**O processo de purificação de água, para produção de medicamentos injetáveis, é ponto fundamental, visto que dela depende toda a qualidade do medicamento a ser produzido.**

**A água destilada simplesmente, não deve ser utilizada com água estéril na preparação de injetáveis.**

**A água bacteriostática para injeção é estéril e pode conter um ou mais agentes antimicrobianos.**

**Os testes de esterilidade são realizados em produtos farmacêuticos com objetivo de verificar a ausência de microrganismos viáveis.**

**Comparação das especificações para os parâmetros físico-químicos e microbiológicos das águas PW e WFI, de acordo com a Farmacopéia Americana (USP – United States Pharmacopeia), e Farmacopéia Européia (PEur).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Água purificada ( PW )** | | **Água de injetáveis (WFI )** | |
|  | **USP** | **PEur** | **USP** | **PEur** |
| **\*Condutividade** | <1,3 µS/cm | <4,3 µS/cm | <1,3 µS/cm tempo | <1,1 µS/tempo |
| **\*Bactérias** | <100 cfu/ ml  Ou UFC | <100 cfu/ ml | <10 cfu/ 100ml | 10 cfu/ 100ml |
| **\*Endotoxinas Bacterianas**  **(Pirogênio)** |  | <0.25 IU/ml | <0.25 EU/ml | <0.25 IU/ml |
| **\*Carbono orgânico total (COT)** | <0.5 mg/l | - | <0.5 mg/l | <0.5 mg/l |
| **Nitratos** | - | <0.2ppm | - | <0.2ppm |
| **Metais pesados** | - | <0.1ppm | - | <0.1ppm |
| **Alumínio** | - | <10µgml | - | <10µgml |

* **São as mais importantes.**

**FLUXOGRAMA DA OSMOSE REVERSA:**

**MEMBRANA**

**ÁGUA DE**

**ALIMENTAÇÃO PERMEADO**

**BOMBA**

**CONCENTRADO**

**-Membrana de Osmose Reversa com poros sub-microscópicos de**

**0,00005 a 0,002 micros.**

**-Permeado: Água pura produzida e armazenada geralmente em um**

**tanque adequado.**

**-Concentrado: Água com alta concentração de íons.**

**A tecnologia de Osmose Reversa teve grandes avanços nos últimos dez anos devido à sua versatilidade, performance e fácil manuseio.**

**Com membranas de diferentes características e disposição, os equipamentos são projetados especialmente de acordo com o tipo de aplicação, levando em consideração a qualidade de água quanto ao seu aspecto físico-químico e microbiológico.**

**DESCRIÇÃO DO PROCESSO DE OBTENÇÃO DE ÁGUA PARA INJETÁVEIS:**

**Inicialmente temos a água sendo obtida de poços artesianos que é trazida com o auxílio de bombas até a estação de purificação. Ao ser trazida dos poços artesianos, passa primeiro por um filtro de areia, que faz a filtração de partículas grandes. Em seguida é adicionado hipoclorito de sódio na concentração de 0,3 a 2,0 ppm, que tem ação bactericida, e essa vai para uma caixa d’água onde permanece por um tempo para esperar que se tenha a ação do hipoclorito de sódio adicionado. Depois essa água passa por três abrandadores catiônicos bivalentes, onde ficarão retidos todos os cátions bivalentes, principalmente íons de cálcio e magnésio. Agora passa por um filtro de bolsa de 5µ, onde irá filtrar algumas impurezas, mas principalmente as resinas dos abrandadores que vão se desligando deles.**

**Essas resinas (se passassem) poderiam influenciar na ultra-filtração que é a próxima etapa que pela qual a água irá passar. Essa ultra-filtração é o que há de mais moderno em filtração de água, nela ficarão retidos colóides, bactérias, vírus e outras matérias orgânicas.**

**Depois de todas essas etapas, a concentração do hipoclorito de sódio vai diminuindo, então ele é novamente adicionado à água, mas dessa vez em uma concentração de 2,0 a 2,7 ppm e encaminhada a um tanque de água reclorada para que novamente espere até que o hipoclorito tenha sua ação bactericida garantida. Essa água, nesse momento, está a uma temperatura superior a 25 ºC e, por isso, ela é passada por um trocador de calor que irá abaixar essa temperatura para aproximadamente 18 ºC, para somente depois passá-la por um filtro de 1µ. Logo em seguida, será adicionado metabissulfito de sódio, que reagirá com o hipoclorito de sódio formando sal.**

**O cloro danifica a membrana utilizada na osmose reversa, e o sal formado é retido por essa membrana. À água é adicionado também hidróxido de cálcio para que possa reagir com CO 2 . O dióxido de carbono é a única molécula que a membrana da osmose reversa não consegue reter, e o seu excesso pode influenciar na condutividade da água.**

**O sal formado é retido pela membrana da osmose reversa. Em seguida, a água passa por uma câmara de radiação ultravioleta que tem ação bactericida e também inativa o Cl 2 que por ventura tenha conseguido passar, para que somente depois, sob pressão, essa água passe pela etapa de osmose reversa, resultando em dois subprodutos: o concentrado e o permeado.**

**O concentrado é o rejeito, que é encaminhado para que possa ser utilizado nas tubulações de combate a incêndio da indústria. O permeado é o que segue o processo.**

**Essa água é submetida novamente a uma pressão para que possa passar pela 2ª osmose reversa, outra vez, (OSMOSE REVERSA DE DUPLO PASSO) gerando dois subprodutos: o concentrado e o permeado. O concentrado dessa vez é retornado para o tanque de água reclorada para que possa passar por todo o processo novamente.**

**O permeado passa por uma câmara de radiação ultravioleta e, finalmente tem-se a água para injetáveis pronta para a produção de medicamentos. No tanque de armazenamento, a água é sempre recirculada com uma velocidade de 1 m/s para que, com isso, evite-se ao máximo a formação de biofilme na tubulação.**

**A Osmose Reversa em duplo-passo (OR-2) é reconhecida mundialmente como o melhor equipamento de sua categoria, devido à versatilidade, robustez e padrão de construção.**

**Sua configuração com duas Osmoses em séries promove uma rejeição salina inicial no primeiro passo (primeira Osmose) com um índice de 90-95%.**

**Este residual é novamente rejeitado no segundo passo com o mesmo índice, porém com um aproveitamento maior.**

**O produto resultante é uma água com condutividade extremamente baixa e pureza microbiológica elevadíssima (geralmente inferior à 5 UFC).**

**3 – VEÍCULOS NÃO AQUOSOS:**

**São numerosos os veículos não aquosos utilizados na preparação de medicamentos injetáveis.**

**Podemos citar os óleos, os ésteres, os éteres e os alcoóis.**

**Devem apresentar as seguintes propriedades:**

**♦ Ser atóxicos;**

**♦ Não ser irritantes.**

**♦ Não provocar sensibilizações;**

**♦ Ser destituídos de ação farmacológica;**

**♦ Ser indolores ao serem administrados.**

**3.1- Óleos:**

**Devemos considerar que a imiscibilidade dos óleos na água tecidular pode produzir o retardamento da ação dos fármacos veiculados, efeito que, em certos casos, pode ser desejável.**

**A esterilização dos óleos é conseguida por aquecimento na estufa a 150ºC , durante 1 a 2 horas.**

**A esterilização pelo vapor de água é ineficiente para os óleos.**

**Os óleos empregam-se como veículos para fármacos oleossolúveis como:**

**- Acetato de desoxicorticosterona;**

**- Dimercaprol;**

**- Benzoato de Estradiol;**

**- Estrona;**

**- Progesterona;**

**- Menadiona;**

**- Palmitato de Axeroftol (Vit. A), etc.**

**Ou para suspensões de fármacos óleo-insolúveis, como:**

**- Penicilina G Potássica;**

**- Iodobismutato de Quinina, etc.**

**ÓLEOS MAIS UTILIZADOS NA PREPARAÇÃO DE INJETÁVEIS:**

|  |  |
| --- | --- |
| **ÓLEOS** | **CARACTERÍSTICAS** |
| **1- AZEITE** | **- É muito utilizado devido à sua boa tolerância e inocuidade.**  **-É economicamente acessível.**  **-Emprega-se desacidificado, com grau de acidez inferior a 0,1% de ácidos livres, expresso em ácido oléico.**  **-Pode utilizar-se fluidificado, descorado, adicionado de anti-oxidante e de conservantes.** |
| **2- ÓLEO DE AMENDOIM** | **-Muito utilizado também.**  **-É mais fluido, menos corado e com muito menor acidez do que o azeite.** |
| **3- ÓLEO DE ALGODÃO** | **-Também é muito utilizado.** |
| **4- ÓLEO DE GERGELIM**  **(ou óleo de sésamo)** | **-É conhecido como óleo de sésamo.**  **-Trata-se de um óleo com características de saponificação semelhantes às do óleo de amendoim.**  **-Possui um anti-oxidante natural.** |

**3.2- ÁLCOOIS MAIS UTILIZADOS, COMO VEÍCULO, NA PREPARAÇÃO DE INJETÁVEIS:**

|  |  |
| --- | --- |
| **ÁLCOOIS** | **CARACTERÍSTICAS** |
| **1- ETANOL** | **- Usar apenas em diluições aquosas que correspondam a**  **certa margem de segurança, sem efeitos tóxicos ou de**  **precipitação de albuminas, pois não é um veículo**  **inócuo (É vasodilatador e taquicardizante).** |
| **2- ÁLCOOL BENZÍLICO** | **- É um excelente dissolvente .**  **- Tem propriedade bacteriostática.**  **- Tem pequena ação anestésica local.**  **- É solúvel em água ( 1:25).**  **- E miscível com óleos, éter e clorofórmio.**  **- É utilizado como cossolvente para soluções aquosas ou**  **oleosas em concentrações de 1 a 10%, sendo o ideal**  **é de 2%.**  **- É cossolvente para progesterona, reserpina, etc.** |
| **3- GLICERINA** | **- Em soluções a 5% não foi observado efeitos tóxicos ou**  **indesejáveis.**  **- É comum a utilização da mistura de**  **água-glicerina-etanol para conseguir sistemas de**  **constante dielétrica adequada à dissolução de**  **fármacos, como heterosídios cardiotônicos e**  **barbitúricos.**  **-Pode ser esterilizada em autoclavação ou em calor seco**  **(140ºC no máximo).** |
| **4- PROPILENOGLICOL**  **(Álcool polivalente)** | **- É o dissolvente não aquoso mais utilizado.**  **- Miscível com a água, etanol e acetona.**  **- Imiscível com os óleos.**  **- É muito estável, higroscópico e ligeiramente redutor.**  **- Possui um pequeno poder bacteriostático.**  **- É utilizado como substituto da glicerina.**  **- É usado como dissolvente para barbitúricos sódicos,**  **sulfato de quinidina, oxitetraciclina, acetilcolina,**  **sulfamidas sódicas, adrenalina, benzodiazepínicos,**  **apomorfinas, etc.**  **- Pode ser esterilizado por calor seco.** |
| **5- POLIETILENO-**  **GLICÓIS (PEG)** | **- Os PEGs líquidos à temperatura ambiente são os de nºs.**  **200, 300, 400 e 600.**  **- É solúvel em água.**  **- São pouco tóxicos.**  **- Usados para dissolver fármacos pouco solúveis em**  **água ou facilmente hidrolisáveis.**  **- Deve-se utiliza-los em soluções aquosas.**  **- Usado para dissolver reserpina, nitrofurantoína,**  **barbitúricos alcalinos, etc.** |

**3.3- ÉSTERES MAIS UTILIZADOS, COMO VEÍCULO, NA PREPARAÇÃO DE INJETÁVEIS:**

|  |  |
| --- | --- |
| **ÉSTERES** | **CARACTERÍSTICAS** |
| 1. **MIRISTATO DE ISOPROPILA** | **- Miscível com os óleos.**  **- Pouco denso.**  **- Pouco alterável por rançamento.**  **- Trata-se de um mistura de ésteres propílicos de ácidos gordos saturados, com predomínio do misristato de isopropila.**  **- É pouco tóxico.**  **- Não é irritante local.**  **- É bem tolerado pelos tecidos.** |
| 1. **PROPIONATO DE PROPILE-**   **NOGLICOL** | **-** |

**3.4- ÉTERES MAIS UTILIZADOS, COMO VEÍCULO, PARA PREPARAÇÃO DE INJETÁEIS.**

|  |  |
| --- | --- |
| **ÉTERES** | **CARCTERÍSTICAS** |
| **1-DIETILENO-GLICOL-**  **DIMETILÉTER** | **Utilizado com dissolvente para Cloranfenicol** |
| **2-TRIETILENOGLICOL** | **-** |

**4-TÉCNICA DA DESACIDIFICAÇÃO DOS ÓLEOS:**

**1ª ETAPA:ACIDEZ E CÁLCULO PARA NEUTRALIZAÇÃO:**

**-Determinar a acidez do óleo.**

**-Multiplicar esse valor por 10,44 para se obter a quantidade de**

**carbonato de sódio necessária para a sua neutralização.**

**2ª ETAPA: SAPONIFICAÇÃO:**

**-Pesar uma vez e meia essa quantidade de carbonato de sódio, pulverizar e dissolver em cerca do seu peso de água aquecida a 40ºC, vertendo esta solução, gota a gota, sobre 1 kg de óleo aquecido a mesma temperatura, agitando energicamente toda mistura.**

**-Deixar em repouso por 24 horas.**

**3ª ETAPA: FLOCULAÇÃO:**

**-Juntar 5% de sulfato de sódio anidro e 2,5% de cloreto de sódio.**

**4ª ETAPA: DECANTAÇÃO:**

**- Agitar a mistura anterior e deixar em repouso por 12 horas.**

**5ª ETAPA: FILTRAÇÃO:**

**- Filtrar o produto obtido.**

**- Esse produto não deve conter mais do que 0,10 g% de**

**ácidos livres, expressos em ácido oléico.**

**5- ALTERAÇÕES DOS ÓLEOS:**

**Os óleos são facilmente oxidáveis e hidrolisáveis, provocando ranço.**

**5.1- HIDRÓLISES:**

**A hidrólise é responsável pelo aparecimento de ácidos livres em quantidades apreciáveis e deve-se a atividade, em presença da água, das lípases existentes nas sementes de onde os óleos são extraídos ou provenientes de microrganismos que os contaminam.**

**Processos modernos de refinação dos óleos destroem as lípases responsáveis por esta alteração.**

**5.2- OXIDAÇÃO:**

**A oxidação constitui a principal causa da deterioração dos óleos, distinguindo-se dois tipos desta alteração, denominada de RANÇO CETÔNICO E RANÇO POR AUTO-OXIDAÇÃO.**

**5.2.1-RANÇO CETÔNICO:**

**As gorduras contendo mais de 0,3% de água, oferecem boas condições para o desenvolvimento de certos microrganismos.**

**Por isso a conservação das gorduras em atmosfera úmida torna possível o desenvolvimento microbiano à sua superfície, com conseqüente ataque aos ácidos gordos com menos de 14 átomos de carbono, havendo formação de METILCETONAS.**

**A metilcetona tem um cheiro muito forte e desagradável.**

**5.2.2-RANÇO POR AUTO-OXIDAÇÃO:**

**É sem dúvida, o principal responsável pela alteração dos óleos e gorduras contendo glicerídeo insaturados e resulta da decomposição deste pela ação conjugada do ar, da luz e do calor.**

**Origina a formação de compostos odoríferos e voláteis tais como:**

**- Aldeídos (característico do ranço) ;**

**- Cetonas;**

**- Lactonas;**

**- Hidroxi-ácidos e**

**- Ácidos gordos de baixo PM**

**O grau de insaturação e a existência de duplas ligações**

**conjugadas favorecem a auto-oxidação.**

**Fatores que favorecem a auto-oxidação:**

**-Íons Metálicos: Fe2+ , Cu2+ , Pb2+ , etc.**

**- Luz Ultravioleta: Tanto os íons metálicos como a luz ultravioleta, catalisam a decomposição dos peróxidos.**

**6- ANTI-OXIDANTES E REDUTORES MAIS UTILIZADOS:**

**- BISSULFITOS**

**- SULFITOS**

**- TIOSULFATOS**

**- METABISSULFITOS**

**- FORMALDEÍDO-SULFOXILATO**

**- BUTIL-HIDROXIANISOL**

**- GALHATO DE PROPILO**

**- ALFA-TOCOFEROL**

**- ÁCIDO NOR-DI-HIDROGUAIARÉTICO**

**7- CATALISADORES NEGATIVOS:**

**- TIOURÉIA**

**- ETILENODIAMINOTETRACETATO DE SÓDIO**

**- MONOTIOSSORBITOL**

**- DIMERCAPROL**

**- ÁCIDO TARTÁRICO**

**- ÁCIDO CÍTRICO.**

**8- CONSERVANTES:**

**a- PARA SOLUÇÕES AQUOSAS:**

**- FENOL**

**- CLOROCRESOL**

**- p-CLORO-m-CRESOL**

**- ÁLCOOL BENZÍLICO**

**- CLOROBUTANOL**

**- METILPARABENO**

**b- PARA SOLUÇÕES OLEOSAS:**

**- FENOL**

**- CRESÓIS**

**- ÁLCOOL BENZÍLICO**

**- HEXILRESORCINOL**

**- PROPILPARABENO**

**ISOTONICIDADE:**

**Quando se injeta no organismo um líquido aquoso há, normalmente, uma troca osmótica de água entre as células e esse líquido.**

**Dependendo da solução injetada, poderemos ter os seguintes casos:**

**A-Se a solução injetável for hipotônica:**

**Se a solução injetada apresentar uma concentração osmótica inferior à celular, isto é, hipotônica, haverá entrada de líquido nas células, inchando estas e podendo sofrer ruptura.**

**Hipotonicidade:**

**Entrada de líquido Turgência**

**Plasmoptise ou Hemólise (Rupturada célula)**

**B- Se a solução for hiper\õnica;**

**Hipertonicidade:**

**Plasmólise (A célula diminui de volume). Perda de líquido**

**C-Se a solução for istônica|:**

**Isotonicidade:**

**A célula não sofre alteração. Mesma concentração**

**No caso da aplicação de líquidos hipotônicos, a distensão da célula por aumento de volume em líquido, leva à produção de fenômenos de irritação e dor que se manifestam ao ponto da injeção.**

**No caso das hemácias, causa o choque anafilático.**

**Quando a solução injetável é hipertônica, haverá, igualmente, aparecimento de irritação dolorosa, podendo chegar a produzir-se edema e necrose local.**

**De uma maneira geral, o organismo procura compensar as variações da pressão osmótica através do trabalho renal.**

**Os rins diminuem a pressão osmótica, aumentando a concentração da urina, ou elevam-na, elaborando urina mais diluída.**

**Para se ter uma idéia da importância destes sistemas é bom lembrar que, num homem médio, o volume de plasma é da ordem de 3 litros, o líquido intersticial é de 9 litros e o volume do líquido intracelular é de 30 litros.**

**A necessidade de isotonizar as soluções injetáveis aquosas, depende de:**

**- Da via de administração;**

**- Do volume de líquido injetado;**

**- Da lentidão ou rapidez de aplicação, etc.**

**Soluções hipertônicas podem ser utilizadas desde que se leve em conta o local de aplicação e a lentidão ou rapidez da aplicação.**

**Ex. 1- Solução endovenosa hipertônica:**

* 1. **Solução de Glicose a 70% :**

**Deve ser aplicada na veia sub-clávica, por ser de grande calibre e de alta circulação, mas deve ser aplicada lentamente.**

* 1. **Solução de Vitamina C a 500 mg/5 ml :**

**Pode ser aplicada nas veias comuns, mas deve ser aplicada lentamente.**

1. **Solução intramuscular hipertônica:**
   * 1. **As injeções de penicilinas:**

**Podem ser aplicadas no músculo, mas devemos ter o cuidado de usar agulhas mais profundas, nas regiões mais musculosas e aplicar massagens e compressas quentes.**

1. **Soluções intra-raquídicas:**

**Estas soluções devem ser obrigatoriamente isotônicas, dado o pequeno volume do líquido céfaloraquidiano e a lentidão de sua circulação.**

**A isotonia , se bem que desejável, não é essencial para a via subcutânea, pois que as soluções são injetadas no tecido adiposo.**

**Conceitos fundamentais:**

**- ISOTONIA: (Isotônico)**

**É uma propriedade biológica que depende de não haver alteração celular, mantendo-se o tono inicial da célula.**

**-ISOSMIA: (Isosmótico)**

**É quando a pressão osmótica da solução é a mesma da célula.**

**-PRESSÃO OSMÓTICA:**

**É a pressão igual à pressão mecânica que se deve exercer sobre uma solução, para impedir a passagem do solvente puro para a solução, através de uma membrana semi-permeável.**

**O conceito de identidade entre isotônico e isosmótico não é válido para todas as substâncias.**

**Acontece que, em muitos casos, a isosmia não corresponde a isotonia, isto é, que apesar de se terem conseguido soluções isosmóticas de determinados compostos elas se comportam na prática como se o não fosse.**

**Essas soluções não são isotônicas, pois causam alterações celulares.**

**Preparação de solução isotônicas com o soro sanguíneo:**

1. **Com substâncias não ionizáveis:**

**m = 0,281 x PM g/l**

**Exemplo: Glicose:**

**m = 0,281 x 180 = 50 g/l = 5 g%**

**2- Com substâncias ionizáveis:**

**0,281**

**m = -------------- x PM g/l**

**i**

**Exemplo: Cloreto de Sódio:**

**0,281**

**m = \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ x 58,45 = 9 g/l = 0,9 g%**

**1,874**

**Quando temos mais de uma substância temos que calcular a concentração molar de cada substância na formulação para encontrarmos a concentração da solução.**

**Este cálculo é feito pela seguinte equação:**

**(Para cada substância na formulação)**

**m**

**Cm = \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ x i g/l**

**PM**

**Feito o cálculo da concentração molar de cada substância na formulação, agora é só fazer o somatório dessas concentrações e comparar com a concentração molar do sangue, que é de 0,281 g/l.**

**Se o somatório for igual a 0,281 a solução está isotônica.**

**Se for maior que 0,281 a solução é hipertônica.**

**Se o somatório for menor que 0,281, a solução está hipotônica e somos obrigados a isotonizar.**

**O cálculo matemático para se saber a quantidade necessária de uma substância a ser acrescentada para isotonizar a solução é dado pela seguinte equação.**

**0,281 – Σ Cm**

**m = \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ PM g/l**

**i**

**Onde o “i” e o “ PM” são da substância utilizada para isotonizar.**

**Existem outros processos matemáticos para isotonizar uma solução.**

**Vide aula prática.**

1. **MEDICAMENTOS INJETÁVEIS DEFINITIVOS:**

**Podem ser classificados em soluções verdadeiras, soluções coloidais, suspensões e emulsões.**

**Em todos os casos, a preparação deve ser esterilizada ou empregar-se-ão compostos estéreis, que se manipularão em ambiente asséptico.**

* 1. **Soluções verdadeiras:**

**Na preparação de soluções verdadeiras deve atender-se às propriedades gerais dos fármacos a dissolver, considerando-se os seus coeficientes de solubilidade, existência de estados polimórficos, alterações por oxidação, por hidrólise, etc.**

**Substâncias facilmente oxidáveis procuram-se evitar a oxidação adicionando-lhes compostos redutores ou anti-oxidantes e catalisadores negativos .**

**Redutores mais utilizados: ( Na concentração de 0,05 a 0,5%).**

* **Bissulfito de sódio.**
* **Metabissulfito de sódio.**
* **Tiosulfato de sódio.**

**Anti-oxidantes mais utilizados:**

**-Para óleos:**

**-Butil-hidroxianisol.**

**-Ésteres do ácido gálico.**

**-Tocoferóis.**

**-Ácido nor-di-hidroguaiarético ( NDGA)**

**-Para soluções aquosas:**

**-Ácido nor-di-hidroguaiarético (NDGA) em soluções**

**aquosas com propilenoglicol.**

* **Catalisadores negativos ou agentes seqüestrantes:**

**-Ácido etilenodiaminotetracético sódico (EDTA)**

**-Ácido tartárico.**

**-Tiouréia.**

**-Dimercaprol.**

**-Monotioglicerol.**

**-Monotiosorbitol.**

**Obs. A fim de evitar a oxidação é, ainda, hábito proceder-se ao enchimento das ampolas em atmosfera de gás inerte como o anidrido carbônico(CO2) ou o azoto.**

**A hidrólise é outra das causas de alteração das soluções aquosas, que devemos evitar.**

**A novocaína, a penicilina, a acetilcolina, o cloranfenicol, a atropina, a cocaína, etc., são facilmente hidrolisáveis.**

**De certo modo , a hidrólise é mais facilmente realizada a determinados valores de pH.**

**Normalmente se utiliza determinados agentes de tamponamento que apenas corrige o pH para o valor que mais convenha para evitar a hidrólise.**

**Entre os agentes de tamponamento mais utilizados podemos citar:**

**-Fosfato monossódico com dissódico.**

**-Fosfato trissódico.**

**-Uréia.**

**-Borato de sódio.**

**-Citrato de sódio, etc.**

**Outras vezes, procura-se evitar a hidrólise por junção de veículos como a glicerina, o álcool, o sorbitol, o propilenoglicol, e outros.**

**As vezes é necessário adicionar um conservante principalmente em injetáveis a ser administrado em doses fracionadas.**

**Conservantes mais utilizados:**

**-Para soluções aquosas:**

**-Fenol a 0,5%**

**-Cresóis a 0,2 a 0,4%**

**-Álcool benzílico de 1 a 2 %**

**-Timerosal de 0,002 a 0,01%.**

**-Metilparabeno a 0,1 %**

**-Para soluções oleosas:**

**-Fenol a 0,5 %**

**-Cresol a 0,3%**

**-Álcool benzílico a 2%**

**-Propilparabeno de 0,03 a 0,1%**

**-Hexilresorcinol a 0,5%**

**PIROGÊNIO NAS PREPARAÇÕES INJETÁVEIS:**

**Chama-se pirogênios as substâncias hipertermizantes, querem sejam bactérias mortas, intactas ou desintegradas, patogênicas ou não, ou mais geralmente produtos do metabolismo bacteriano, como as proteínas desnaturadas, endotoxinas ou exotoxinas.**

**Reações pirogênicas:**

**Quando se injeta no homem, por via endovenosa, um volume elevado de uma solução que contenha pirogênios há, normalmente, numerosos sintomas, dos quais podemos citar:**

**-Dores na região lombar e articulações.**

**-Sensação de frio-Calafrios..**

**-Nauseas, Cefaléia.**

**-Elevação de temperatura ( 39 a 40ºC).**

**Propriedades dos pirogênios:**

**Os pirogênios são hidrossolúveis, não voláteis, mas arrastáveis pelo vapor de água.**

**Suas dimensões podem variar entre 500 mµ e 1 µ .**

**São relativamente termoestáveis, mas podem ser destruídos pelo calor a uma temperatura de 200ºC por 1 hora ou a 250ºC por meia hora.**

**São hidrolisáveis em meio ácido ou alcalino.**

**A hidrólise fortemente alcalina principia a frio, permitindo a utilização de soluções de fosfato trissódico como processo de lavagem de material para eliminação de pirogênio, como por exemplo, tubos de borracha, rolhas, seringas e outros materiais.**

**Os pirogênios são suscetíveis de serem fixados por adsorção em muitas substâncias, como por exemplo, o carvão ativado , a terra de infusórios, a argila, etc.**

**Usam-se também colunas de resinas trocadoras de íões.**

**Os pirogênios também são destruídos por certos agentes oxidantes, como o permanganato de potássio, mistura sulfocrômica, água oxigenada, etc.**

**Origem dos pirogênios nos líquidos injetáveis:**

**Os pirogênios podem provir de quatro fontes distintas, como:**

**-Matéria prima.**

**-Veículo.**

**-Material utilizado na preparação.**

**-Material de embalagem.**

**-Podem formar-se durante a preparação, especialmente se ela for demorada.**

**-Materiais utilizados para aplicação da injeção. (Seringas,**

**agulhas, etc.**

**Drogas obtidas por processos biológicos , que envolvam fermentação, estão sujeitas à presença de pirogênio.**

**Como exemplo, podemos citar:**

**-Glicose, gluconatos, citratos, lactatos, antibióticos, opoterápicos (hormônios corticotrópicos, heparina, etc,) , hidrolisados protéicos, dextran, etc.**

**A água é talvez o principal responsável pelos acidentes de pirogenia.**

**-Água para injetáveis deve ser purificada cuidadosamente, e na destilação não deve verificar-se arrastamento de partículas de água líquida pelo vapor.**

**-A operação não deve ser demorada.**

**-A água deve ser utilizada o mais rapidamente possível.**

**-Não deverá decorrer entre a destilação e a utilização um período de tempo superior a 4 horas.**

**-A água destilada poderá ser armazenada a uma temperatura de 80ºC.**

**SOLUÇÕES COLOIDAIS INJETÁVEIS:**

**São dispersões cuja fase interna (sólida ou líquida) está dividida em partículas com diâmetros compreendidos entre 0,001 e 0,1 µ .**

**A preparação de soluções coloidais é muito delicada, pois podem flocular facilmente, inativando-se.**

**Os eletrólitos fortes , como o Cloreto de Sódio, usado como isotonizante, podem causar a floculação.**

**Compostos que desempenham funções protetoras da estabilidade do colóide:**

**-Gelatina.**

**-Albuminas.**

**-Caseína.**

**-PEG**

**A esterilização das soluções coloidais não deve ser efetuada pelo calor, que origina a floculação do colóide , devendo ser obtidas por técnicas assépticas.**

**Algumas soluções coloidais são susceptíveis de filtração, mas a maioria não suporta essa operação.**

**Os conservantes indicados para as soluções podem ser igualmente usados nas preparações de soluções coloidais.**

**SUSPENSÕES INJETÁVEIS:**

**As soluções coloidais podem ser consideradas como suspensões muito finas, mas consideram-se suspensões, propriamente ditas, os preparados com partículas sólidas de diâmetro médio superior a 0,1 µ .**

**Finalidades:**

**-Quando necessitamos administrar um composto insolúvel nos**

**veículos de uso injetável.**

**-Quando se pretende evitar uma alteração que ocorra em solução , mas que se minimize sempre que o fármaco esteja suspenso.**

**-Quando desejamos proporcionar uma absorção mais lenta , como acontece com a penicilina-procaína ou com a penicilina-benzatínica,etc.**

**As suspensões podem ser aquosas ou oleosas.**

**A estabilidade das suspensões injetáveis são regidas pela lei de STOKES.**

**As suspensões aquosas contêm, geralmente, um colóide hidrófilo (Como a metilcelulose, a carboximetilcelulose sódica, a polivinilpirrolidona, a gelatina, etc.) que tornam a fase dispersante mais viscosa.**

**Além do colóide hidrófilo usa-se um agente tensioativo como os polissorbatos 80, esteres dos carbowaxes, cloreto de benzalcônio, cloreto de cetilpiridínio, etc.**

**Regra geral, um pó deve apresentar os seguintes diâmetros médios de grânulo, para que a suspensão ofereça , posteriormente, garantias de estabilidade:**

* **50% das partículas com 5 a 10 µ.**
* **30% das partículas com 20 a 30 µ.**
* **20% das partículas com 40 a 60 µ.**

**O pó que se suspende, deverá estar estéril ( o que se consegue por óxido de etileno).**

**A dispersão do pó no veículo deve ser conduzida em ambiente asséptico e o veículo estará , também , perfeitamente esterilizado.**

**A esterilização das suspensões não pode, normalmente, ser feita pelo calor, o que altera a reologia do sistema (aglutinam e precipitam).**

**Estes fatos levam a que a maioria das suspensões seja de preparação asséptica e, na generalidade, extemporânea.**

**EMULSÕES INJETÁVEIS:**

**Tem-se procurado aumentar a atividade terapêutica de muitas substâncias insolúveis emulsionando-as em água.**

**Havendo partículas medicamentosas líquidas dispersas numa fase aquosa, consegue-se aumentar a absorção e, assim, incrementar a atividade.**

**A técnica de preparação utiliza-se como agentes emulsivos, compostos aniônicos, como alguns alcoóis gordos sulfonados, catiônicos, como o cloreto de benzalcônio e não iônicos, como os Tweens, Spans, etc.**

**A preparação requer aparelhagem e cuidados idênticos as descritas para suspensões.**

**Utilizam-se também emulsões lipídicas para administração endovenosa, com funções nutrientes em indivíduos em estado de choque agudo crônico (traumatismo cirúrgico, queimaduras, intoxicações e infecções graves).**

**Podem ser administradas a doentes cuja via digestiva se encontre provisoriamente impedida de realizar as funções de absorção.**

ESTERILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS

**Introdução:**

**De uma forma geral, entendemos por esterilização o conjunto de operações destinadas a eliminar ou matar todas as formas de seres vivos contidos num objeto ou substâncias.**

**O conceito de “esterilização absoluta” está sendo substituído pelo conceito da grande probabilidade de esterilização , onde já não falamos em uma porcentagem pré-estabelecida da população inicial destes seres vivos e outra de seres mortos.**

**A esterilização é o processo validado usado para prover um produto livre de todas as formas de microrganismos viáveis. Como o nível de esterilidade absoluta não pode ser garantido graças a uma série de variáveis, deve-se trabalhar de forma a considerar que esterilidade é um conceito probabilístico. Com isso em mente, considera-se um produto estéril quando, depois de submetido a um processo de esterilização, a probabilidade de sobrevivência de microorganismos viáveis esteja na ordem de 10 -6, .**

**Este nível de esterilidade recebe a denominação de Sterelity Assurance Level –SAL, termo utilizado para descrever a probabilidade de um processo de esterilização (ANSEL, 2000).**

**Os Parâmetros Físicos que devem ser considerados durante uma esterilização são:**

**-Pressão da câmara;**

**-Temperatura da solução;**

**-Tempo de exposição necessário.**

**Para uma esterilização, um dos métodos mais aplicados e mais conhecidos em sua ação é a aplicação do calor.**

**O calor é uma forma de energia capaz de transferir-se de um sistema para outro, desde que haja uma diferença de temperatura entre eles.**

**Existem três mecanismos de transferência de calor , a saber:**

1. **Condução:**

**Realiza-se sem a transferência de matéria.**

**Ex. Corpos sólidos.**

**Em sua essência , trata-se de uma transferência de energia cinética de uma molécula para outra vizinha.**

1. **Convecção:**

**Realiza-se pela transferência de matéria . . . . . . . Água fervendo**

**Ex. Líquidos**

**Produz movimentos de massas de matéria cujo conteúdo energético difere entre si.**

1. **Radiação:**

**Efetua-se em forma de ondas eletromagnéticas.**

**(na gama infravermelha do espectro).**

**É uma transmissão de energia radiante e , portanto, regem-se pelas leis de transmissão da energia , tais como a reflexão , entre outras.**

1. **MECANISMO DA DESTRUIÇÃO DOS GERMES PELO CALOR:**

**Os microrganismos são constituídos por protoplasma , uma mistura heterogênea de várias substâncias em solução verdadeira ou no estado coloidal.**

**Entre os componentes fundamentais do protoplasma encontram-se substâncias de natureza protéica , as quais fazem parte integrante das enzimas que comandam todas as funções vitais das células.**

**A destruição dos microrganismos pode ser :**

1. **Por calor seco:**

**A destruição dos microrganismos se dá por oxidação.**

1. **Por calor úmido:**

**Destroem os microrganismos causando desnaturação por coagulação das proteínas (perda da função que a torna inativa) que constituem as células microbianas.**

**A destruição dos microrganismos pelo calor é função de dois fatores que atuam intimamente ligados:**

* **Temperatura e tempo de aquecimento.**

**A sensibilidade dos diferentes microrganismos ao calor não é a mesma, variando, além disso, para uma mesma espécie, com diversos fatores, como:**

**-O seu grau de hidratação.**

**-Idade da cultura.**

**-pH (pode causar desnaturação das proteínas)**

**-Composição do meio, etc.**

**Os germes presentes num produto a esterilizar pertencem, geralmente, aos grupos das bactérias e fungos, incluindo as leveduras.**

**Contudo, alguns microrganismos, sobretudo bactérias, além de se apresentarem sob a forma vegetativa , isto é, sob a forma predominante quando o meio lhes é favorável e lhes permite uma rápida multiplicação, originam , em certas circunstâncias, esporos ou formas de resistência.**

**As formas esporuladas são mais resistentes à ação do calor do que as respectivas formas vegetativas, e reagem diferentemente ao calor, conforme se encontrem hidratadas ou desidratadas.**

**- As formas vegetativas são destruídas em meio aquoso por aquecimento a 60º C/1hora**

**- Os esporos são destruídos , em condições idênticas, quando aquecidos a 100/120ºC/1hora**

**Em meio anidro, porém, todos os microrganismos adquirem uma acentuada resistência ao calor e, por isso, uma esterilização por calor seco deve ser feita a 180ºC, pois só a esta temperatura podemos ter certeza da destruição dos esporos, cuja presença é sempre de considerar.**

**Em razão da diferente termosensibilidade dos diversos germes, um determinado processo de esterilização apenas oferece segurança quando, aplicado sempre nas mesmas condições ao mesmo tipo de material, inicialmente infectado com os mesmos microrganismos, presentes na mesma concentração.**

**Daí o motivo que se impõe o controle da esterilidade das preparações farmacêuticas sujeitas a uma técnica de esterilização e sua validação.**

**3- MÉTODOS DE ESTERILIZAÇÃO:**

**Podem classificar-se em:**

**3.1- Métodos físicos:**

1. **Calor:**

**Calor seco.**

**Calor úmido.**

1. **Radiações:**

**Radiações ionizantes (raios catódicos e raios gama).**

**Radiações não-ionizantes (Ultra violeta).**

1. **Filtração:**

**3.2- Métodos químicos:**

1. **Formol.**
2. **Gases (Óxido de etileno).**

**4-Esterilização pelo calor:**

**O calor é o agente esterilizante mais usado, pois constitui o processo mais simples, econômico e seguro de que se dispõe para destruição de germes.**

**4.1- Esterilização pelo calor seco:**

**A esterilização em estufa de ar quente constitui o método mais importante da esterilização pelo calor seco, utilizando-se , em regra, estufas aquecidas eletricamente e munidas de termostatos, sendo recomendável que possuam , também, um dispositivo que assegure a circulação do ar no seu interior, o que torna o aquecimento mais rápido e uniforme.**

**A circulação nas estufas de convecção natural depende das correntes produzidas pela subida do ar quente e descida do ar frio.**

**Deste modo, quaisquer obstáculos que surjam no caminho dessas correntes dificultam a circulação do ar, daí resultando, por vezes, diferenças acentuadas de temperatura em diversos pontos dessas estufas.**

**Este tipo de estufa só deve ser utilizada naqueles casos em que a esterilização exija um tempo de aquecimento prolongado, pois em tais circunstâncias a deficiência atrás apontada acha-se minimizada.**

**Nas estufas de convecção forçada este fenômeno não ocorre, pois o ar quente é obrigado a circular à volta dos objetos nelas colocados , verificando-se que as diferenças de temperatura em vários pontos das prateleiras podem limitar-se a mais ou menos 1º C . enquanto nas de convecção normal tais diferenças chegam a atingir 20º C.**

**A esterilização pelo calor seco tem suas indicações específicas e em certos casos oferece vantagens sobre a esterilização pelo calor úmido.**

**O calor úmido , apesar de ser considerado o método mais eficaz para destruição de microrganismos, nem sempre pode ser utilizado eficazmente.**

**Produtos como a vaselina, óleos, gorduras sólidas ou líquidas e pós, cuja percentagem de água é muito pequena e não se deixam penetrar pela umidade do vapor, os organismos resistentes que neles existam nunca ficam sujeitos a uma temperatura letal, tornando-se impossível esterilizá-los na autoclave.**

**Portanto, é necessário utilizar, pelo menos, a temperatura de 160/180º C nos métodos de esterilização pelo calor seco, pois, mesmo que os germes estejam parcialmente hidratados, a sua exposição ao ar seco desidrata-os por completo antes que seja atingida a temperatura necessária à sua morte por coagulação.**

**O calor seco sob a forma de ar quente penetra lentamente no material, a esterilização exige um aquecimento prolongado e, por isso, este agente esterilizante só deve ser utilizado quando em contato direto do material com o vapor sob pressão é injustificável ou indesejável.**

**Esterilização de material de vidro pelo calor seco:**

**O material deve estar limpo e seco, rolhando-se com algodão cardado os balões, frascos e tubos, envolvendo em papel pardo todos os utensílios que não permitem a aplicação de uma rolha de algodão.**

**Nunca se deve colocar na estufa uma carga excessiva de material, sendo necessário que este fique disposto de modo a permitir a livre circulação do ar aquecido por entre todas as peças a esterilizar.**

**Carregada a estufa, liga-se o aquecimento, iniciando-se a contagem do tempo de esterilização apenas a partir do momento em que o termômetro da estufa acuse a temperatura de esterilização ( 180/200/220 º C), a qual deverá ser mantida durante o tempo necessário planejado ( 1 hora/ 2 horas, etc.).**

**A esterilização só pode ser conseguida pela conjugação apropriada dos fatores tempo de exposição e temperatura utilizada, os quais são os elementos que condicionam o sucesso da operação, quer se empregue o calor seco, quer o calor úmido.**

**Esterilização de pós por calor seco:**

Qualquer que seja o tipo de recipiente em que os pós estejam acondicionados, verifica-se que a transferência de calor através das respectivas paredes se processa tão lentamente que se torna necessário prolongar o aquecimento durante um tempo anormalmente longo.

**Esterilização de Gorduras e de óleos por calor seco :**

**As gorduras querem sejam sólidas ou líquidas, são esterilizadas exclusivamente por calor seco, visto que só a temperatura atingida neste processo é capaz de garantir a destruição dos germes que as poluam, dado o seu caráter anidro.**

**O rítmo de aquecimento das gorduras é ainda mais lento do que no caso dos pós.**

**A esterilização das gorduras normalmente é feita a uma temperatura de 160ºC durante 2 horas.**

**A esterilização dos óleos é feita a 170ºC durante 1 hora ou a 160ºC durante 2 horas.**

**4.2- Esterilização por calor úmido:**

**A esterilização pelo calor úmido é mais eficaz do que o calor seco.**

**As preparações aquosas só podem esterilizar-se por aquecimento dos recipientes em água ou em vapor de água, quando se consegue equilibrar e amortecer o aumento da pressão interna, para evitar ruptura desses recipientes.**

**A esterilização das preparações aquosas é habitualmente conduzida por aquecimento a 98/100ºC . Este processo consiste no aquecimento, por imersão em banho de água fervente, ou em autoclave, a vapor fluente ( 100ºC), ou por autoclavação a 110-120ºC., por aumento da pressão interna do autoclave.**

**Para que a esterilização seja eficaz e haja correspondência entre a pressão lida no manômetro e a temperatura, é necessário que a quantidade de ar existente dentro da autoclave seja inferior a 10%.**

**RELAÇÃO ENTRE A TEMPERATURA DO VAPOR**

**E A DURAÇÃO DO AQUECIMENTO:**

|  |  |
| --- | --- |
| **TEMPERATURA DO VAPOR ºC:** | **DURAÇÃO DA ESTERILIZAÇÃO:** |
| **100** | **MAIS DE 20 HORAS** |
| **108** | **7 HORAS** |
| **110** | **2 HORAS** |
| **113** | **30 minutos** |
| **115** | **15 minutos** |
| **120** | **6 minutos** |
| **125** | **4 minutos** |
| **130** | **1 minuto** |
| **135** | **30 segundos** |

**Obs.:**

**A temperatura de uma autoclave deve subir 1ºC por minuto, depois da saída do vapor fluente, até a temperatura de esterilização requerida.**

**A descida de temperatura, no final da operação deve fazer-se à razão de 0,5ºC por minuto.**

##### RELAÇÃO ENTRE TEMPOS DE ESTERILIZAÇÃO A 120ºC

**E PORCENTAGEM DE AR NUMA AUTOCLAVE:**

|  |  |
| --- | --- |
| **PORCENTAGEM DE AR**  **NA AUTOCLAVE:** | **TEMPO DE ESTERILIZAÇÃO**  **EM MINUTOS:** |
| **75%** | **42** |
| **50%** | **36** |
| **35%** | **23** |
| **15%** | **9** |
| **10%** | **5** |
| **0%** | **5** |

**Para grandes produções deve-se evitar o processo clássico de esterilização em autoclave. Nesse caso, devemos utilizar o processo de esterilização contínua, que consiste na “ação de efetuar”, em regime permanente, a introdução de objetos semelhantes num sistema esterilizador, e aí, os deixar durante determinado tempo, seguindo-se, o mais rapidamente possível, a sua retirada para as condições ambientes.**

**5-ESTERILIZAÇÃO POR FILTRAÇÃO:**

**É um dos processos mais utilizados, sempre que os compostos em causa sejam destruídos pelo calor.**

**Limitações do processo:**

**-Presença de fissuras nas superfícies filtrantes.**

**-Existência de bactérias extremamente móveis.**

**-Presença de tensioativos nas soluções.**

**-Natureza coloidal do líquido a esterilizar.**

**Material utilizado:**

1. **Velas : São de porcelana ou de terra de infusório.**

**-De porcelana recomenda-se a**

**L5 (2µ), L7 (1µ), L11 (0,8 µ).**

**-De terra de infusório:**

**W (3,5 µ), e WW (1 µ).**

**b)Filtros discóides: São essencialmente de 3 tipos: Amianto com celulose (Seitz) (EKS= 0,6 µ , EKS I= 1,2 µ**

**EKS II= 0,4 A 0,8 µ.**

**-Vidro poroso (Schott) G5= 1 µ**

**-Millipore ( Ha= 0,45 µ).**

**A filtração é usada para remover microrganismos e material particulado de líquido e também de gases. Este método difere dos demais pelas características de remover fisicamente os microrganismos ao invés de inativá-los.**

**Tem como objetivo de assegurar que a solução esteja límpida, transparente e livre de partículas estranhas e contaminantes. O sistema de filtração é composto por pré-filtro (cartucho filtrante clarificante 0,5µ de 30”) que retém partículas maiores e filtro final (cartucho filtrante esterilizante 0,2µ de 30”), onde retêm partículas menores, o pré-filtro é utilizado para aumentar o tempo de uso do filtro esterilizante, tendo um custo menor para a empresa.**

**A filtração é realizada através de filtros de vidro poroso e membranas orgânicas. A membrana é depositada sobre a fibra que forma o suporte rígido e poroso.**

**Atualmente temos nas indústrias a utilização de filtros Millipore, Pall e Cuno fabricados com polietersulfona, os quais devem estar esterilizados por calor úmido (autoclave).**

**Atualmente, os filtros tipo cartucho são muito usados na preparação de produtos farmacêuticos porque, além de seu baixo custo e sua fácil operação, apresenta uma elevada área filtrante em uma pequena unidade. De forma simplificada, consistem em um cartucho cilíndrico contendo grandes quantidades de material pregueado, que é encaixado em um suporte cilíndrico metálico, e o produto é bombeado sob pressão, em uma das extremidades do cilindro que envolve o cartucho filtrante. O filtrado é forçado a passar por ele, desde a sua periferia para o núcleo interno oco, onde sai pela outra extremidade do suporte cilíndrico.**

**Para avaliar a integridade dos filtros antes e depois do uso, especialmente se estiver sendo usado para eliminar microrganismos. Este teste de integridade é em geral realizado como teste do ponto de bolha, idealizado para detectar o maior poro ou abertura através da membrana. É realizado com o aumento gradual da pressão acima de um filtro molhado com água, a pressão em que as bolhas começam aparecer é justamente o ponto de bolha, esta pressão é característica para cada tamanho de poro de um filtro.**

**Se o ponto de bolha for menor que a taxa de pressão prevista, o filtro está defeituoso, e deve ser substituído.**

**Após serem filtrados, os produtos parenterais devem ser acondionados em recipientes adequados, garantindo assim, dentre outras coisas, que elas estejam apirogênicas e estéreis. (PRISTA, 1998).**

**6- ESTERILIZAÇÃO POR RADIAÇÃO IONIZANTE:**

1. **Introdução:**

**As radiações empregadas para esterilizar injetáveis são os raios catódicos e os raios gama (radiações inonizantes, enquanto que as radiações ultravioletas se utilizam para tornar assépticos os ambientes (radiações não-ionizantes).**

**As radiações ionizantes são as mais recomendáveis.**

**A esterilização por radiação ionizante é uma técnica altamente eficiente, econômica e segura que tem tido um rápido crescimento na indústria médica nos últimos 15 anos. Prevê-se que no ano 2000 mais de 50% de produção de itens médicos descartáveis serão esterilizados por esse processo.**

**Duas fontes de radiação podem ser utilizadas neste processo: raios gama de uma fonte de 60Co ou feixes de elétrons de aceleradores de alta energia.   
A radiação ionizante destrói os microorganismos presentes em produtos médicos quebrando suas cadeias moleculares e induzindo reações dos fragmentos com o oxigênio atmosférico ou compostos oxigenados, ou seja, mata os microorganismos e previne sua reprodução.**

**Atualmente existem três processos de esterilização industrial: por vapor (autoclave), óxido de etileno (EtO) e radiação ionizante. O vapor, a forma mais antiga de esterilização, é limitado a materiais resistentes devido à alta temperatura exigida no processo. A necessidade de uma esterilização "a frio" abriu as portas ao uso do EtO e à radiação ionizante.**

**A necessidade de uma esterilização industrial “ a frio “ abriu as portas ao uso do EtO e à radiação ionizante.**

**A esterilização com EtO dominou o segmento do mercado de esterilização de produtos médicos descartáveis por muito tempo. Entretanto, sua natureza tóxica e a emissão de poluentes ao meio ambiente fez com que a Occupational Safety and Health Association (OSHA) a declarasse uma técnica agressiva adotando uma política rígida em sua aplicação.**

**Atualmente, diversas empresas mundiais estão substituindo este processo de esterilização por radioesterilização.**

**A elevada competitividade da radioesterilização decorre das seguintes características do processo:**

**Vantagens:**

**a- Os produtos são esterilizados já na embalagem final;**

**b- A penetração da radiação assegura esterilização de todo o volume do produto, seja na forma de sólido, líquido ou gel;**

**c- Processo é contínuo e não requer tratamento posterior para a retirada de gás residual; e,**

**d-Emprego de embalagem impermeável a gases, assegura esterilização por tempo ilimitado.**

**e-Fraca ou nula diminuição da potência dos medicamentos.**

**Desvantagem:**

**Pode destruir compostos como insulina, tetraciclina, etc.  
A grande quantidade de materiais compatíveis com a radiação por ionização (termoplásticos, borrachas, têxteis, metais, pigmentos, vidros, adesivos e tintas) torna extensa a relação de produtos esterilizáveis comercialmente por este processo: seringas descartáveis, agulhas,  catéteres, luvas e kits cirúrgicos, suturas, implantes, proteínas, unidades para hemodiálise, placas de Petri, pinças, reagentes, cosméticos, etc.**

****

**No Brasil, no estado de São Paulo, durante a década de 80 foram instalados três irradiadores comerciais com fontes de Co-60, licenciados para operar com atividade de 1.000.000 Curies: na Johnson & Johnson em S. José dos Campos e IBRAS em Campinas, dedicados à esterilização de sua própria produção (seringas, catéteres, suturas, fraldas descartáveis e outros produtos médicos) e na EMBRARAD em Cotia, que se dedica a prestar serviços de irradiação de diversos produtos para terceiros.**

**Recentemente três novas instalações foram construídas: CBE em Jarinu / Atibaia com irradiador projetado e construído no Brasil dedicado a prestação de serviço de irradiação, uma nova planta da Embrarad em Cotia para aumentar a capacidade instalada e uma unidade instalada na empresa Techion em Manaus dedicado a irradiação de alimentos.**

**As fontes de 60Co instaladas no ipen são de pequeno porte voltadas a ensaios de radioesterilização para determinação da dose ideal e prestação de serviços de esterilização em diversos produtos biológicos para Universidades e unidades do próprio ipen.**

**Com a instalação do novo irradiador de 100.000 Curies, cujo projeto está em fase de implantação, o ipen estará em condições de realizar um importante programa de fomento e de assistência técnica à iniciativa privada no uso de irradiadores para desenvolvimento de processos de radioesterilização em:**

* **produtos médicos descartáveis, próteses, cosméticos, aditivos e componentes para indústrias farmacêuticas;**
* **meios de cultura, soluções e ingredientes para laboratórios de prestação de serviços e pesquisas;**
* **implantação de um banco de tecidos biológicos: ossos, peles e membranas diversas; e,**
* **alimentos destinados a pacientes de risco.**

**Visando aumentar a segurança e confiabilidade das práticas de irradiação destes produtos, está sendo implantado no ipen uma linha de trabalho para dosimetria em processos industriais, onde serão aplicados sistemas de controle de qualidade baseados baseadas na norma ISO 11137 e apoiar os usuários locais na validação do processo de irradiação no beneficiamento de seus produtos.**

**Dependendo da quantidade de energia, uma radiação pode ser descrita como não ionizante ou ionizante.**

**Radiações não ionizante possuem relativamente baixa energia. De fato, radiações não ionizantes estão sempre a nossa volta. Ondas eletromagnéticas como a luz, calor e ondas de rádio são formas comuns de radiações não ionizantes. Sem radiações não ionizantes, nós não poderíamos apreciar um programa de TV em nossos lares ou cozinhar em nosso forno de microondas.**

**Altos níveis de energia, radiações ionizantes, são originadas do núcleo de átomos, podem alterar o estado físico de um átomo e causar a perda de elétrons, tornando-os eletricamente carregados. Este processo chama-se "ionização".**

**Um átomo pode se tornar ionizado quando a radiação colide com um de seus elétrons. Se essa colisão ocorrer com muita violência, o elétron pode ser arrancado do átomo. Após a perda do elétron, o átomo deixa de ser neutro, pois com um elétron a menos, o número de prótons é maior. O átomo torna-se um "íon positivo".**

**** **Radiação Alfa (a)**

**As partículas Alfa, por terem massa e carga elétrica relativamente maior, podem ser facilmente detidas, até mesmo por uma folha de papel (veja a figura a seguir); elas em geral não conseguem ultrapassar as camadas externas de células mortas da pele de uma pessoa, sendo assim praticamente inofensivas. Entretanto podem ocasionalmente, penetrar no organismo através de um ferimento ou por aspiração, provocando, nesse caso lesões graves. Tem baixa velocidade comparada a velocidade da luz (20 000 km/s).**

**** **Radiação Beta (ß)**

**As partículas Beta são capazes de penetrar cerca de um centímetro nos tecidos(veja a figura a seguir), ocasionando danos à pele, mas não aos órgãos internos, a não ser que sejam ingeridas ou aspiradas. Têm alta velocidade, aproximadamente 270 000 km/s.**

* **Radiação Gama (?):**

**Ao contrário das radiações Alfa e Beta, que são constituídas por partículas, a radiação gama é formada por ondas eletromagnéticas emitidas por núcleos instáveis logo em seguida à emissão de uma partícula Alfa ou Beta.**

**O Césio-137 ao emitir uma partícula Beta, seus núcleos se transformam em Bário-137. No entanto, pode acontecer de, mesmo com a emissão, o núcleo resultante não eliminar toda a energia de que precisaria para se estabilizar. A emissão de uma onda eletromagnética (radiação gama) ajuda um núcleo instável a se estabilizar.**

**É importante dizer que, das várias ondas eletromagnéticas (radiação gama, raios-X, microondas, luz visível, etc), apenas os raios gama são emitidos pelos núcleos atômicos.**

**As radiações Alfa, Beta e Gama possuem diferentes poderes de penetração, isto é, diferentes capacidades para atravessar os materiais.**

**Assim como os raios-X os raios gama são extremamente penetrantes, sendo detido somente por uma parede de concreto ou metal (veja a figura a seguir). Têm altíssima velocidade que se igual à velocidade da luz (300 000 km/s).**

**Aplicações das radiações ionizantes**

**A radiação ionizante tornou-se há muitos anos parte integrante da vida do homem. Sua aplicação se dá na área da medicina até às armas bélicas, contudo, sua utilidade é indiscutível. Atualmente, por exemplo a sua utilização em alguns exames de diagnóstico médico, através da aplicação controlada da radiação ionizante (a radiografia é mais comum), é uma metodologia de extremo auxílio. Porém os efeitos da radiação não podem ser considerados inócuos, a sua interação com os seres vivos pode levar a teratogenias e até a morte. Os riscos e os benefícios devem ser ponderados. A radiação é um risco e deve ser usada de acordo com os seus benefícios.**

**Devemos lembrar-nos de alguns requisitos que compõem os procedimentos de segurança quanto ao uso das radiações ionizantes:**

**\*  delimitação de zonas e áreas (controladas e de vigilância),**

**\*  selagem**

**\*  limitar o acesso**

**\*  utilizar equipamentos de proteção individual**

**\*  proibir a comida e a bebida, o fumar, mascar chicletes, manusear lentes de contato, a aplicação de cosméticos e ou produtos de higiene pessoal ou armazenar alimentos para consumo nos locais de uso de radiação e áreas adjacentes.**

**\*  lavar as mãos:**

**-  antes e após a manuseio de materiais radioativos, após a remoção das luvas e antes de saírem do laboratório.**

**-  antes e após o uso de** [**luvas**](http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/lab_virtual/luvas.html)**.**

**-  antes e depois do contato físico com pacientes.**

**-  antes de comer, beber, manusear alimentos e fumar.**

**-  depois de usar o toalete, coçar o nariz, cobrir a boca para espirrar, pentear os cabelos.**

**-  mãos e antebraços devem ser lavados cuidadosamente (o uso de escovas deverá ser**

**feito com atenção).**

**- manter líquidos anti-sépticos para uso, caso não exista lavatório no local.**

**-  evitar o uso de calçados que deixem os artelhos à vista.**

**-  não usar anéis, pulseiras, relógios e cordões longos, durante as atividades**

**laboratoriais.**

**-  não colocar objetos na boca.**

**-  não utilizar a pia do laboratório como lavatório.**

**-  usar** [**roupa de proteção**](http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/lab_virtual/epi.html) **durante o trabalho. Essas peças de vestuário não devem ser**

**usadas em outros espaços que não sejam do laboratório (escritório, biblioteca, salas de**

**estar e refeitório).**

**-  afixar o símbolo internacional de "Radioatividade" na entrada do laboratório. Neste**

**alerta deve constar o nome e número do telefone do pesquisador responsável.**

**-  presença de kits de primeiros socorros, na área de apoio ao laboratório.**

**-  o responsável pelo laboratório precisa assegurar a capacitação da equipe em relação**

**às medidas de segurança e emergência**

**- providenciar o exame médico periódicos;**

**- adoção de cuidados após a exposição à radiação.**

1. **ESTERILIZAÇÃO POR ÓXIDO DE ETILENO:**

**1-Introdução:**

**A esterilização por gases é aplicada a vários materiais e a certos medicamentos no estado sólido, sendo necessário utilizar para cada gás condições bem determinadas de temperatura , concentração, umidade e tempo de atuação.**

1. **Características:**

**As qualidades que um gás esterilizante ideal deveria possuir são as seguintes:**

1. **Ter uma atividade intensa e rápida contra bactérias, esporos, vírus, se possível à pressão atmosférica.**
2. **Ter uma inércia total face ao material a esterilizar.**
3. **c- Possuir um excelente coeficiente de difusão, assegurando-lhe uma fácil penetração e completa eliminação após a esterilização.**
4. **Ser inócuo.**
5. **Não ser inflamável.**
6. **Poder ser facilmente armazenado e manipulado.**
7. **Ser ativo na ausência de umidade.**
8. **Ser de baixo custo e facilmente obtido.**

**É evidente que qualquer dos gases até hoje conhecidos e usados na esterilização está longe de obedecer a tais requisitos, e apenas o óxido de etileno se aproxima das condições exigidas.**

**O óxido de etileno é o gás mais utilizado na esterilização de produtos terapêuticos no estado sólido.**

**O óxido de etileno pode ser facilmente obtido e libertado em estado puro, não se polimeriza nem condensa sobre as superfícies com que contato e é rapidamente eliminado por simples arejamento.**

**É incolor, liqüefazendo-se facilmente a l0,8 ºC e congelando a –111,3 ºC.**

**O óxido de etileno é altamente inflamável desde que a concentração dos seus vapores no ar atinja 3% , pois pode dar-se uma combustão seguida de explosão se o ar estiver confinado.**

**Por isso, na prática utiliza-se uma mistura constituída por 10% de óxido de etileno e 90% de anidrido carbônico, conhecida por CARBOXIDE , a qual se pode combinar com o ar em todas as proporções sem que haja risco de inflamar.**

**Esta mistura tem inconvenientes devido à grande diferença das tensões de vapor dos dois gases:**

* **O anidrido carbônico tem tendência a expandir-se originando um produto que vai enriquecendo-se progressivamente de óxido de etileno com conseqüente risco de se tornar explosivo.**
* **Pode haver separação dos dois gases motivados por arrefecimento e após a condensação do óxido de etileno apenas fica no estado gasoso o anidrido carbônico que é inativo.**

**Para evitar estes inconvenientes outras misturas foram sugeridas, tais como:**

1. **CRYOXIDE:**

**11% DE ÓXIDO DE ETILENO.**

**54% DE TRICLOROFLUORMETANO.**

**35% DE DICLORODIFLUORMETANO.**

**B- PEUNOXIDE:**

**12% DE ÓXIDO DE ETILENO.**

**88% DE DICLORODIFLUORMETANO.**

**A ação bactericida do óxido de etileno exerce-se lentamente, sendo o tempo de exposição necessário para se obter a morte dos germes tanto mais curto quanto mais elevadas forem a temperatura e a concentração do gás na atmosfera.**

**As vantagens do emprego do óxido de etileno não são representadas propriamente pela rapidez, simplicidade ou economia de tal processo, mas sim pelo grande número de produtos que podem ser esterilizados por este gás sem sofrerem alterações apreciáveis.**

**Por exemplo:**

**-Tecidos de lã e algodão.**

**-Fibras sintéticas.**

**-Artigos de couro.**

**-Pinturas.**

**-Plásticos.**

**-Produtos biológicos.**

**-Produtos farmacêuticos, etc.**

**Obs. É necessário ter presente que o óxido de etileno é altamente reativo, de modo que muitas substâncias medicamentosas poderão reagir com ele, originando produtos cuja atividade farmacológica pode ser diminuída ou destruída.**

**Exemplo:**

**-A penicilina não sofre alteração .**

**-A estreptomicina perde sua atividade.**

**-A vitamina B1 perde sua atividade.**

**-A riboflavina “ “ “**

**-A Nicotinamida “ “ “ etc.**

**Isso demonstra que a necessidade de se determinar a estabilidade de cada substância perante o óxido de etileno.**

**A penetrabilidade do óxido de etileno é notável , o que permite obter-se a esterilização em profundidade.**

**Graças a esta característica, o material a esterilizar pode ser envolvido em papel , polietileno ou produtos semelhantes, dado que o gás penetra facilmente através deles e é, em geral, rapidamente eliminado uma vez terminada a operação.**

**No entanto , a borracha e alguns plásticos dissolvem certa quantidade de óxido de etileno, pelo que a eliminação do gás residual é, então , mais demorada.**

**Equipamento:**

 **O equipamento utilizado está representado na figura abaixo, que utiliza o óxido de etileno sob pressão.**

**A mistura gasosa , armazenada na garrafa metálica (1) , entra na câmara de expansão (2) , previamente aquecida a 40-50ºC e é evacuada de ar.**

**A mistura gasosa passa para a autoclave ( 3) , também aquecida a 40-50ºC e é mantida a uma pressão negativa de 20-25 mmHg.**

**A pressão atingida pela mistura gasosa na autoclave é da ordem de 1 a 3 atm, prolongando-se a exposição do material a esterilizar durante 4 a 8 horas.**

**Finda a operação , a autoclave é evacuada pela bomba (4) , após o que se deixa entrar no aparelho ar esterilizado, uma vez que este antes de penetrar na câmara , é obrigado a atravessar o filtro esterilizante (6).**

**Obs. Outras substâncias gasosas também utilizadas:**

**Ozônio, Brometo de metila, Cloropicrina, Óxido de propileno,**

**Epicloridrina, Etilenimina, β-propiolactona e Peróxido de hidrogênio.**

**Procedimentos de esterilização:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Procedimento** | **Âmbito de aplicação** |
| **1-Esterilização a vapor:** | **Água, soluções aquosas de substâncias termoestáveis, roupas, madeira, papel, celulose, objetos de metal, vidro, porcelanas, plásticos e elastômeros termoestáveis.** |
| **2-Esterilização por ar**  **quente:** | **Pós termoestáveis, soluções não aquosas de substâncias termoestáveis, graxas, óleos, parafinas, ceras, objetos de metal, vidro, porcelana e plásticos termoestáveis.**  **É inadequado para gomas, couro, papel, etc.** |
| **3-Esterilização por**  **radiação ionizante:** | **Em lugar de todos os outros procedimentos quando não afetar a atividade , compatibilidade e função do material a esterilizar.** |
| **4-Esterilização com**  **Óxido de Etileno:** | **Pós termolábeis , madeira, papel, celulose, seringas, etc.** |
| **5-Filtração estéril:** | **Líquidos termolábeis, soluções de substâncias termolábeis, soluções não aquosas de substâncias termolábeis, graxas, óleos, parafina, ceras, etc.** |

**Cuidados com a esterilização:**

* **Ao terminar a esterilização o autoclave não pode abrir-se imediatamente.**
* **A uma temperatura de 95ºC pode-se abrir a válvula de saída de ar e de vapor para evitar uma depressão no esterilizador de vapor.**
* **A uma temperatura de 50º C pode-se abrir o esterilizador de vapor (ou estufa de ar quente) respeitando os regulamentos legais de segurança no trabalho.**
* **A temperatura das soluções esterilizadas é neste momento algo superior a que indica o termômetro, pois as soluções precisam de um tempo de esfriamento maior que o esterilizador.**
* **A temperatura de um esterilizador a vapor (ou ar quente) que tem alguma pressão pode conduzir a graves queimaduras e feridas por fragmentos de vidro.**
* **Se abrirmos a uns 90º C ( a temperatura das soluções de medicamentos é superior) pode levar , por repentina entrada de ar frio, a quebra do vidro e com ele a danos causados pelos fragmentos , semelhantes a uma explosão.**
* **O mesmo perigo se produz deixando escapar prematuramente a pressão . A diferença de pressão produzida entre o interior dos frascos e o recinto do esterilizador leva igualmente a que os vidros se rompam.**

**2)-MEDICAMENTOS INJETÁVEIS DE PREPARAÇÃO EXTEMPORÂNEA:**

**Muitas vezes , na preparação de um medicamento injetável ocorrem diversas alterações, quer provenientes da própria esterilização, quer motivada por incompatibilidades de vária ordem, quer ainda somente resultantes de se tratar de uma forma líquida e, portanto, apresentar menor estabilidade do que um pó.**

**Muitas dessas dificuldades são facilmente removidas, recorrendo-se ao uso de agentes estabilizantes, que impedem ou diminuem as oxidações , hidrólises, etc., ou, ainda, executando-se a esterilização por processos que provoquem menor destruição do que o calor.**

**Noutros casos, porém , o problema só pode solucionar-se recorrendo à preparação extemporânea , isto é, finalizando a operação apenas no momento do emprego.**

**Deste modo, numa preparação extemporânea ter-se-á de considerar um pó e um líquido, acondicionados separadamente, procedendo-se à dissolução ou suspensão no momento do emprego.**

**Menos vezes (caso de certas incompatibilidades) existirão dois líquidos , também acondicionados separadamente, os quais se misturam no momento do uso.**

**Por último, pode preparar-se um medicamento injetável extemporâneo dissolvendo ou suspendendo , na ocasião do emprego, um liofilizado num veículo ou solução adequada.**

**Ao considerar as formas injetáveis de preparação extemporânea, teremos de nos ocupar, fundamentalmente, com a preparação do pó ou do liofilizado.**

**O pó ou o liofilizado, são os componentes que correspondem à parte alterável do medicamento que, sob a forma sólida, passam a ter maior estabilidade.**

**A parte sólida do injetável deve encontrar-se estéril, tal como o veículo que lhe será adicionado no momento do emprego.**

**Esterilização e acondicionamento de pós:**

**A esterilização dos pós pode ser conseguida por intermédio do calor, dos gases e das radiações.**

**-Esterilização pelo calor:**

**Pode ser executada em estufas (calor seco) ou em autoclave (calor úmido) .**

**O método mais utilizado é por calor seco, em que se procede o aquecimento da substância a esterilizar a uma temperatura de 150ºC por 1 hora.**

**A esterilização pode ser executada sobre a substância acondicionada no recipiente final.**

#### A aplicação do calor úmido é também possível, aconselhando-se o aquecimento prévio do pó a calor seco, de modo a que se evite a condensação posterior do vapor de água.

Este método permite, com segurança, esterilizar a 120ºC durante 15 a 20 minutos.

**Os processos mais empregados são, contudo, os que recorrem aos gases como meio de obter a esterilidade, figurando entre eles o óxido de etileno, óxido de propileno e a beta-proprio-lactona.**

**Manipulação dos pós:**

**A tenuidade condiciona, de certo modo, a velocidade de absorção e regula a estabilidade da forma farmacêutica final.**

**Por outro lado, um pó muito pouco dividido é lentamente absorvido, pode obstruir a agulha da seringa, quando se procede ao ato de injetar.**

**Enchimento dos recipientes:**

**Como se compreende, o enchimento dos recipientes com o pó é, também , uma operação que se realiza em ambiente asséptico.**

**Usa-se um pó seco ( 1 a 5% de umidade), que será lançado , em quantidade doseada, num recipiente adequado.**

**Existem máquinas que se executa , simultaneamente com o enchimento o fecho dos recipientes. O fecho é conseguido, principalmente, pela utilização de rolhas de borracha ou elastômeros de silicone nos frascos que, seguidamente, serão rebordados.**

**3)- Liofilizados:**

**Sob esta designação generalizou-se, nos últimos anos, um processo de dessecação para produtos frágeis, especialmente de natureza biológica, que sejam muito sensíveis aos desnaturantes clássicos, como o oxigênio, calor, agitação, etc.**

A Liofilização é um processo de secagem, pelo o qual a água contida no produto é removida por sublimação, ou seja, partindo-se de um material previamente congelado e submetendo-o ao alto vácuo, a água passa diretamente do estado sólido ao estado gasoso.

**Este processo de secagem apresenta grandes vantagens sobre os seus antecessores que, geralmente, modificavam as características dos produtos ( as soluções a secar adquiriam aspecto xaroposo, espumavam, formavam crostas e chegavam a caramelizar).**

**Substâncias de natureza biológica perdiam a atividade, por desnaturação da fração protéica.**

1. **Vantagens da liofilização:**

* **O produto, após a liofilização, apresenta–se com um teor de umidade muito baixo.**
* **O processo é conduzido a temperaturas bem mais baixas do que**

**exigidas pelos processos comuns de secagem, evitando-se os problemas que podem ser ocasionados pelas altas temperaturas.**

* **A degradação do produto por oxidação é reduzida, pois a liofilização processa-se sob vácuo.**
* **O liofilizado reconstitui-se muito rapidamente quando em contato com o solvente.**

1. **Desvantagens da liofilização:**

* **O tempo requerido pelo processo é alto ( Em torno de 40 horas).**
* **O custo do equipamento também é elevado.**

**Obs. Estes fatos limitam o uso da liofilização aos produtos considerados muito instáveis , como no caso das preparações de uso parenteral.**

**Realmente, a grande aplicação da liofilização é no preparo de injetáveis extemporâneos, Tais como antibióticos, vitaminas, vacinas, etc.**

1. **Fundamentos da liofilização:**

**Sendo a liofilização um processo de secagem por sublimação, é necessário que se faça uma recordação acerca de alguns aspectos envolvidos neste fenômeno.**

**No diagrama de fases da água, pode-se observar abaixo do ponto triplo ( onde a pressão é igual a 4,58 mmHg e a temperatura 0,0098 ºC , uma região onde existe água apenas no estado sólido e vapor (gasoso).**

**Portanto, se um determinado produto, previamente congelado, for submetido a uma pressão e temperatura inferiores a esses valores, o produto poderá perder água por sublimação, mantendo assim as características que adquiriu quando do seu congelamento.**

**Pressão**

**(mmHg) Curva de fusão**

**Líquido**

**Curva de vaporização**

**Sólido**

**4,58 Ponto triplo**

**Vapor**

**Curva de sublimação**

**0,0098 ºC Temperatura em ºC**

**Na liofilização , trabalha-se , geralmente, com temperaturas bem a baixo do ponto triplo, pois é necessário que se atinja a temperatura eutética do produto a liofilizar.**

**Sabe-se que a água pura congela-se a 0ºC , porém , se ela contiver sais dissolvidos, pode haver um abaixamento na sua temperatura de congelamento.**

**Esta temperatura em que ocorre o congelamento total da solução é a chamada temperatura EUTÉTICA do produto.**

**Esta irá depender da natureza dos sais dissolvidos, o que implica dizer que cada produto apresenta a sua temperatura eutética e que , às vezes, pode atingir valores bem abaixo de 0 ºC**

**Exemplos:**

**Temperaturas eutéticas de algumas substâncias:**

|  |  |
| --- | --- |
| Substâncias | **Temperatura Eutética ( ºC)** |
| Cloreto de sódio | **- 21,60** |
| Cloreto de potássio | **- 11,10** |
| Manitol | **- 2,24** |
| Lactose | **- 5,40** |

**5) Produção de Liofilizados:**

**5.1- Excipientes utilizados em liofilização:**

**Os excipientes são substâncias farmacologicamente inertes, que são adicionadas aos produtos a liofilizar , com duas finalidades principais:**

1. **Dar forma ao liofilizado, ou seja, facilitar a formação da matriz.**

**Entende-se por matriz a massa seca porosa de aproximadamente o mesmo tamanho do produto congelado, resultante do processo de liofilização.**

**Essa porosidade é importante sobretudo para a solubilização do produto, quando da sua reconstituição, no momento do uso.**

**Aliás, a grande afinidade pela água que o produto liofilizado apresenta deve-se, em parte, a essa estrutura porosa.**

**Polissacarídes, tais como o manitol e a lactose, são muito utilizados como formadores de matriz em liofilizados.**

1. **Isotonizar o produto, quando se trata de medicamentos injetáveis.**

**Utiliza-se , com este propósito, sais inorgânicos, tais como:**

* **Cloreto de sódio**
* **Fosfato de sódio**
* **Fosfato de potássio, etc.**

**5.2- Equipamentos utilizados em liofilização:**

**O liofilizador é um equipamento constituído fundamentalmente por:**

* **Câmara de secagem**

**-Onde fica o material a ser liofilizado.**

**-Geralmente possui prateleiras onde o produto é disposto em frascos ou até mesmo em bandejas(caso de alimentos).**

**-Esta Câmara deve ser resistente ao vácuo.**

* **Condensador**
* **Normalmente encontra-se ligado a um compressor.**
* **Esse condensador deve possuir um temperatura inferior à do**

**produto. Isso é necessário para que a água sob forma de vapor,**

**que foi retirada do produto por sublimação, deposite-se sob a**

**forma de gelo no condensador. Caso isso não ocorra, o ambiente**

**se torna saturado, impedindo o curso normal da liofilização.**

* **Bomba de vácuo**

**Pode ser de difusão , rotativa ou ainda, ambas.**

**As bombas de difusão são utilizadas nos aparelhos maiores, pois sua capacidade de produzir vácuo é superior à das bombas rotativas.**

**A pressão a ser atingida durante a liofilização geralmente varia de 0,05 mmHg a 2 mmHg.**

**Os aparelhos podem ter, ainda, um sistema hidráulico que**

**permite o fechamento simultâneo dos frascos contendo o produto já liofilizado.**

**5.3- Etapas da produção de medicamentos liofilizados:**

**O primeiro passo a ser dado quando da produção de medicamentos liofilizados é a dissolução, em água, do fármaco e dos excipientes que compõem a fórmula do produto.**

**Após essa operação, segue-se uma esterilização do produto, realizada por filtração através de membranas.**

**Logo em seguida, a solução, já estéril, é envasada em recipientes adequados, onde são colocadas também as rolhas de borracha (porém os frascos são deixados semi-abertos).**

**A rolha é colocada de maneira que permite a saída de vapor de água.**

**Após o processo , o frasco é fechado , ainda dentro do equipamento.**

**A partir daí , inicia-se a liofilização propriamente dita, habitualmente dividida em três etapas:**

1. **Congelamento da solução:**

**Designada habitualmente de pré-congelação que muitas vezes se consegue em modernos aparelhos, mediante sistemas compressores, com freon 22 (-55 a -75ºC). executando-se a rotação dos frascos ou ampolas e dura entre 4 e 8 horas.**

**Este congelamento normalmente é realizado fora do liofilizador , utilizando-se um equipamento especialmente desenvolvido para esta operação.**

**O congelamento total do produto só ocorre abaixo de sua temperatura eutética, que é específica para cada produto.**

**As temperaturas necessárias ao congelamento do material podem ser atingidas utilizando-se , por exemplo , imersão em álcool refrigerado.**

1. **Sublimação ou secagem primária:**

**Sublimação ou Liofilização propriamente dita, cuja duração depende, evidentemente, da quantidade de material e da potência do aparelho.**

**Habitualmente, dura cerca de 24 horas.**

**Estando o produto convenientemente congelado, tempo necessário para a estabilização da temperatura, aplica-se o vácuo, dando início à sublimação da água.**

**Ao final desta etapa, consegue-se retirar do produto grande parte da água nele contida.**

1. **Secagem secundária:**

**A secagem do produto em alto vácuo e que demora, normalmente, de 8 a 24 horas.**

**A umidade que permanece no produto é então reduzida , utilizando-se uma secagem pelo calor, sob vácuo, ainda no liofilizador.**

**A umidade residual geralmente fica abaixo de 1% .**

**Após a finalização desta secagem secundária, os recipientes que já se encontravam “semi-arrolhados”, através de um dispositivo existente nos liofilizadores, são devidamente fechados, ainda sob vácuo.**

**Este fechamento pode ser realizado também sob atmosfera de gás inerte estéril ( Nitrogênio, por exemplo.).**

**Em se tratando de um produto estéril, a liofilização é evidentemente realizada em áreas assépticas, e com os cuidados que se exige para esta forma farmacêutica.**

**Como se compreende, as três operações referidas podem ser executadas num único aparelho, ou empregando 3 aparelhos diferentes, que são:**

**-Pré-congelador**

**-Liofilizador**

**-Aparelho para tratamento a vácuo.**

**A Liofilização é usada, especialmente, para a obtenção de produtos de natureza biológica (plasma, soros normais e dos convalescentes, globulinas, hemácias, leucócitos, plaquetas, hormônios , extratos placentários, vacinas, antígenos, trombina, etc.**