

# PRÀCTIQUES DE TECNOLOGIA FARMACÈUTICA II

Josep Ramon Ticó Grau (coordinador)

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica  
Unitat de Tecnologia Farmacèutica  
Facultat de Farmàcia



UNIVERSITAT DE BARCELONA



# PRÀCTIQUES DE TECNOLOGIA FARMACÈUTICA II

JOSEP RAMON TICÓ GRAU (COORDINADOR)

Amb la col·laboració de:

ALFARAS POU, José  
APARICI DEALBERT, Manel  
APARICIO PELEGRIN, Rosa M.  
ARÓZTEGUI TRENCHS, Montserrat\*  
BARBÉ ROCABERT, Coloma  
GARCÍA CELMA, M. José  
GARCÍA MONTOYA, Encarna  
HALBAUT BELLOWA, Lyda  
HERRERA COROMINAS, Júlia  
MÀRQUEZ VALLS, Marta  
MIÑARRO CARMONA, Montserrat

OLIVA GIMENO, Josep I.  
PÉREZ LOZANO, Pilar  
POZO CARRASCOSA, Alfons del  
ROIG MONTBLANCH, Alfred  
SALVADÓ LLADÓS, Àngels  
SUÑÉ NEGRE, Josep M.  
SUÑER CARBÓ, Joaquim  
TICÓ GRAU, Josep R.\*  
TORRES FARRÉS, Esther  
VISCASILLAS CLERCH, Anna

\* Coordinadors de pràctiques de laboratori

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica  
Unitat de Tecnologia Farmacèutica  
Facultat de Farmàcia

**Publicacions i Edicions**



UNIVERSITAT DE BARCELONA



# INTRODUCCIÓ

La Tecnologia Farmacèutica és una de les matèries de l'actual Pla d'estudis de l'ensenyament de Farmàcia, que a la Universitat de Barcelona es concreta en les assignatures troncal de Tecnologia Farmacèutica I, Tecnologia Farmacèutica II i Tecnologia Farmacèutica III i Gestió de la Qualitat.

La Tecnologia Farmacèutica II té com a objectiu l'estudi i aprenentatge de les tecnologies de fabricació magistral i industrial de medicaments i del control de qualitat del medicament. Així, un cop vist a Tecnologia Farmacèutica I què és el medicament, els seus excipients, les operacions bàsiques i el material de condicionament, es passa a la Tecnologia Farmacèutica II, en què, pressuposant els coneixements adquirits a la Tecnologia Farmacèutica I, es complementa la formació del futur farmacèutic amb l'aprenentatge de l'elaboració magistral i industrial i del control de qualitat del medicament segons la forma farmacèutica i seguint les directrius i especificacions establertes a les farmacopees d'ús més freqüent en el món professional.

Aquest text-guia de les classes pràctiques de l'assignatura de Tecnologia Farmacèutica II s'ha desenvolupat seguint els criteris que actualment s'apliquen en la preparació magistral i industrial i control de qualitat de medicaments, ja que aquests són els objectius fonamentals de l'assignatura. D'aquesta manera, es planteja l'aprenentatge de les diferents formes farmacèutiques que poden elaborar-se de manera magistral i industrial, quina és la sistemàtica que cal seguir per poder fabricar medicaments que assegurin la màxima qualitat i quins assaigs de control de qualitat cal aplicar per comprovar que el medicament obtingut compleix els requeriments establerts.

La part de fabricació magistral inclou la preparació de càpsules de gelatina dures, granulats i supositoris a petita escala, i s'han desenvolupat seguint els criteris que actualment s'apliquen a la preparació magistral de medicaments en la Farmàcia Comunitària o en la Farmàcia Hospitalària.

Per garantir la qualitat del medicament dissenyat i elaborat, cal emplenar les guies o fulls d'elaboració corresponents mentre es porta a terme la fabricació del medicament, per deixar constància escrita de com s'ha fet aquell medicament.

La part de fabricació industrial se centra en l'obtenció de comprimits i emulsions i es porta a terme al Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM). Aquest disposa d'una planta industrial dissenyada i construïda a semblança d'un laboratori farmacèutic industrial, amb les mateixes característiques de qualitat i sistemàtica de funcionament. Amb això es pretén donar a l'estudiant de Farmàcia un ensenyament tan proper com sigui possible a la realitat professional, de manera que aprengui com funciona realment la fabricació industrial de medicaments i quins criteris de qualitat cal aplicar. Això serveix per conscienciar-lo de la importància de les Normes de Correcta Fabricació (NCF) i de les normatives que cal aplicar per assegurar la qualitat del medicament. En l'aplicació d'aquestes NCF, cada pràctica es desenvolupa seguint una «guia de fabricació» pròpia, tal com es fa actualment a la indústria farmacèutica. Aquesta guia l'ha d'anar omplint l'estudiant a mesura que realitza la pràctica, tot desenvolupant els controls, els càlculs i les anotacions experimentals que es demanen. D'aquesta manera,

la pràctica es converteix en una cosa real i activa, que obliga l'estudiant a participar directament en el procés productiu del medicament. Tot això es complementa amb la utilització dels corresponents PNT (Procediments Normalitzats de Treball) que expliquen com fer les coses i com estan organitzades, com funciona cada màquina i equip, que serveix perquè cada estudiant aprengui el que és un PNT i com es confecciona. Cal tenir en compte que les pràctiques desenvolupades en l'SDM obliguen a la utilització de bata, gorra i polaines estèrils per entrar a la planta de fabricació i, quan s'està fabricant, cal anar amb guants, mascareta i ulleres.

Les pràctiques de laboratori de Tecnologia Farmacèutica II són obligatòries, tal com s'estableix en el Pla d'estudis de la carrera de Farmàcia. L'avaluació consistirà en la revisió de les guies de fabricació i butlletins de control de qualitat que cada estudiant haurà d'omplir a mesura que vagi desenvolupant cada pràctica, i en les qüestions que el professor responsable farà a cadascú en el darrer dia del torn de pràctiques.

JR Ticó Grau

Coordinador de l'edició del Text-Guia de Pràctiques de Tecnologia Farmacèutica II  
Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica de la Universitat de Barcelona

# ÍNDEX

## CAPÍTOL I: GENERALITATS

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. Què és el Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM)?</b>                                                  | 1  |
| 1.1. Departament de Control de Qualitat                                                                              | 2  |
| 1.2. Zona de desenvolupament farmacèutic i fabricació                                                                | 2  |
| 1.2.1. Zones auxiliars                                                                                               | 2  |
| 1.2.2. Zona d'elaboració de formes farmacèutiques sòlides                                                            | 2  |
| 1.2.3. Zona d'elaboració d'altres formes farmacèutiques                                                              | 3  |
| 1.2.4. Zona estèril                                                                                                  | 4  |
| <b>2. Criteris generals de qualitat</b>                                                                              | 4  |
| 2.1. Fabricació                                                                                                      | 6  |
| 2.1.1. Verificacions prèvies a la fabricació                                                                         | 6  |
| 2.1.2. Operacions de preparació                                                                                      | 6  |
| 2.1.3. Pesada de les primeres matèries                                                                               | 7  |
| 2.1.4. Procediment de fabricació                                                                                     | 7  |
| 2.1.5. Control de procés                                                                                             | 7  |
| 2.2. Control de producte acabat                                                                                      | 7  |
| 2.3. Revisió de la documentació del lot i aprovació                                                                  | 8  |
| 2.4. Arxiu                                                                                                           | 8  |
| 2.5. Documentació                                                                                                    | 8  |
| 2.6. Documentació del lot                                                                                            | 8  |
| 2.6.1. Les guies de fabricació                                                                                       | 8  |
| 2.6.2. Els PNTs                                                                                                      | 9  |
| 2.6.3. Registres                                                                                                     | 9  |
| <b>3. Seguretat</b>                                                                                                  | 11 |
| 3.1. Elements de seguretat                                                                                           | 11 |
| 3.2. Mesures de seguretat                                                                                            | 11 |
| 3.2.1. Roba de laboratori i elements de protecció                                                                    | 11 |
| 3.2.2. Normes de treball                                                                                             | 12 |
| 3.3. Actuacions en cas d'accidents: primers auxilis                                                                  | 12 |
| 3.4. Centres hospitalaris als quals es pot acudir en cas d'accident                                                  | 13 |
| <b>4. Residus</b>                                                                                                    | 13 |
| <b>5. Càlculs</b>                                                                                                    | 13 |
| <b>6. Enquesta per avaluar els coneixements de NCF/GMPs dels alumnes de pràctiques de Tecnologia Farmacèutica II</b> | 14 |
| <b>7. Bibliografia</b>                                                                                               | 16 |

## CAPÍTOL II: MÈTODES D'OMPLIMENT DE CÀPSULES DURES DE GELATINA

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. Objectius</b> .....                                                             | 17 |
| <b>2. Introducció al programa «METHODS OF FILLING OF HARD GELATIN CAPSULES»</b> ..... | 17 |
| <b>3. Material</b> .....                                                              | 17 |
| <b>4. Mètodes</b> .....                                                               | 18 |
| 4.1. Presentació del programa .....                                                   | 18 |
| <b>5. Exercicis pràctics</b> .....                                                    | 19 |
| <b>6. Glossari</b> .....                                                              | 24 |
| <b>7. Defectes de càpsules</b> .....                                                  | 25 |
| 7.1. Defectes principals (major defects) .....                                        | 25 |
| 7.2. Defectes secundaris (menor defects) .....                                        | 26 |
| 7.3. Defectes d'impressió .....                                                       | 27 |
| <b>8. Bibliografia</b> .....                                                          | 28 |

## CAPÍTOL III: INTRODUCCIÓ A LA FABRICACIÓ DE MEDICAMENTS CRITERIS GENERALS DE QUALITAT

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. Introducció</b> .....                                      | 29 |
| <b>2. Concepte de qualitat a la indústria farmacèutica</b> ..... | 29 |
| <b>3. Bibliografia</b> .....                                     | 33 |

## CAPÍTOL IV: CÀPSULES DE GELATINA DURES: FORMULACIÓ DETERMINACIÓ DEL VOLUM APARENT ELECCIÓ DEL NÚMERO DE CÀPSULA OMPLIMENT DE LES CÀPSULES CONTROL DE PES

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. Introducció</b> .....                                           | 34 |
| <b>2. Elaboració manual de càpsules</b> .....                         | 35 |
| 2.1. Càlcul del volum d'excipient .....                               | 35 |
| 2.2. Dosificació manual de les pólvores dins les càpsules .....       | 35 |
| <b>3. Controls</b> .....                                              | 36 |
| 3.1. Uniformitat de pes .....                                         | 36 |
| <b>4. Formulacions magistrals en càpsules de gelatina dures</b> ..... | 37 |
| 4.1. Càpsules de goma guar, pectina i carboximetilcel·lulosa .....    | 37 |
| 4.1.1. Formulació 004 .....                                           | 37 |
| 4.1.2. Material .....                                                 | 37 |
| 4.1.3. Full de qualificació d'instal·lacions i material .....         | 38 |
| 4.1.4. Tècnica preparativa .....                                      | 39 |
| 4.1.5. Full d'elaboració i control .....                              | 40 |
| 4.1.6. Controls .....                                                 | 42 |
| 4.1.7. Principals aplicacions terapèutiques .....                     | 42 |
| 4.2. Càpsules d'extrets secs .....                                    | 42 |
| 4.2.1. Formulació 005 .....                                           | 42 |
| 4.2.2. Material .....                                                 | 42 |
| 4.2.3. Full de qualificació d'instal·lacions i material .....         | 43 |
| 4.2.4. Tècnica preparativa .....                                      | 44 |
| 4.2.5. Full d'elaboració i control .....                              | 45 |
| 4.2.6. Controls .....                                                 | 47 |
| 4.2.7. Principals aplicacions terapèutiques .....                     | 47 |
| 4.3. Càpsules de riboflavina .....                                    | 47 |
| 4.3.1. Formulació 006 .....                                           | 47 |
| 4.3.2. Material .....                                                 | 47 |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 4.3.3. Full de qualificació d'instal·lacions i material ..... | 48 |
| 4.3.4. Tècnica preparativa .....                              | 49 |
| 4.3.5. Full d'elaboració i control .....                      | 50 |
| 4.3.6. Controls .....                                         | 52 |
| 4.3.7. Principals aplicacions terapèutiques .....             | 52 |

## **CAPÍTOL V: FORMACIÓ PRÀCTICA EN TECNOLOGIA FARMACÈUTICA: LES NORMES DE CORRECTA FABRICACIÓ (NCF)**

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| <b>1. Objectius</b> .....         | 53 |
| <b>2. Introducció</b> .....       | 53 |
| <b>3. Mètodes</b> .....           | 53 |
| 3.1. Entrada al programa .....    | 54 |
| 3.2. Visita virtual a l'SDM ..... | 55 |
| 3.3. Entrenament .....            | 57 |
| 3.4. Pràctiques .....             | 57 |
| 3.5. Informe .....                | 58 |
| <b>4. Bibliografia</b> .....      | 58 |

## **CAPÍTOL VI: GRANULATS I CÀPSULES ENTÈRIQUES: TÈCNiques D'ELABORACIÓ I COMPROVACIÓ DE LA SEVA GASTRORESISTÈNCIA**

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. Objectiu</b> .....                                    | 59 |
| <b>2. Introducció</b> .....                                 | 59 |
| <b>3. Granulat entèric de sulfat de zinc</b> .....          | 59 |
| 3.1. Formulació 009 (Granulat actiu) .....                  | 59 |
| 3.2. Material .....                                         | 60 |
| 3.3. Full de qualificació d'instal·lacions i material ..... | 61 |
| 3.4. Tècnica preparativa .....                              | 62 |
| 3.5. Encapsulació del granulat obtingut .....               | 62 |
| 3.6. Controls .....                                         | 63 |
| 3.6.1. Càlcul del rendiment de la formulació .....          | 63 |
| 3.6.2. Assaig de disgregació del granulat entèric .....     | 63 |
| 3.7. Principals aplicacions terapèutiques .....             | 63 |
| 3.8. Full d'elaboració i control .....                      | 64 |

## **CAPÍTOL VII: FABRICACIÓ DE COMPRIMITS DE PARACETAMOL**

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. Introducció</b> .....                                          | 66 |
| 1.1. Objectius .....                                                 | 66 |
| 1.2. Comprimits infantils de paracetamol .....                       | 66 |
| <b>2. Pràctica</b> .....                                             | 67 |
| 2.1. Guia de fabricació de comprimits infantils de paracetamol ..... | 67 |
| <b>3. Qüestions</b> .....                                            | 85 |
| <b>4. Bibliografia</b> .....                                         | 86 |

## **CAPÍTOL VIII: FABRICACIÓ D'EMULSIONS DE FASE EXTERNA OLIOSA (A/O)**

|                                                 |    |
|-------------------------------------------------|----|
| <b>1. Introducció</b> .....                     | 88 |
| 1.1. Objectius .....                            | 88 |
| 1.2. Les emulsions de fase externa oliosa ..... | 88 |

|                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>2. Pràctica</b> .....                                                 | 89  |
| 2.1. Guia de fabricació d'una emulsió de fase externa oliosa (A/O) ..... | 89  |
| <b>3. Qüestions</b> .....                                                | 100 |
| <b>4. Bibliografia</b> .....                                             | 101 |

## CAPÍTOL IX: CONTROLS GALÈNICS DE FORMES TÒPIQUES

|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>1. Introducció</b> .....                                                 | 102 |
| 1.1. Objectius .....                                                        | 102 |
| 1.2. Reologia .....                                                         | 102 |
| 1.2.1. <i>Conceptes generals</i> .....                                      | 102 |
| 1.2.2. <i>Equip</i> .....                                                   | 103 |
| 1.2.3. <i>Mètode</i> .....                                                  | 104 |
| 1.2.4. <i>Interpretació de les corbes de fluïdesa i de viscositat</i> ..... | 105 |
| 1.3. Extensibilitat .....                                                   | 107 |
| 1.3.1. <i>Conceptes generals</i> .....                                      | 107 |
| 1.3.2. <i>Equip</i> .....                                                   | 107 |
| 1.3.3. <i>Condicions de mesura</i> .....                                    | 108 |
| 1.3.4. <i>Presa de mostres</i> .....                                        | 108 |
| 1.3.5. <i>Mètode</i> .....                                                  | 108 |
| 1.3.6. <i>Lectura dels resultats</i> .....                                  | 108 |
| 1.4. Determinació del pH .....                                              | 108 |
| 1.4.1. <i>Equip</i> .....                                                   | 109 |
| 1.4.2. <i>Procediment</i> .....                                             | 109 |
| 1.5. Microscòpia .....                                                      | 109 |
| 1.5.1. <i>Estudi de l'aspecte microscòpic</i> .....                         | 109 |
| 1.5.2. <i>Equip</i> .....                                                   | 109 |
| 1.5.3. <i>Mètode</i> .....                                                  | 109 |
| 1.6. Descripció de l'emulsió .....                                          | 109 |
| <b>2. Pràctica</b> .....                                                    | 110 |
| 2.1. Control reològic .....                                                 | 110 |
| 2.2. Extensibilitat .....                                                   | 112 |
| 2.3. Determinació del pH .....                                              | 113 |
| 2.4. Observació microscòpica .....                                          | 113 |
| 2.5. Descripció de les emulsions .....                                      | 114 |
| <b>3. Qüestions</b> .....                                                   | 115 |
| <b>4. Bibliografia</b> .....                                                | 115 |

## CAPÍTOL X: FORMES FARMACÈUTIQUES SÒLIDES D'ADMINISTRACIÓ RECTAL

|                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>1. Formulació i elaboració de supositoris</b> .....                            | 117 |
| 1.1. Introducció .....                                                            | 117 |
| 1.2. Supositoris amb excipients liposolubles: Supositoris de paracetamol .....    | 117 |
| 1.2.1. <i>Formulació 023</i> .....                                                | 118 |
| 1.2.2. <i>Material</i> .....                                                      | 118 |
| 1.2.3. <i>Full de qualificació d'instal·lacions i material</i> .....              | 119 |
| 1.2.4. <i>Tècnica preparativa</i> .....                                           | 120 |
| 1.2.5. <i>Full d'elaboració i control</i> .....                                   | 123 |
| 1.2.6. <i>Controls</i> .....                                                      | 124 |
| 1.2.7. <i>Principals aplicacions terapèutiques</i> .....                          | 124 |
| 1.3. Supositoris amb excipients hidrosolubles: Supositoris glicerosabonosos ..... | 124 |
| 1.3.1. <i>Formulació 024</i> .....                                                | 124 |
| 1.3.2. <i>Material</i> .....                                                      | 124 |

|                                                               |            |
|---------------------------------------------------------------|------------|
| 1.3.3. Full de qualificació d'instal·lacions i material ..... | 125        |
| 1.3.4. Tècnica preparativa .....                              | 126        |
| 1.3.5. Full d'elaboració i control .....                      | 127        |
| 1.3.6. Controls .....                                         | 128        |
| 1.3.7. Principals aplicacions terapèutiques .....             | 128        |
| <b>2. Bibliografia .....</b>                                  | <b>128</b> |

## CAPÍTOL XI: CONTROLS DE PREPARACIONS PARENTERALS

|                                                                      |            |
|----------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1. Introducció .....</b>                                          | <b>129</b> |
| 1.1. Objectius .....                                                 | 129        |
| 1.2. Les preparacions parenterals: definició .....                   | 129        |
| 1.3. Solució de glucosa per a perfusió intravenosa: monografia ..... | 131        |
| <b>2. Pràctica .....</b>                                             | <b>132</b> |
| 2.1. Determinació del pH de la solució de glucosa al 5,4% .....      | 132        |
| 2.1.1. Material i reactius .....                                     | 132        |
| 2.1.2. Procediment .....                                             | 132        |
| 2.2. Determinació polarimètrica de la glucosa .....                  | 133        |
| 2.2.1. Material i reactius .....                                     | 133        |
| 2.2.2. Procediment .....                                             | 133        |
| <b>3. Resultats .....</b>                                            | <b>134</b> |
| <b>4. Qüestions .....</b>                                            | <b>134</b> |
| <b>5. Bibliografia .....</b>                                         | <b>134</b> |



# CAPÍTOL I

## GENERALITATS

### 1. QUÈ ÉS EL SERVEI DE DESENVOLUPAMENT DEL MEDICAMENT (SDM)?

El Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM) és una moderna planta industrial de tecnologia farmacèutica que té com a objectiu:

- Millorar i afavorir la qualitat de la docència, incloent-hi el tercer cicle i la formació continuada, en allò referent a la Tecnologia Farmacèutica i a l'especialització del farmacèutic en el sector industrial i galènic.
- Adequar la recerca i desenvolupament (R+D) del medicament a les exigències de qualitat actuals.
- Oferir serveis de caràcter tècnic, d'investigació i de desenvolupament del medicament al sector farmacèutic.

Dins les instal·lacions de l'SDM trobem dues zones ben diferenciades: el Departament de Control de Qualitat (CQ) i una zona dedicada a la investigació, desenvolupament, disseny i elaboració industrial de medicaments (desenvolupament farmacèutic i fabricació). Totes dues zones han estat concebudes amb la pretensió de donar compliment a les Normes de Correcta Fabricació (NCF: traducció de *Good Manufacturing Practices* o *GMP*). És per això que hi trobem una sèrie de condicions estructurals molt estrictes com:

- Sistema d'aire tractat i climatitzat, amb humitat, temperatura, pressió i nombre de partícules controlats, i una cadència de renovació de 20 cicles per hora.
- Pressions positives i negatives segons la zona i la sala.
- Sostre continu, amb il·luminació encastrada. Eliminació d'angles rectes entre envans i sòl (angles corbs, en forma de mitja canya) i finestres amb doble vidre. El sostre i les parets són llisos i pintats amb barreja de poliuretans-resines epoxi. Tot això permet la correcta neteja i el manteniment de condicions de no-contaminació.
- Canalització d'aigua purificada obtinguda mitjançant desionització amb columnes d'intercanvi iònic ( $< 1 \mu\text{s/cm}$ ), que es distribueix mitjançant un bucle (*loop*) de circulació en continu les 24 hores del dia i proveït de vàlvules sanitàries als punts d'ús.

### 1.1. Departament de Control de Qualitat

S'hi du a terme el control de qualitat de les matèries primeres, producte intermedi i producte acabat.

### 1.2. Zona de desenvolupament farmacèutic i fabricació

S'estén al llarg d'un passadís central amb sales laterals a dreta i esquerra, on trobem la maquinària necessària per a la investigació, desenvolupament i fabricació de cada forma farmacèutica o operació tecnològica per a l'obtenció del producte acabat final. Aquest passadís es troba dividit en dues seccions per una comporta de pujada i baixada automàtica, que separa la zona de sòlids de la resta, ja que cadascuna té un tractament independent d'aire i pressions diferencials. D'acord amb l'ús a què estan destinades i amb les NCF, podem dividir aquesta zona en: zones auxiliars, zona d'elaboració de formes farmacèutiques sòlides, zona d'elaboració d'altres formes farmacèutiques i zona estèril.

#### 1.2.1. Zones auxiliars

Comprèn:

- **Vestuari:** Situat a l'entrada de la planta industrial. És una zona de pas obligatori per a tothom que vulgui entrar a la planta, on es proveiran amb la indumentària obligatòria necessària (bata, gorra, polaines estèrils i, quan es treballi directament amb producte, guants, màscara i ulleres de seguretat). Té una pressió inferior a la de l'interior de la planta.
- **Sala de control de procés:** Té caràcter tècnic i és el lloc on se situa el personal fix de la planta. Compta amb aparells de control farmacotècnic i alguns d'analítics per desenvolupar el control de procés (IPC o *In Process Control*) dels estudis de desenvolupament de formulacions i de les tècniques de fabricació, així com també de les fabricacions de lots pilot. Està situada a la part central del passadís.
- **Sala de condicionament:** Destinada als processos de condicionament i estotjat dels medicaments elaborats.
- **Sala d'estabilitats:** Lloc on es conserven els productes per dur a terme els estudis d'estabilitat a curt i llarg termini, segons les normatives ICH corresponents (*International Conference Harmonisation*). Es troba condicionada a una temperatura de  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  i a una humitat relativa del  $60\% \pm 5\%$ . A més, es disposa de cambres climàtiques i estufes que permeten aplicar la resta de condicions necessàries per dur a terme qualsevol estudi d'estabilitat de primera matèria i producte acabat.
- **Unitat mecànica:** Situada en una zona a part de la planta (vestíbul previ de distribució). És el lloc on es du a terme la reparació, el manteniment i la posada a punt de la maquinària i els equips de l'SDM.

#### 1.2.2. Zona d'elaboració de formes farmacèutiques sòlides

És una zona de flux de materials i de personal, ja que integra sales d'ús general com són:

- **Magatzem de primeres matèries:** A dins es troben zones diferenciades per als principis actius, els excipients i el material d'envasat i condicionament. Està organitzat informàticament, seguint el sistema de magatzem de tipus «caòtic».

- **Sala de pesades:** Està proveïda de taules adequades per a balances, balances de tots els tipus necessaris a la finalitat de la zona i una cabina amb sostre de flux laminar vertical (zona amb aire de classe 100).

També s'hi troben les sales pròpies de la zona de sòlids com:

- **Sala de mescles, tamisatge i granulació:** És una sala polivalent on es duen a terme les operacions galèniques prèvies a l'obtenció d'un gran nombre de formes farmacèutiques. Per donar compliment de les NCF, no es treballa mai amb més d'un producte simultàniament a la mateixa zona de treball.
- **Sala de treball de llit fluid:** S'hi troba l'equipament i els accessoris necessaris per efectuar dessecacions de pólvores i granulats, granulacions per via humida, recobriments de partícules pulverulentes i minigrànuls (pèl·lets). Està dotada d'extracció de gasos i vapors, mitjançant els filtres de neteja i seguretat corresponents.
- **Sala de recobriment:** Es duen a terme els processos de recobriment per a l'obtenció de comprimits recoberts de pel·lícula (*film-coating*), de càpsules recobertes i de dragees. També compta amb extracció de gasos i vapors.
- **Sala de compressió:** Conté quatre màquines de comprimir, dues excèntriques i dues rotatòries, amb una gran varietat de jocs de matrius i punxons.
- **Sala de comprimits especials:** Està proveïda d'una màquina rotatòria de 16 estacions, per donar resposta a aquells treballs que requereixen un compliment estricte de les NCF, que evita al màxim tota possibilitat de contaminacions creuades i la seva problemàtica. També hi ha la possibilitat de controlar la humitat, que es pot reduir fins a valors del 25% d'humitat relativa, la qual cosa la fa apta per treballar amb productes higroscòpics, efervescents, etc.
- **Sala de càpsules:** Zona destinada a la dosificació de càpsules dures de gelatina.
- **Sala de neteja de la zona de sòlids:** Sala on s'efectua la neteja de tot l'equipament que ha estat utilitzat a la zona de sòlids. Disposa de presa d'aigua desionitzada.

### 1.2.3. Zona d'elaboració d'altres formes farmacèutiques

Aquesta zona ocupa fonamentalment un dels laterals del passadís central (des de l'entrada a la comporta intermèdia) i disposa de:

- **Sala de semisòlids:** On es duen a terme la investigació i l'elaboració de formes farmacèutiques semisòlides. Disposa de presa d'aire comprimit, nitrogen, buit i aigua purificada.
- **Sala de líquids:** Per al desenvolupament de dissolucions, suspensions i emulsions que donin lloc a sistemes líquids. Té presa d'aire comprimit, nitrogen i buit.
- **Sala d'aerosols:** Proveïda d'una taula pilot d'investigació i elaboració d'aerosols, amb brocal per als diferents tipus i presa dels gasos actualment permesos.
- **Sala de neteja de la zona de líquids:** Sala on s'efectua la neteja de tot l'equipament que ha estat utilitzat a la zona de líquids.

#### 1.2.4. Zona estèril

Zona destinada a l'estudi i elaboració de formes farmacèutiques estèrils, proveïda d'un climatitzador autònom amb capacitat per realitzar un mínim de 60 renovacions per hora. Aquesta zona ocupa l'altre lateral del passadís central (abans de la comporta divisòria) i consta de:

- una petita sala neta o sala blanca d'elaboració de preparacions preestèrils,
- una sala blanca d'envasat i elaboració de preparacions estèrils, i
- 3 SAS (vestíbuls o vestuaris) a través dels quals s'efectua l'entrada a les sales blanques.

Es mantenen pressions positives graduals des de l'interior a l'exterior. El tractament de l'aire d'entrada es fa mitjançant filtres HEPA. Es disposa de SAS de materials intersales amb llums UV esterilitzants, aigua per a injectables i intercomunicadors per al personal. També es pot regular i controlar la humitat ambiental, que pot arribar a ser del 20% HR, cosa que permet treballar amb productes liofilitzats (la part tècnica del liofilitzador és accessible des del passadís central, és a dir, fora de la zona estèril). Hi ha annexada una sala de rentatge de material (ampul·les, vials, tanques elastomèriques, etc.) per a l'esterilització corresponent a l'autoclau o a l'estufa d'esterilització, totes dues amb doble comporta.

## 2. CRITERIS GENERALS DE QUALITAT

La missió fonamental del farmacèutic és la salut pública i l'objectiu és la qualitat del medicament. Per tal d'aconseguir aquest objectiu la indústria farmacèutica (així com l'oficina de farmàcia i els magatzems de distribució) aplica sistemes de garantia de qualitat que garanteixen que els productes que es fabriquen siguin de la qualitat requerida per a l'ús a què són destinats. D'aquesta manera els medicaments es dissenyen i es desenvolupen tenint presents les exigències de les Normes de Correcta Fabricació o NCF (*Good Manufacturing Practices*) i les Bones Pràctiques de Laboratori o BPL (*Good Laboratory Practices*).

Per al compliment de les Normes de Correcta Fabricació (NCF), hi ha uns capítols que s'han de considerar bàsics i que són els següents:

1. Disseny de la planta farmacèutica.
2. Compra de materials: la qualitat comença amb una primera matèria correcta.
3. Control de procés: la qualitat es crea durant el procés de fabricació.
4. Formació del personal: mitjançant cursos de formació continuada en NCF i cursos per al perfeccionament professional.
5. Normatives i procediments escrits: són el suport bàsic per al compliment de les NCF.

Totes les normatives de les NCF, en relació amb el procés de fabricació de medicaments, es poden resumir en deu regles bàsiques:

- 1.- Tenir seguretat en les instruccions de fabricació escrites abans de començar el treball.
- 2.- Seguir les instruccions **exactament**. Preguntar si no es comprèn alguna cosa.
- 3.- Assegurar que s'utilitzaran els materials correctes (primeres matèries i materials de condicionament).
- 4.- Assegurar que s'utilitza l'equip correcte i que està net.

5.- Prevenir contaminacions i la contaminació creuada entre diferents productes.

6.- Estar alerta pel que fa als **errors** d'etiquetatge.

7.- Treballar amb la màxima cura i exactitud.

8.- Conservar les coses netes i ordenades.

9.- Vigilar els errors i les pràctiques incorrectes i avisar per escrit immediatament.

10.- Tenir tota la documentació del lot clara i sistematitzada incloent totes les operacions i verificacions realitzades.

S'ha de saber que dintre de les Normes de Correcta Fabricació, es parla del Control de Qualitat i dintre d'aquest mateix capítol, de les Bones Pràctiques de Laboratori d'Anàlisi (*Good Control Laboratory Practices*). L'objectiu d'aquesta normativa és aportar directives per establir sistemes i procediments, per assegurar la validesa i la reproductibilitat de les dades obtingudes dins del laboratori d'anàlisi.

Punts que cal destacar de les Bones Pràctiques de Laboratori d'Anàlisi:

1.- Calibratge i manteniment dels equips

El calibratge dels instruments, aparells, sistemes de mesura i dispositius de registre, s'haurà de fer a intervals adequats, d'acord amb un programa establert per escrit.

2.- Preparació de reactius, solucions estàndards i estàndards de referència

Les dissolucions es preparen segons una norma escrita i es contrasten per un procediment establert també per escrit, per determinar-ne la concentració. Es disposarà de substàncies patró i de referència per comparar amb les solucions preparades.

3.- Plans de mostreig

Els plans de mostreig hauran de ser documentats. Cada primera matèria, material d'envasat i producte acabat, ha de tenir un pla de mostreig que especifiqui quin és el mètode utilitzat, equip de mostreig que s'ha d'utilitzar i qualitat de la mostra (especificacions). El pla de mostreig ha de formar part de les especificacions.

4.- Procediments i mètodes

S'han de tenir a mà instruccions detallades per escrit, per seguir al peu de la lletra.

Les instruccions seran elaborades per persones qualificades, i es farà constar l'origen i fonament bibliogràfic o experimental que ha conduït a dur a terme el mètode.

El procediment ha de ser avaluat i contrastat (validat).

5.- Registres per escrit

S'ha d'anotar a la llibreta personal de laboratori o a la fitxa de treball, de manera detallada, totes les operacions que es facin.

És interessant destacar que les Bones Pràctiques de Laboratori d'Anàlisi (GCLP) i les Bones Pràctiques de Laboratori (GLP) persegueixen els mateixos objectius i són similars en el seu desenvolupament, encara que les primeres s'apliquen només al laboratori d'anàlisi i són part integrant de