

Aneks 10

PROIZVODNJA PREPARATA ZA INHALACIJU U OBLIKU AEROSOLA POD PRITISKOM SA DOZIMETROM

Načelo

Proizvodnja preparata za inhalaciju u obliku aerosola pod pritiskom i sa dozimetrom zahtijeva posebnu pažnju upravo zbog prirode oblika ovog proizvoda. Proizvodnja mora da se obavlja pod uslovima koji minimiziraju kontaminaciju česticama i mikroorganizmima. Od posebne važnosti je da se obezbijedi odgovarajući kvalitet komponenti ventila i homogenost materijala u slučaju suspenzija.

Opšte odredbe

1. Trenutno postoje dvije uobičajene metode za proizvodnju i punjenje:
 - a) Sistem punjenja u dva koraka (punjenje pod pritiskom). Aktivna supstanca se dodaje u punilac sa visokom tačkom ključanja, doza se puni u bocu, postavlja se ventil, a punilac sa nižom tačkom ključanja se ubrizgava kroz cijev ventila kako bi se napravio finalni gotov proizvod. Suspenzija aktivne supstance u puniocu se održava na hladnom, kako bi se smanjio gubitak isparavanjem;
 - b) Postupak punjenja u jednom koraku (hladno punjenje). Aktivna supstanca se dodaje u mješavinu punilaca i drži se ili pod visokim pritiskom ili na niskoj temperaturi, ili pod oba uslova. Suspenzija se onda puni direktno u bocu u jednom potezu.

Prostor i oprema

2. Ako je moguće, proizvodnju i punjenje treba obavljati u zatvorenom sistemu.
3. Prostor u kome se nalaze proizvodi ili čiste komponente mora da se snabdijeva vazduhom preko filtera, koji mora da odgovara zahtjevima najmanje klase D čistoće i u prostor mora da se ulazi kroz vazdušne propusnike.

Proizvodnja i kontrola kvaliteta

4. Ventili za aerosole sa dozimetrom su složeniji tehnički djelovi od većine djelova koji se koriste u farmaceutskoj proizvodnji. O tome mora da se vodi računa kod specifikacija, uzorkovanja i ispitivanja. Provjera sistema obezbjeđenja kvaliteta proizvođača ventila je od posebne važnosti.
5. Svi fluidi (npr. tečni ili gasni punioci) moraju da se filtriraju kako bi se otklonile čestice veće od 0,2 mikrona. Ako je moguće, poželjno je i dodatno filtriranje neposredno prije punjenja.

6. Čišćenje boca i ventila treba da se sprovodi po validiranoj proceduri, koja je u skladu sa namjenom proizvoda, kako bi se obezbijedilo odsustvo nepoželjnih mikrobioloških kontaminanata ili pomoćnih sredstava za izradu boca i ventila (npr. sredstva za podmazivanje). Nakon čišćenja, ventile treba čuvati u čistim, zatvorenim kontejnerima i treba da se preduzmu posebne mjere opreza kako ne bi došlo do kontaminacije tokom daljeg rukovanja, npr. uzorkovanja. Boce treba da se stavljaju na liniju za punjenje u čistom stanju ili da se čiste na liniji neposredno prije punjenja.
7. Treba preduzeti mjere opreza u momentu punjenja da bi se obezbijedila homogenost suspenzije tokom cijelog procesa punjenja.
8. Kada se koristi proces punjenja u dva koraka, neophodno je obezbijediti da težina bude tačna u oba koraka, kako bi se dobio ispravan sastav. U tu svrhu često je poželjna 100%-na provjera težine u svakoj fazi.
9. Kontrola nakon punjenja treba da osigura da nema nepoželjnog curenja. Ispitivanje - "test na curenje", treba da se sprovede tako da se izbjegne kontaminacija mikroorganizmima i rezidualna vlaga.