

FABRICATION DE PRÉPARATIONS PRESSURISÉES EN AÉROSOL A INHALER PRÉSENTÉES EN RÉCIPIENTS MUNIS D'UNE VALVE DOSEUSE

Principe

La fabrication de médicaments pressurisés en aérosol à inhaler présentés dans des récipients munis d'une valve doseuse requiert des dispositions particulières eu égard à la nature même de cette forme pharmaceutique. Elle doit se dérouler dans des conditions qui minimise la contamination microbienne et particulaire. L'assurance de la qualité des composants de la valve et, dans le cas des suspensions, l'homogénéité du produit est aussi particulièrement importante.

Généralités

1. Deux méthodes générales de fabrication et de remplissage sont actuellement utilisées :
 - a. le système à deux passes (remplissage sous pression). Le principe actif est en suspension dans un propulseur à point d'ébullition élevé, la dose est introduite dans le récipient, la valve est sertie et le propulseur à point d'ébullition moins élevé est injecté par le tuyau de la valve afin d'obtenir le produit fini. La suspension du principe actif dans le propulseur est maintenue à basse température pour réduire la perte par évaporation ;
 - b. le système à une passe (remplissage à froid). Le principe actif est mis en suspension dans un mélange de propulseurs et maintenu soit sous haute pression ou à basse température, soit sous haute pression et à basse température. La suspension est alors introduite directement dans le récipient en une seule opération.

Locaux et matériel

2. La fabrication et le remplissage doivent être effectués, dans la mesure du possible, en système fermé.
3. Lorsque les produits ou les accessoires propres sont exposés à l'air, la zone doit être alimentée en air filtré, doit au minimum être conforme aux exigences de la classe d'air D et son accès doit se faire par des sas.

Production et contrôle de la qualité

4. Les valves doseuses pour préparations pressurisées en aérosol sont des accessoires d'ingénierie plus complexe que la plupart des autres accessoires utilisés en production

pharmaceutique. Les spécifications, l'échantillonnage et les essais doivent être adaptés à cette situation. L'audit du système d'assurance de la qualité chez le fabricant de valves revêt une importance particulière.

5. Tous les fluides (par exemple, les propulseurs liquides ou gazeux) doivent être filtrés en vue de retenir des particules dont la taille est supérieure à 0,2 micron. Il est souhaitable de procéder, si possible, à une nouvelle filtration immédiatement avant le remplissage.
6. Les récipients et les valves doivent être nettoyés selon une procédure validée appropriée à l'utilisation du produit pour garantir l'absence de contaminants, tels que des auxiliaires de fabrication (par exemple des lubrifiants), ou des contaminants d'origine microbiologique. Après le nettoyage, les valves doivent être stockées dans des récipients propres et fermés et des précautions doivent être prises en vue de ne pas introduire de contamination au cours d'une manipulation ultérieure, par exemple lors du prélèvement d'échantillons. Les récipients doivent alimenter la chaîne de remplissage dans un état propre ou être nettoyés en ligne juste avant le remplissage.
7. Des précautions doivent être prises pour garantir l'homogénéité des suspensions au point de remplissage pendant tout le processus.
8. Dans le cas d'une fabrication en deux passes, il est indispensable de faire en sorte que les deux remplissages soient de poids correct en vue d'obtenir la composition désirée. Dans ce but, un contrôle systématique (100%) du poids à chaque étape est souvent souhaitable.
9. Les contrôles après remplissage doivent permettre de garantir l'absence de fuite indésirable. Tout contrôle de fuite doit être effectué de façon à éviter la contamination microbienne ou l'humidité résiduelle.