

**FABRICAGE VAN BEREIDINGEN VOOR DOSISAEROSOLEN ONDER DRUK VOOR INHALATIE****Beginsel**

Voor de fabricage van aerosolproducten onder druk met doseerventielen die bedoeld zijn voor inhalatie is bijzondere aandacht vereist vanwege de bijzondere aard van het product. De fabricage dient plaats te vinden onder omstandigheden die microbiële contaminatie en contaminatie door vaste deeltjes beperken. Ook de kwaliteit van de ventielonderdelen en, in het geval van suspensies, de uniformiteit dient te worden gewaarborgd.

**Algemeen**

1. Momenteel zijn er twee gangbare methoden voor het fabriceren en afvullen:
  - a. Tweetrapssysteem (vullen onder druk). Het werkzame bestanddeel wordt gesuspenderd in een drijfgas met een hoog kookpunt en de benodigde dosis wordt in de inhalator gedaan, daarna wordt het ventiel op het recipiënt vastgeklemd en het drijfgas met een lager kookpunt wordt geïnjecteerd door de ventielsteel om zo het eindproduct te bekomen. Het in drijfgas gesuspenderde werkzame bestanddeel wordt koel gehouden om het verlies door verdamping te beperken.
  - b. Eéntraps-proces (koud vullen). Het werkzame bestanddeel wordt gesuspenderd in een mengsel van drijfgassen en onder hoge druk en/of op een lage temperatuur gehouden. De suspensie wordt daarna rechtstreeks en in één keer in het recipiënt afgevuld.

**Lokalen en apparatuur**

2. De fabricage en het vullen dienen zoveel mogelijk te worden uitgevoerd in een gesloten systeem.
3. Op plaatsen waar de producten of schone onderdelen aan de lucht worden blootgesteld, dient de toegevoerde lucht van de ruimte te worden gefilterd, dient de ruimte te voldoen aan de eisen van tenminste een ruimte van klasse D en mag deze alleen toegankelijk zijn via luchtsassen.

**Productie en kwaliteitscontrole**

4. Doseerventielen voor aërosolen zijn technisch gecompliceerder dan de meeste andere componenten die bij farmaceutische productie worden gebruikt. Daarmee dient rekening te worden gehouden bij het opstellen van de specificaties, bemonstering en testen. Het is bijzonder belangrijk om het kwaliteitsborgingsysteem van de fabrikant

van het ventiel te auditeren.

5. Alle vloeistoffen (bijv. vloeibare of gasvormige drijfgassen) dienen te worden gefilterd om vaste deeltjes die groter zijn dan 0,2 micron te verwijderen. Daarnaast is het gewenst, indien mogelijk, onmiddellijk voor het afvullen een extra filtratie uit te voeren.
6. De recipiënten en ventielen dienen te worden schoongemaakt volgens een gevalideerde procedure die is afgestemd op het gebruik van het product om te waarborgen dat er geen contaminanten zoals fabricagehulpmiddelen (bijv. smeermiddelen) of ongewenste microbiologische contaminanten achterblijven. Na reiniging dienen de ventielen te worden bewaard in schone, gesloten recipiënten en dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen om te vermijden dat er bij latere stappen, zoals het nemen van monsters, contaminatie plaatsvindt. Recipiënten dienen schoon te worden aangeleverd bij de afvullijn of vlak voor het vullen op de lijn te worden gereinigd.
7. Er dienen voorzorgsmaatregelen te worden getroffen om ervoor te zorgen dat suspensies aan het afvulpunt gedurende het vulprocédé uniform zijn.
8. Wanneer een vulprocédé in twee fase wordt toegepast, dient ervoor te worden gezorgd dat in beide fasen een correct gewicht wordt gebruikt, zodat de uiteindelijke samenstelling correct is. Hiertoe is 100% gewichtscontrole in elke fase vaak gewenst.
9. Controles na het afvullen dienen te garanderen dat er geen sprake is van ongewenste lekkage. De controle op lekkage dient zodanig te worden uitgevoerd dat microbiële contaminatie of contaminatie door restvocht wordt voorkomen.