

615.4

B24

I. Barbăroșie

E. Diug

N. Ciobanu

Tehnologia medicamentelor industriale

Știința
1993



MINISTERUL ȘTIINȚEI ȘI ÎNVĂȚĂMÎNTULUI
AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ „N. TESTEMIȚANU”

I. Barbăroșie
E. Diug
N. Ciobanu

Tehnologia medicamentelor industriale

BIBLIOTECA
USM „N. TESTEMIȚANU”

572665/2

Chișinău „Știința”
1993

CZU 615.014 (075.8)
B 24

În manual și-au găsit elucidarea bazele teoretice și practice ale tehnologiei medicamentelor produse industrial. Sînt prezentate aparatura și utilajul contemporan, destinate efectuării proceselor concrete, cît și a celor complexe. Sînt descrise pozițiile contemporane de perfecționare a tehnologiei medicamentelor industriale.

Manualul este scris în conformitate cu programul analitic "Tehnologia medicamentelor" și este destinat pentru studenții de la farmacie.

Recenzenți: A. Nistrean, I. Trigubenco, doctori în farmacie, conferențieri,
Iu. Popovici, doctor farmacist la Universitatea de Medicină și Farmacie Iași

Aprobat de Comisia de experți Medicină a Ministerului Științei și Învățămîntului al Republicii Moldova

B $\frac{410400000 - 62}{M 755 (10) - 93}$ La comandă

ISBN 5-376-01804-0

© I. E. Barbăroșie,
E. M. Diug, N. T. Ciobanu, 1993

PREFAȚĂ

Formele medicamentoase industriale (specialitățile) alcătuiesc în receptura farmaceutică circa 80% și numărul lor mereu tinde să se mărească. În legătură cu aceasta, o deosebită însemnătate la ora actuală are disciplina de specialitate a farmacistului – tehnologia medicamentelor industriale, scopul însușirii căreia este de a solicita studenții de la farmacie să prepare în condiții de uzină soluții, comprimate, capsule, supozitoare, soluții injectabile, soluții extractive din produse vegetale, să efectueze standardizarea lor și analiza indicilor tehnologici, să determine influența factorilor farmaceutici asupra eficacității terapeutice a medicamentelor și să asigure stocarea lor adecvată.

Actualmente producerea medicamentelor industriale este concentrată, în general, la uzinele farmaceutice care se află în subordonarea Ministerului Sănătății. Aceste întreprinderi livrează practic toate grupele de preparate. Unele medicamente se produc la întreprinderile aflate în subordonarea Ministerului Agriculturii și Alimentației.

Îmbunătățirea asigurării cu medicamente determină necesitatea măririi volumului de producție, ridicarea nivelului de deservire, cît și urgentarea livrării medicamentelor, lărgirea sortimentului formelor medicamentoase ce ar permite medicului să selecteze formele cele mai adecvate, introducerea tehnologiilor progresive.

Obiectul tehnologia medicamentelor industriale se bazează pe cunoștințele studentului acumulate la așa discipline ca chimia organică, anorganică, fizică și coloidală, farmaceutică, fizică, botanică, farmacognozia etc.

În manual și-au găsit elucidarea afit formele medicamentoase clasice, cît și cele contemporane. O atenție deosebită s-a acordat descrierii utilajului special și instalațiilor folosite în industrie la diferite operații tehnologice.

Manualul ne oglindește concepțiile contemporane și starea la zi a tehnologiei comprimatelor, drajeurilor, soluțiilor injectabile, tincturilor, extractelor, unguentelor, formelor medicamentoase rectale. Capitolele consacrate producerii comprimatelor și a formelor medicamentoase injectabile sînt prezentate mai detaliat, deoarece ele ocupă un volum considerabil în tehnologia industrială. De exemplu, comprimatele alcătuiesc circa 50% din tot sortimentul medicamentelor și volumul lor crește continuu anual.

Prezintă interes metodele comprimării directe, comprimării separate a substanțelor medicamentoase în comprimate cu multe straturi și acoperite cu diferite învelișuri, compactarea uscată a substanțelor medicamentoase prin valțare.

La producerea soluțiilor injectabile în fiole se aplică pe larg metoda înfiolării în vid, combinarea metodelor de spălare prin condensarea cu vapori cu cea ultrasonoră și în turbovid, care de asemenea sînt oglindite pe larg în capitolele corespunzătoare.

Alte teme cum sînt suspensiile, emulsiile, supozitoarele, unguentele etc. sînt prezentate mai succint, subliniind îndeosebi specificul tehnologiei și utilajul. Studiind aceste teme, studentul trebuie să se bazeze pe cunoștințele obținute în cursul tehnologiei medicamentelor în farmacie.

INTRODUCERE

Tehnologia medicamentelor este știința care studiază noțiunile teoretice și practice, necesare realizării medicamentelor, și evaluarea biofarmaceutică a acestora.

Obiectul de studiu al tehnologiei medicamentelor este procesul de transformare a substanțelor medicamentoase în forme medicamentoase apte să fie administrate în scop curativ (aerosoli, soluții, comprimate, soluții injectabile, unguente, supozitoare etc.).

Realizarea acestor forme se face pe scară largă, în industria farmaceutică, după formule elaborate în urma studiilor și verificării lor minuțioase.

Scopul principal al disciplinei este studiul bazelor teoretice și practice la prepararea medicamentelor finite, al aparatului și utilajului tehnologic, destinate evaluării diferitelor procese tehnologice mecanizate, cît și a celor automatizate, desăvîrșirea formelor medicamentoase și studierea celor noi.

Cuvîntul *tehnologie*, intrat în limbajul modern, subliniază obținerea, de obicei pe scară industrială cu mijloace mecanizate și automatizate, a unor produse farmaceutice sigure, eficiente, acceptabile, cu o prezentare ireproșabilă.

Cu toate acestea, denumirea veche de "Farmacie galenică" mai continuă să fie folosită deseori în literatură. Termenul de "farmacie" provine de la grecescul "pharmacon", care înseamnă *remediu, leac, medicament*. Al doilea component al denumirii este dat în cinstea lui Claudius Galenus, celebru medic și farmacist roman, care a scris pentru prima dată o serie de lucrări importante despre prepararea medicamentelor datorită cărora este considerat drept fondatorul farmaciei.

Tehnologia medicamentelor abordează o serie largă de preocupări destul de diverse cum ar fi: studiul formulării și al biodisponibilității medicamentelor; studiul operațiilor și proceselor tehnologice specifice, utilizate la producerea medicamentelor; studiul problemelor referitoare la stabilitatea și condiționarea produselor. La acestea se adaugă controlul calității medicamentelor.

Calitatea medicamentelor poate fi definită ca fiind suma factorilor care contribuie la siguranța, eficacitatea și accesibilitatea produsului. Pentru a realiza aceste deziderate este esențial să se elaboreze o formulă concepută în mod optim și o preparare riguroasă, care poate fi realizată întocmai numai în condiții de uzină specializată. La prepararea medicamentelor se ține seamă de patru grupe de factori: biofarmaceutici, fizico-chimici, microbiologici și tehnici. Farmacistul are obligația etică și legală de a furniza medicamente corect dozate, eficiente terapeutic, acceptabile pentru pacienți, stabile chimic, fizic și microbiologic.

Substanța medicamentoasă trebuie să atingă scopul urmărit și să fie eficientă în cantitate cât mai mică, pentru a feri organismul de eforturi inutile legate de surplusul de medicament și procesul biotransformării. Deseori numai o cantitate mică de substanță medicamentoasă atinge organul țintă, restul fiind eliminat fără să aibă efect terapeutic.

Această cedare la țintă este o direcție nouă care urmărește optimizarea administrării medicamentelor.

Un rol deosebit în stabilitatea formelor medicamentoase din punct de vedere fizico-chimic și microbiologic îl are ambalarea formelor finite.

Partea întâi. GENERALITĂȚI

Capitolul 1

ORGANIZAREA PRODUCERII DE MEDICAMENTE ÎN CONDIȚII DE UZINĂ

Majoritatea medicamentelor eliberate din farmacii sînt produse pe cale industrială. Producerea industrială a medicamentelor se caracterizează printr-un grad înalt de dezvoltare, deoarece la baza ei stă folosirea largă a mașinilor, aparatelor, liniilor mecanizate și automatizate.

Un specific al producerii medicamentelor industriale este profilarea lor într-o ramură, ce înseamnă crearea întreprinderilor specializate pentru producerea unui medicament sau a câtorva. Actualmente, producerea medicamentelor este concentrată la uzina farmaceutică "Farmaco" din Chișinău, unde se produce majoritatea posibilă de medicamente în condițiile Republicii Moldova. Celelalte sînt provenite din import din diferite țări.

Uzina farmaceutică "Farmaco" din Chișinău, de exemplu, este construită pe principiu de secție: galenică, de comprimate, de fiole și de ambalare. În cea galenică se produc de obicei extracte și tincturi, cît și preparate neogalenice. În această secție se extrage produsul vegetal prin diferite metode (macerare, percolare, circulare etc.), se fac operațiile de separare a fazelor lichide de cele solide (decantarea, filtrarea, centrifugarea, presarea), antrenarea etanolului și a altor extragenți, evaporarea, uscarea în vid, dizolvarea, amestecarea etc.

În secția de comprimate se efectuează operațiile principale: pulverizarea substanțelor inițiale, amestecarea, granulara și comprimarea propriu-zisă.

În secția de fiole se prepară soluții injectabile în fiole. Aici ciclul de producție este alcătuit din dizolvarea substanțelor medicamentoase, filtrarea soluțiilor, fabricarea fiolelor, pregătirea lor pentru umplere (spălarea și alte operații), umplerea, sudarea, sterilizarea și etichetarea.

În secția de ambalare are loc divizarea și ambalarea producției finite.

Lucrul în secții se face pe hale, unde se prelucrează un anumit tip de producție sau se efectuează operații anumite.

Fiecare uzină, în afară de secțiile de bază, are și secții auxiliare, care îndeplinesc împreună programul de producere prin deservirea lor. Dintre

acestea pot fi menționate secția de reparare, cazangeria, secția de carton, depozitul, transportul etc. Un loc deosebit la uzină îl ocupă laboratorul experimental central (L. E. C.), care rezolvă întrebările legate de modernizarea producerii, și secția controlului tehnic (S.C.T.), care se ocupă cu controlul la etapele de producere și care sancționează livrarea producției finite de la uzină.

Pentru uzinele de înaltă specializare este caracteristică metoda continuă de lucru, mecanizarea maximă a procesului tehnologic și în unele cazuri automatizarea deplină a producerii. În ele se produc capsule gelatinoase, aerosoli, preparate extractive, stimulenți biogeni, emplastre, sinapisme, supozitoare etc. O astfel de specializare a uzinelor dă posibilitate de a concentra atenția asupra elaborării și introducerii în producție a tehnologiilor progresiste la acel fel de medicamente și desăvârșirii calității lui. Principala tendință care caracterizează dezvoltarea producerii de medicamente sînt cercetările continue ale noilor forme medicamentoase cu un efect terapeutic mai pronunțat și nocivitate minimă.

1.1. CONDIȚIILE LIVRĂRII CENTRALIZATE A MEDICAMENTELOR

Pentru prepararea medicamentelor pe cale industrială sînt necesare anumite condiții:

- 1) cererea în masă a medicamentului, ce asigură rentabilitatea producerii lui;
- 2) stabilitatea materiei prime și a produsului finit. În afară de aceasta, trebuie de avut rezerve necesare de produs finit pentru a asigura la timp și fără întrerupere cererea în medicamente. Toată perioada aceasta de timp medicamentul nu trebuie să-și piardă calitatea și efectul terapeutic. Atare problemă se soluționează prin utilizarea stabilizatorilor, liofilizării, microcapsulării, acoperirii cu filme de protecție, crearea ambalajelor speciale etc.;
- 3) standardizarea materiei prime și a medicamentelor pentru asigurarea livrării producției omogene conform cerințelor documentelor tehnice de normare prin folosirea tehnologiilor contemporane și desăvârșirea producției. În același timp industria farmaceutică are cîteva standarde la una și aceeași formă medicamentoasă care include ingredientul necesar în diferite doze, necesare pentru tratarea bolnavilor.

1.2. PRINCIPIILE GENERALE DE ORGANIZARE A PRODUCERII ÎN INDUSTRIA FARMACEUTICĂ

Organizarea producerii de medicamente la întreprinderile farmaceutice are particularitățile sale. Pentru asigurarea calității înalte a producerii de medicamente și a rentabilității ei, legată de diversele operațiuni tehnologice, la întreprinderile farmaceutice se folosește pe larg principiul muncii separate. Întreprinderile farmaceutice mari au un complex de secții specializate. Secția este subdiviziunea de producere de bază a întreprinderii, destinată pentru îndeplinirea unui grup de procese identice (de măcinare, de extragere, de ambalare etc.) sau pentru livrarea producției unice (de comprimate, de fiole, de aerosoli etc.). Fiecare secție are sectoare sau hale, unde se efectuează operații unice, care alcătuiesc procesul tehnologic. De exemplu, secția de înfiolare are sectoarele: de spălare, dizolvare, umplere a fiolelor, sudare, sterilizare etc.

La o asemenea organizare a producerii, o mare însemnătate are planificarea sectoarelor secției. Amplasînd mașinile, trebuie de ținut cont de torentul de producție, care este una din condițiile principale pentru sporirea productivității muncii în secție. În caz ideal aceasta este crearea liniilor automatizate în flux, care prezintă o grupă de mașini, aparate contactate și conutate între ele astfel încît să îndeplinească consecutiv toate operațiile tehnologice, transportînd automat producția după mersul torentului. Bunăoară, linia automată în secția de înfiolare efectuează spălarea fiolelor, umplerea lor cu soluție, sudarea, controlul etanșeității și al purității soluției în fiole ș. a. m. d.

Lucrul întreprinderilor industriale se caracterizează printr-o reglementare strictă și planificată a producerii, deoarece se prelucrează cantități mari de material și o greșeală cît de mică în tehnologie poate duce la prejudicii materiale mari și rebut de producere. Pentru orice eventualitate, procesul de producere se efectuează în condiții concret standarde, care sînt prevăzute de regulamentul industrial.

1.3. PRINCIPIILE DE ELABORARE ȘI AUTORIZARE A MEDICAMENTELOR NOI

Cercetările savanților în domeniul elaborării și studierii medicamentelor se dezvoltă mereu. Aceasta se lămurește prin creșterea cerințelor față de

produsul finit, de aceea ramura dată a științei se află mereu în centrul atenției savanților și businessmenilor. Rezultatele și-au găsit oglindire în elaborarea noilor principii de creare a formelor medicamentoase noi și producerea lor industrială.

Ciclu deplin în elaborarea formelor medicamentoase finite este alcătuit din următoarele etape principale:

1) cercetarea, elaborarea tehnologiei substanței medicamentoase și a metodelor controlului analitic;

2) elaborarea conținutului formei medicamentoase și tehnologia de preparare a ei, cercetările farmacologice ale substanței și ale produsului finit;

3) standardizarea și metrologia, stabilirea termenului valabil, elaborarea documentației tehnice de normare la substanță și la forma medicamentoasă;

4) studierea clinică a medicamentului;

5) realizarea în producere.

Pentru a ameliora cât de puțin situația critică din țară în aprovizionarea cu medicamente a bolnavilor și cu scopul de a consolida toate forțele științifice, care activează în domeniile sintezei, cercetării, aprobării și producerii medicamentelor, în special a celor ce se bazează pe materia primă locală, prin hotărîrea Consiliului de Miniștri nr. 472 din 17 decembrie 1990 în Republica Moldova a fost organizat Centrul Farmaceutic Științific și de Producere.

În sarcinile lui de bază intră: cercetarea florei și faunei locale, ca surse de medicamente pentru oameni și animale; sinteza și scriningul substanțelor chimice noi; studierea acțiunii farmacologice în condiții de laborator a substanțelor cu posibile activități biologice obținute din produse vegetale, țesuturi animaliere sau sintetice și testarea lor; studierea chimico-analitică a substanțelor medicamentoase; aprecierea formelor medicamentoase; aprobarea medicamentelor noi și a formelor medicamentoase respective la voluntari și bolnavi; pregătirea documentației tehnice de normare (monografie farmaceutică, regulament de producție etc.) necesară pentru aprobarea în clinică și producerea medicamentelor; aprobarea clinică a medicamentelor și formelor medicamentoase noi etc.

Operațiile cele mai responsabile în elaborarea medicamentelor sînt:

– obținerea substanței și dovada eficacității ei biologice, cît și indicarea evaluării ei față de analogi;

– elaborarea componenței și tehnologiei formei medicamentoase, studiul interacțiunii dintre substanța activă și cele auxiliare și biotransformarea medicamentului în organismul animalelor și cel uman;

– standardizarea și calitatea superioară a substanței și formei ei medicamentoase;

– existența în producere a tehnologiei și utilajului corespunzător pentru realizarea în practică a preparatului propus.

Elaborarea formelor medicamentoase noi cer folosirea diferitelor substanțe auxiliare cu proprietăți fizico-chimice diferite – purtătoare de medicamente. Cercetătorii acordă o atenție foarte mare formării complexilor substanțelor medicamentoase cu biopolimerii, ce permit elaborarea formelor medicamentoase contemporane. Întrebuințarea polimerilor și a altor substanțe auxiliare permite elaborarea de forme medicamentoase principial noi cum sînt sistemele osmotice, microsferile cu magnet, care asigură cedarea cu viteză controlată a medicamentului în organism, iar în caz necesar – acțiune prelungită.

Elaborarea formelor medicamentoase noi cere efectuarea vastelor cercetări farmacocinetice cu studiul particularităților membranelor celulare și transportul substanțelor medicamentoase în organismul uman. De aceea elaborarea unui medicament nou este un proces laborios, care durează circa 10 ani. Din aproximativ 8 000 de substanțe sintetizate sau izolate numai una devine medicament. Din acești ani, cercetările cu caracter farmaceutic au o perioadă de circa 5 ani. Din punct de vedere farmaceutic medicamentului trebuie să i se asigure stabilitatea produsului, omogenitatea, disponibilitatea biologică optimă, efecte secundare minime, comoditate în administrare pentru bolnav. Directivele noi de cercetare actuală urmăresc să pună la punct un principiu activ determinat, un preparat din care organismul să aibă un profit cît mai mare.

1.3.1. Autorizarea și supravegherea medicamentului

Medicamentul de uz uman este orice substanță, amestec de substanțe sau produse de origine vegetală sau animală, utilizate în vederea modificării sau studierii unui sistem fiziologic sau a unei stări patologice în scopul vindecării, prevenirii sau diagnosticării suferințelor organismului și în interesul subiectului cărui îi este administrat medicamentul.

Pentru utilizarea în terapeutică orice medicament trebuie să fie autorizat și înregistrat de Ministerul Sănătății. Autorizarea este actul prin care Ministerul Sănătății acordă unităților producătoare dreptul de a fabrica medicamentul.

Înregistrarea este operația prin care Ministerul Sănătății emite actul ce permite deținerea și elaborarea de către farmacii și depozite farmaceutice, precum și recomandarea și folosirea de către medici a unui medicament, fabricat în țară sau provenit din import.

Cererea de autorizare și înregistrare a unui medicament este adresată Comisiei medicamentului a Ministerului Sănătății de către persoana sau instituția responsabilă de introducerea sa în circuitul terapeutic (fabricant, importator, proprietar, concesionar etc.).

Cererea de autorizare și înregistrare cuprinde: numele și adresa solicitantului; numele producătorului și numărul autorizației sale; denumirea comercială și internațională a medicamentului; forma medicamentoasă; compoziția completă (formula chimică a substanței (substanțelor) active, excipienții, denumirea botanică a componentelor și excipienții); proprietățile produsului (clasificarea terapeutică); indicații terapeutice; doza, căile de administrare, modul de utilizare; efecte adverse; contraindicații, precauții, interacțiuni; ambalaj; eticheta; termen de valabilitate, condiții de conservare; înregistrarea în străinătate (țara, data, numărul autorizației).

La cererea de autorizare și înregistrare se anexează: cele patru dosare (farmaceutic, farmacologic preclinic, toxicologic preclinic, clinic), întocmite conform prevederilor din "Norme privind documentația necesară pentru înregistrarea medicamentelor de uz uman" care fac parte integrantă din documentația necesară; prospectul de ambalaj; descrierea și prezentarea ambalajului, etichetelor; probe pentru analizele de laborator (fizico-chimică, microbiologică, biologică, galenică), pentru substanțele active, pentru forma în care produsul va fi comercializat și substanțele de referință; proiectul Standardului Tehnic de Normare (pentru produsele indigene); angajamentul de a respecta decizia privind retragerea medicamentului din terapeutică în cazul unei hotărâri a Ministerului Sănătății; copia certificatului de înregistrare în țara de origine pentru produsele farmaceutice străine care urmează a fi înregistrate în Republica Moldova.

Pentru autorizare sînt necesare două etape. Inițial, la cerere, solicitantul anexează: dosarul farmaceutic, dosarele farmacologic și toxicologic preclinic. Documentele sînt analizate de comisie. În cazul unor concluzii favorabile, comisia aprobă trecerea la cercetarea clinică, indică și autorizează clinicile care vor face această cercetare. Probele din medicamentul pregătit pentru cercetarea clinică vor fi analizate la Comisia medicamentului.

Cercetarea clinică se va face în cel puțin trei servicii de specialitate, prin înțelegerea dintre producător și executant, pe baza unui protocol

aprobat de Comisia medicamentului care va avea dreptul, atunci cînd consideră necesar, să controleze desfășurarea cercetării clinice.

După efectuarea cercetării clinice Comisia medicamentului analizează rezultatele. Dacă cercetarea s-a confirmat prin protocol și rezultatele sînt prevăzute, Comisia se pronunță asupra autorizării și trimite toată documentația la Ministerul Sănătății. Dacă efectele terapeutice nu sînt bune sau medicamentul prezintă un raport beneficiu-risc nesatisfăcător, Comisia respinge produsul.

Pentru medicamentele cunoscute și înregistrate în țară, prezentate în forme medicamentoase noi și dozate nou, este necesar dosarul farmaceutic al formei noi, cu justificarea eficacității acesteia. În funcție de produs și indicații terapeutice, Comisia va aprecia, dacă este necesară și verificarea clinică.

În cazul asocierilor de medicamente cunoscute sînt necesare dosarul farmaceutic al asocierii, dosarul farmacologic preclinic și toxicologic cu date experimentale obținute prin administrarea asocierii, dosarul clinic obținut prin administrarea asocierii (la aprecierea Comisiei medicamentului).

Pentru medicamentele administrării externe locale sînt necesare: dosarele farmaceutic, farmacologic, preclinic cu cercetări adecvate, inclusiv absorbția după administrarea locală; dosarul toxicologic cuprinzînd toxicitatea acută și cronică, toleranța locală, proprietățile sensibilizante; dosarul clinic cu cercetări efectuate în cel puțin două servicii de specialitate.

Pentru medicamentele care vor fi eliberate fără prescripție medicală, în general, sînt necesare documentele indicate anterior. În toate cazurile se va prezenta un dosar farmaceutic complet. Dosarele farmacologic și toxicologic preclinic, dosarul clinic cu cercetări efectuate în cel puțin două servicii de specialitate se vor prezenta la recomandarea Comisiei medicamentului.

În cazul produselor fitoterapeutice este nevoie de dosarul farmaceutic complet. Comisia medicamentului va aprecia pentru fiecare produs, dacă este cazul să se solicite dosarul farmacologic preclinic, dosarul toxicologic preclinic și dosarul clinic și va indica modul de elaborare a acestora (numărul clinicilor, bolnavilor, durata administrării etc.).

1.3.2. Procedura de autorizare și înregistrare

După primirea cererii de autorizare și înregistrare, secretarul Comisiei medicamentului o prezintă biroului pentru examinare. Cererea acceptată este repartizată după cum urmează:

- Dosarul farmaceutic și probele pentru analizele de laborator la Centrul

Farmaceutic Științific și de Producere. Analizele de laborator sînt obligatorii pentru toate medicamentele care urmează a fi autorizate și înregistrate, atît din producția internă, cît și din import. Institutul (Centrul) avizează Standardul Tehnic de Normare. Dosarele farmacologic preclinic, toxicologic preclinic și clinic se expediază la colectivele de experți ale Comisiei. În cazul cînd documentația prezentată de propunător este incompletă, cererea este restituită acestuia împreună cu observațiile și recomandările corespunzătoare.

Examinarea dosarelor și analizele de laborator se finalizează în rapoarte încheiate cu concluzii privind avizarea Comisiei în cel mult 3 luni. Întregul material privind un medicament este analizat ulterior în planul Comisiei.

În cel mult 6 luni de la primirea cererii Comisia dă avizul, pe care-l înaintează împreună cu întregul material la Ministerul Sănătății, precizînd modul de eliberare a medicamentului.

Ministerul eliberează autorizația de fabricație și certificatul de înregistrare. În certificat se va menționa modul de eliberare a medicamentului (cu sau fără prescripția medicului) exclusiv prin farmacii sau și prin alte organizații.

În caz de aviz nefavorabil, rapoartele trebuie să cuprindă justificarea aprecierii și eventuale recomandări. Avizul nefavorabil este comunicat propunătorului de către biroul Comisiei. În decurs de 30 zile de la primirea comunicării, propunătorul poate înainta Comisiei completările necesare reanalizării cererii sau poate solicita să fie audiat de Comisie.

Înregistrarea este valabilă timp de 5 ani. Ea poate fi reînaintată la cererea titularului înregistrării. Pentru reînregistrare titularul se adresează Comisiei medicamentului cu o cerere-tip. O nouă înregistrare trebuie solicitată și în cazul cînd s-au adus modificări calitative și cantitative ale unui principiu activ, în posologia, metodele de analiză, termenul de valabilitate, modificări care pot influența acțiunea medicamentului, efectele adverse sau contraindicațiile. Dacă se acordă un nou certificat, înregistrarea precedentă este radiată.

Pentru cazuri deosebite, de medicamente noi, recomandate în boli grave sau pentru care nu există mijloace terapeutice alternative, satisfăcătoare, se poate permite utilizarea înainte de înregistrare, printr-o autorizare provizorie, valabilă cel mult un an, eliberată de Comisia medicamentului. În funcție de necesități Comisia poate prelungi autorizarea provizorie pe perioada de un an.

Cererea pentru înregistrarea produselor homeopatice se adresează Comisiei medicamentului și trebuie să cuprindă: numele și adresa solicitantului, numele producătorului și numărul autorizației sale, denumirea produsului.

La cerere se anexează: 1) *pentru produse fără indicații terapeutice*: prezentarea produsului, argumente în favoarea utilizării produsului ca preparat homeopatic (bibliografie homeopatică), calitatea și controlul materiei prime, deservirea procedeelelor de fabricare și de control, prima diluție eliberabilă de la care produsul se poate considera netoxic; forme farmaceutice utilizate; 2) *pentru produse cu indicații terapeutice*: prezentarea produsului, formula, calitatea și controlul materiilor prime, descrierea procedeelelor de fabricare și de control, forme farmaceutice utilizate, justificarea indicațiilor terapeutice revendicate (testări clinice comparative cu un placebo sau un medicament alopatic).

Comisia medicamentului analizează documentele primite și se pronunță asupra autorizării produsului, trimite documentația necesară autorizării la Ministerul Sănătății. Ultimul eliberează autorizația de fabricație sau certificatul de înregistrare.

1.4. SUPRAVEGHEREA MEDICAMENTELOR INDUSTRIALE

Comisia medicamentului urmărește, împreună cu producătorul și beneficiarul, existența, siguranța și calitatea tuturor preparatelor farmaceutice (produse din țară și din import), precum și alte acțiuni privind supravegherea medicamentelor.

În acest scop, Comisia medicamentului primește de la Institutul de Cercetări Științifice (centru), instituții de învățămînt superior medico-farmaceutic, industria farmaceutică, spitale și secții clinice și de la personalul sanitar informații privind reacțiile adverse, intoxicații, interacțiuni, precum și alte observații despre medicamente, în cadrul acțiunii de farmacovigilență, analizează eficiența, siguranța și calitatea medicamentelor.

1.5. NOMENCLATURA MEDICAMENTELOR INDUSTRIALE

Nomenclatura medicamentelor prin complexitatea ei formală oglindește complexitatea problemelor de fond, pe care le ridică medicamentul modern.

Denumirea chimică sistemică, care redă structura chimică a substanței medicamentoase, este, de obicei, prea complicată pentru unele medicamente cu structură simplă sau relativ simplă.

Denumirea generică sau comună, de regulă, o prescurtare a denumirii chimice, are caracter oficial. Denumirea generică poate fi internațională sau oficială. Denumirea internațională (DCI – *denominatio communis internationalis*) este propusă sau recomandată de Organizația Mondială a Sănătății și are ca scop internaționalizarea denumirilor substanțelor medicamentoase și se folosește în literatura științifică. Denumirea oficială este cea prevăzută în farmacopee și reprezintă denumirea oficială în țara respectivă.

Denumirea comercială sau înregistrată (se notează cu indicativul R) este stabilită de firma sau fabrica care a preparat medicamentul și este considerată ca o garanție a calității acestuia. Ea se referă la medicament în forma finală, care cuprinde substanța sau substanțele active și substanțe auxiliare, prezentate într-o formă medicamentoasă. Denumirile comerciale sînt larg răspîndite și se întrebuițează curent în prescripție. Ele sînt, de regulă, simple și ușor de memorat, dar nu întotdeauna adecvate, pufînd preta la confuzii, chiar la greșeli terapeutice. Numărul mare al denumirilor comerciale străine reprezintă astăzi o dificultate serioasă pentru cunoașterea și recunoașterea medicamentelor. Un exemplu ilustrativ sînt acidul salicilic, vitamina B₁₂ etc., care au peste 100 de denumiri comerciale.

1.6. NORMAREA PRODUCȚIEI DE MEDICAMENTE INDUSTRIALE

Calitatea medicamentelor depinde direct de calitatea produsului vegetal inițial (conținutul principiilor active), a preparatelor inițiale (conținutul în ele al substanței pure) și de puritatea acestora. Impuritățile preparatelor medicamentoase pot fi, în primul rînd, eliminările materialelor din care-i confecționată aparatura, utilizată la prepararea medicamentelor, și ale produsului vegetal din care e pregătit. De exemplu, producînd extracte, la extragerea substanțelor active din produsul vegetal sînt folosite percolatoare metalice. Ultimele pot cauza apariția în extracte a metalelor grele: plumbul din stanare, fierul și, ce este foarte periculos, arseniul. Produsul vegetal inițial de asemenea conține amestecuri de impurități de natură minerală și organică, care într-o măsură oarecare se reflectă asupra purității extractului. În sfîrșit, calitatea extractului ca preparat medicamentos depinde de conținutul necesar în el al substanțelor active.

Calitatea medicamentelor de asemenea depinde și de metoda lor de preparare. Pot fi folosite produse vegetale calitative, din care poate fi

obținut medicament necalitativ. Bunăoară, la utilizarea în lucru a părții aeriene de ruscuiță de primăvară cu o acțiune biologică normală, însă încalcînd regimul uscării în procesul preparării din ea a extractului, se poate obține medicament cu acțiune biologică scăzută sau chiar lipsită.

Din cele spuse este evident că substanțele medicamentoase inițiale ori produsul vegetal, materiile prime, cît și metodele de preparare a medicamentelor trebuie să corespundă unor cerințe și norme interne. Această normare necesară se efectuează cu ajutorul îndrumărilor oficiale, numite farmacopei, condiții tehnice.

Majoritatea substanțelor medicamentoase și a medicamentelor produse industrial sînt produse departamentale livrate și administrate cu scop curativ. De aceea toată documentația tehnică de normare (DTN) (norme interne) este documentație departamentală. Conform standardului departamental, documentația tehnică de normare se împarte în următoarele categorii: monografiile farmacopeice (MF); monografiile farmacopeice temporare (MFT); standarde departamentale (SD), standarde tehnice de ramură (STR).

Monografiile farmacopeice ale preparatelor, cu o prioritate terapeutică însemnată, folosite pe larg în practica medicală și care posedă indici calitativi, se includ în farmacopeea de stat.

Pentru preparatele medicamentoase produse în serie, acceptate cu scop curativ, se aprobă MF. Pentru remediile medicamentoase, planificate a fi produse în serie, ale noilor substanțe medicamentoase și produse temporar se aprobă MFT pe termen nu mai mare de 3 ani. MF și MFT au statutul standardului de stat. În afară de aceasta, toate substanțele medicamentoase, formele medicamentoase și prescripțiile medicamentelor, incluse în farmacopee, se numesc oficinale. Cele care nu sînt incluse în farmacopee, sînt numite neoficinale.

Monografiile farmacopeice de toate categoriile, după aprobarea lor, se înregistrează de Ministerul Sănătății cu adaosul indicelui ministerului, numărul de înregistrare și ultimele două cifre care indică anul aprobării.

Deci toate medicamentele se produc conform DTN aprobate în ordinea stabilită. Pentru medicamentele preparate individual în mic, asemenea document este rețeta, pentru cele produse industrial în serie – regulamentul industrial.

1.7. REGULAMENTUL INDUSTRIAL

Regulamentul (din latinește *regulo* – a regla) reprezintă un ansamblu de reguli, care determină ordinea funcțiilor întreprinderii farmaceutice cu scopul de a livra producția finită.

57266512

17

BIBLIOTECA
USM «N. TESTEMITANU»

Regulamentul industrial este nu numai un document tehnologic principal. El, totodată, este folosit pentru proiectarea producției industriale a produselor medicamentoase (dacă ele se produc pentru prima dată) sau pentru a efectua oarecare schimbări în producerea ce are loc.

De asemenea pe baza regulamentului industrial: 1) se stabilesc normativel tehnice și economice, îndeosebi normele de consum al produsului vegetal și al materialelor; 2) se alcătuiesc instrucțiuni de producere pe securitatea tehnică, sanitară industrială și măsuri de combatere a incendiilor; 3) se elaborează măsuri pentru utilizarea deșeurilor de producere, dezintoxicarea și purificarea scurgerilor industriale și a smogurilor aruncate în atmosferă. Regulamentele industriale se elaborează de întreprinderile experimentale și industriale, ori la comanda instituțiilor departamentale de cercetări științifice și catedrelor instituțiilor de învățămînt superior.

Regulamentul industrial este alcătuit din următoarele părți:

1. *Caracteristica produsului finit* include denumirea (aprobată); modul principal de administrare a produsului; informația despre avizele de producere, descrierea scurtă a proprietăților produsului; aspectul și forma ambalajului conform STAS, MF, MFT și altă DTN. Referitor la forma medicamentoasă se indică: 1) denumirea formei (comprimate, unguente, capsule, soluții în flacoane ș. a.); 2) conținutul preparatului – al substanțelor active și al celor auxiliare în unitatea formei (într-un comprimat, într-un supozitor etc.); 3) descrierea aspectului exterior al formei medicamentoase, caracteristicile organoleptice și toate proprietățile caracteristice și principale ale acestei forme medicamentoase (bunăoară, timpul deformării supozitoarelor, sterilitatea și lipsa apirogenelor în soluțiile înfiolate etc.); 4) informația deplină (formule, masa moleculară relativă și proprietățile principale) despre fiecare substanță care intră în componența medicamentelor, în măsura cerințelor tipice pentru grupe specifice de preparate; 5) informația farmacoterapeutică despre întrebunțarea în practica medicală (indicații și contraindicații); condițiile și factorii, care accelerează destrucția preparatelor și duc la schimbarea proprietăților formei medicamentoase și a substanțelor incluse în forma medicamentoasă.

2. *Schema chimică de producere.* Este caracteristică pentru preparatele sintetice și chimico-farmaceutice.

3. *Schema tehnologică de producere.* Această parte a regulamentului trebuie să oglindească exact și consecvent îndeplinirea lucrărilor în producere, fiind separate pe etape și operații tehnologice.

4. *Produse intermediare, materie primă și materiale.* În formă de tabel se

prezintă datele, care stabilesc cerințele față de calitatea inițială, de produsele intermediare și față de toate materialele necesare pentru producere (după STAS, MF, MFT și DTN).

5. *Schema aparatelor de producere și specificarea utilajului.* În formă de tabel se prezintă lista aparatelor și a utilajului, numărul lor, materialul din care ele sînt confecționate și caracteristica aparatelor cu indicația volumului, formei și a altor deosebiri. În această parte se include și schema aparatului de producere, alcătuită din desenul torentului de producere cu imaginea convențională a aparatelor, însemnate cu litere sau cifre care sînt marcate în desen și sînt lămurite sub desen. În desen trebuie să fie indicate și conductele, armatura și supapele de siguranță, care au o însemnătate principală la efectuarea corectă și securitatea procesului tehnologic.

6. *Descrierea procesului tehnologic* se face în corespundere cu schemele aparatului și tehnologiei pe etape și într-o consecutivitate a operațiilor. Se descriu clar metodele și condițiile de încărcare a materiei prime ("prin gura de evacuare a aparatului" din măsurător etc.), ordinea și condițiile de efectuare a procesului (încălzirea sau răcirea pînă la o temperatură stabilită), caracterul și timpul de amestecare, ordinea opririi procesului (culoarea produsului, date reologice, reacții ale plenitudinii extracției etc.), cantitatea produsului primit la fiecare etapă a procesului și randamentul în procente față de cel teoretic, cantitatea produselor intermediare și alte date principale pentru reglementarea producerii.

7. *Deșeurile de producere, resturile tehnologice și de ventilare în atmosferă, utilizarea și dezintoxicarea lor.* Se acordă mare atenție la întrebarea utilizării maxime (complexă) a deșeurilor. Se arată ordinea neutralizării resturilor toxice.

8. *Controlul producției.* În primul rînd, se asigură controlul fiecărei etape. Pentru aceasta se indică "punctele de control" (locul în schema tehnologică, unde se ia proba pentru analiză), descrierea parametrilor de control și a metodelor de analiză. În cazul cînd la întreprinderi funcționează sistemul automatizat de comandă, se prevede subsistemul de control.

9. *Tehnica securității, securitatea antiincendiară, sanitația de producție.* Se subliniază locurile cele mai periculoase în producere și se arată instrucțiile corespunzătoare de prevenire și lichidarea situațiilor periculoase.

10. *Lista instrucțiilor de producere.* Se are în vedere în principiu instrucțiile tehnologice care detalizează unele operații de lucru și instrucțiile de exploatare a aparatului de control și a mijloacelor de control automatizat.

11. *Normativele tehnico-economice.* Se menționează normativele care pot fi atinse garantat de regulamentul dat: randamentul produselor finite și intermediare în procente față de teoretic, normele specifice și gradul folosirii materiei prime și a materialelor, normele specifice de consum al cheltuielilor tehnologice de energie (abur, apă, energie electrică, aer comprimat, gaz inert etc.), de muncă la unitate de produs finit. În această parte se oglindește nivelul tehnic și eficacitatea producerii.

12. *Materiale informative.* Anexele la regulament variază în dependență de produsul medicamentos, pentru care-i elaborat regulamentul. Destinarea lor este lărgirea cunoștințelor tehnologice, chimice și medicale. Ele includ totalurile cercetărilor științifice efectuate precedent elaborării regulamentului.

Regulamentele se aprobă: cel de laborator – de conducătorul științific al întreprinderii (instituției), care a elaborat regulamentul; cel experimental-industrial – de conducătorul tehnic al întreprinderii, unde a fost încercată instalația experimental-tehnologică, după coordonarea acestui regulament cu propunătorul regulamentului de laborator al organizației de proiectare, care va proiecta producerea industrială a preparatului și a instituției centrale a departamentului dat; de lansare – de către conducătorul tehnic al întreprinderii, unde se pune în funcțiune capacitatea de producere, după coordonarea lui cu organizația care a elaborat documentația de proiecție tehnică și instituția centrală; cel industrial – de conducătorul tehnic al întreprinderii, unde a fost pusă în funcțiune capacitatea de producere, după coordonarea cu instituția principală.

Regulamentul industrial este un document care la fel ca și FS sau STAS nu poate fi încălcat. Supravegherea îndeplinirii lui este înfăptuită de SCT, care se supune nemijlocit directorului întreprinderii. Pe măsura necesară în regulament pot fi introduse schimbări și adaosuri, care se aprobă în aceeași ordine ca și regulamentele înseși.

Problema principală, afit la elaborarea regulamentului, cît și la realizarea lui în condiții de lucru, este crearea unui astfel de medicament care ar corespunde cerințelor principale moderne.

De aceea cu elaborarea regulamentelor industriale se ocupă colective mari de creație, care, în afară de întrebările de ordin tehnic, hotărâsc și pe cele legate de acțiunea tehnologiei farmaceutice asupra biodisponibilității medicamentelor, elaborarea metodelor indiferente de stabilizare și mărirea termenelor stocării, folosirea materialelor noi pentru ambalare și a substanțelor auxiliare în calitate de componente active ale medicamentelor.

O dată cu asigurarea biodisponibilității, regulamentul industrial trebuie să considere de asemenea și întrebările legate de economia de producere – respectarea normelor de consum, economia materiilor prime, energiei etc. Toate întrebările vizate sînt realizate și coordonate, de obicei, la etapele elaborării regulamentului experimental-industrial așa încît, fiind întocmit în industrie, regulamentul industrial să asigure un ritm maximal de producere prin respectarea tuturor parametrilor necesari.

1.8. PURITATEA MICROBIOLOGICĂ A MEDICAMENTELOR NESTERILE

În afară de preparatele sterile, într-o măsură chiar și mai mare, industria farmaceutică produce medicamente nesterile, administrarea cărora nu cere o puritate microbiană înaltă. Comparativ pînă nu demult, organele de resort nu înaintau, în genere, nici o cerință față de nivelul purității microbiene a acestor medicamente. Însă în urma apariției diferitelor infecții, care au fost inițiate de prezența în unele medicamente a unui număr însemnat de bacterii patogene și ciuperci, a apărut necesitatea stabilirii unor restricții admise de impuritatea microbiană și pentru remediile medicamentoase nesterile. De aceea în medicină și în industria farmaceutică se pun trei probleme însemnate.

Prima problemă – medico-biologică – stabilirea limitelor științific argumentate ale invaziunii microbiene permise pentru medicamentele nesterile, restricțiilor, afit ale numărului de microorganisme în forma medicamentoasă, cît și după componența speciilor florei microbiene. Deoarece problema purității parțiale a remediilor medicamentoase nesterile de invaziunea microbiană a apărut în ultimii 15–20 ani, deocamdată nu sînt permise în toate țările restricțiile unice de invaziune admise pentru preparatele nesterile. Însă tendința unificării cerințelor există și se poate presupune că în viitor vor fi elaborate și permise în majoritatea țărilor cerințe apropiate sau unice ale purității microbiene a formelor medicamentoase nesterile.

A doua problemă – microbiologică – constă în elaborarea metodelor noi sigure de control al invaziunii microbiene a remediilor medicamentoase finite nesterile care urmăresc, mai înfii, scopul controlului calității produsului și, în al doilea rînd, servesc pentru determinarea acelor materii prime și substanțe auxiliare, a acelor poziții și etape ale ciclului tehnologic de preparare a medicamentelor, care sînt sursele potențiale existente și de reducere a invaziunii microbiene ridicate. Controlul microbiologic al

medicamentelor se deosebește esențial de metodele analizei microbiologice tradiționale a obiectelor de sanitarie și microbiologie medicinală. Serviciul microbiologic, fiind asigurat cu metode de analiză sigure și accesibile, trebuie să efectueze controlul culturii microbiene a complexului farmaceutic.

A treia problemă este legată direct de tehnologia preparării medicamentului. Ea consideră atât crearea noilor, cât și modificarea metodelor și instalațiilor cunoscute, care permit micșorarea eficace a invaziei microbiene a medicamentelor nesterile până la nivelul cerut (conform documentelor). Pentru rezolvarea acestei probleme direcția bazată pe aplicarea în practică a ciclurilor tehnologice aseptice de preparare a medicamentelor, a unor operațiuni suplimentare (fie tradiționale, fie modificate, fie noi), care permit sporirea purității microbiene în forma medicamentoasă ce se produce, pare a fi cea mai prielnică. În cazul ciclului tehnologic aseptice de preparare a medicamentelor folosirea operațiunilor suplimentare de decontaminare a microflorei de asemenea este indicată în acele cazuri, când conform datelor analizei microbiologice, nivelul invaziei microbiene a materiei prime inițiale este în așa măsură încât obținerea produsului finit cu nivel microbial de puritate permis este practic imposibilă. Astfel, combinarea culturii sanitare farmaceutice de producere cu alte procedee suplimentare, orientate spre ridicarea purității microbiene, permite a rezolva problema obținerii de medicamente finite nesterile cu nivel admis de invazie microbială.

Pentru industria farmaceutică prezintă interes, desigur, procedeele posibile și căile decontaminării florei microbiene, care însămințează formele medicamentoase nesterile.

Cazuri de infecție medicamentoasă au fost înregistrate într-un șir de țări: Elveția, Marea Britanie, Danemarca, S. U. A., Australia etc. Cel mai des în preparatele care au dus la maladii se descopereau bacterii din familia Enterobacteriaceae (Salmonella, Escherichia, Cyrobacter, Klebsiella), Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus, cât și unele specii de ciuperci de drojzii și mușegai. Sursele de invaziune microbială au fost materia primă de proveniență naturală, cât și apa care constituia unul din componentele medicamentului. N-a fost exclusă de asemenea contaminarea secundară a produselor semifinite în procesul fabricării și la etapa finală de livrare a produselor finite în perioada lor de divizare și ambalare. Cele mai contaminate sînt talcul, amidonul, gelatina, pulberea cacao, pancreatina, agarul, pepsina. Ceva mai puțin – substanțele sintetice.

Uneori microorganismele sînt cauza instabilității fizico-chimice a medicamentelor.

Unele enzime ale bacteriilor, ciupercilor, descoperite în medicamente, pot duce la destrucția chimică a componenței preparatului și nu se exclude formarea produselor toxice. În formele medicamentoase solide riscul descompunerii preparatului de microorganisme nu-i atât de mare, deoarece umiditatea reziduală aproape în toate cazurile este ceva mai mică decît nivelul necesar pentru dezvoltarea lor. Numai în cazul impurității înalte a materiei prime sau a uscării produsului semifinit umed la temperatura 20-40°C, cât și în condiții nestandarde de stocare a produsului finit (bunăoară, în condiții ridicate de umiditate a aerului) poate avea loc schimbul proprietăților fizico-chimice, biologice, cât și organoleptice ale preparatului ca urmare a dezvoltării în el a bacteriilor și ciupercilor. În medicamentele lichide și moi sînt condiții mai prielnice pentru creșterea și dezvoltarea microorganismelor.

În 1975 metodele de determinare a invaziei microbiene a medicamentelor nesterile au fost incluse în *Compendium Medicamentorum*. La baza elaborării restricțiilor pentru invazia microbială a preparatelor au fost puse recomandările Organizației mondiale a Sănătății, conform cărora toate formele medicamentoase nesterile au fost separate pe categorii în funcție de metoda de administrare; cerințele purității microbiene a preparatelor se diferențiau în corespundere cu categoria lor. Așa, în preparatele cu acțiune locală (pe pielea lezată, pe mucoasa rinolaringologică) microorganismele vitale pot fi pînă la 100 în 1 g (ml) al medicamentului, în cazul lipsei bacteriilor din familia Enterobacteriaceae, cât și *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus*. În toate celelalte preparate nesterile pot fi pînă la 1000 de bacterii vitale și 100 ciuperci (drojzii și mușegai) în 1 g (ml), în cazul lipsei bacteriilor din familia Enterobacteriaceae și *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus*.

În funcție de sursa contaminării microbiene și a căilor de invazie microbială a preparatului sînt posibile diferite căi de asigurare a nivelului necesar de puritate microbială a medicamentului. E clar că nivelul final al purității microbiene a preparatului depinde de contaminarea componentelor lui și de puritatea încăperilor de producere, iar în unele cazuri – de probabilitatea dezvoltării microorganismelor, nimerite în produsul semifinit sau articolul final în procesul preparării medicamentului și al stocării lui. Când invazia microbială depinde, în primul rînd, de materia primă (care poate fi de origine vegetală sau animală) sau de substanțele auxiliare, pentru a obține un preparat cu nivelul cerut al purității microbiene este suficientă epurarea de microorganisme a citorva materiale, deseori unul sau două, mai puternic contaminate de microorganisme. Când însă contaminarea microbială sumară a preparatului este funcția a citorva componente sau cînd ea se încorporează

În procedeul preparării, este mai potrivită prelucrarea prin decontaminare a preparatului finit. Alegerea celor mai raționale căi de purificare poate fi determinată nu numai prin structura preparatului și a surselor de invazie microbiană, dar și de sortimentul, volumul preparatelor produse de întreprindere, care trebuie supusă decontaminării, posibilitățile ei tehnologice, economice și organizatorice.

Desigur că în toate aceste cazuri e nevoie de condiții maximal aseptice de producere afit din punct de vedere economic, cât și tehnologic. E mai complicat când metodele concrete folosite pentru puritatea microbiană la întreprindere nu se bazează pe puritatea medicamentului, ci a materiei prime sau a produsului semifinit la etapele anterioare ale lanțului tehnologic, iar flora microbiană colaterală poate nimeri în preparat la etapele posterioare de producere sau în acele cazuri, când sursa principală de însămînțare este flora microbiană a încăperilor de producere. Vom enumera numai unele metode cu acțiune bactericidă asupra florei microbiene, care însămînțează materia primă și medicamentele nesterile finite: termică, chimică, acțiunea luminii (iradierea UV) și radiația.

După datele contemporane formele medicamentoase nesterile trebuie să corespundă unor cerințe față de puritatea lor microbiană. Aceste cerințe puțin diferă în unele țări și depind de modul administrării preparatului. Căile de creștere a purității microbiene a preparatelor eliberate pot consta în asigurarea purității de flora microbiană afit a preparatului finit, cât și a componentelor lui, în funcție de sursele invaziei microbiene. Pentru rezolvarea acestei probleme pot fi folosite diferite căi fizice (și, posibil, într-o măsură mai mică – chimice) cu acțiune bactericidă asupra materiei prime sau a formei finite. În prezent metoda cea mai cu perspectivă de decontaminare a materiei prime, cât și a medicamentelor prezintă iradierea. Posibil, această afirmare se bazează pe aceea că utilizarea iradierii ionizate este cercetată mai deplin sub toate aspectele – de la cel biologic pînă la cel economic.

Pentru decontaminarea exterioară a formelor finite poate fi utilizată cu succes iradierea ultravioletă. Prelucrarea termică pentru decontaminarea formelor solide și a unguentelor nesterile pînă în prezent este studiată slab.

Problema ridicării purității microbiologice a formelor medicamentoase nesterile poate fi ușor rezolvată prin sursele care le avem astăzi. În industria farmaceutică poate fi utilizat un șir de diverse metode și căi de decontaminare microbiană, iar unele, desigur, astăzi sînt folosite pe larg în producție.

1.9. ETICHETAREA MEDICAMENTELOR INDUSTRIALE

Etichetarea medicamentelor se reglementează de aceleași regulamente industriale, MF și MFT, care corespund medicamentelor date.

Etichetarea poate fi efectuată afit prin lipirea etichetelor, cât și prin impregnarea pe materialul ambalajului (tuburilor, penalelor metalice sau plastice, fiolelor etc.) a textelor cu vopsea specială care nu se spală.

În ambele cazuri etichetele și textele conțin următoarele însemnări generale: ministerul, uzina producătoare și semnul ei comercial, denumirea medicamentului în limbile latină și națională; dozarea (conținutul substanței active); modul administrării; numărul seriei; numărul adeverinței de înregistrare; termenul valabilității (data producerii și termenul limitat; se indică luna și anul); prețul.

Etichetele și inscripțiile pot conține și însemnări adăugătoare cu caracter preventiv, care detalizează, de obicei, condițiile stocării medicamentului.

Particularitățile etichetării medicamentelor fabricate industrial constau în faptul că, în afara etichetelor sau a însemnărilor, impregnate pe ambalaj, se mai marchează și cutiile în care ele se aranjează, textul fiind identic.

1.10. FORMELE MEDICAMENTOASE INDUSTRIALE ȘI LOCUL LOR ÎN APROVIZIONAREA BOLNAVILOR

Prepararea medicamentelor în serie la uzine și întreprinderi mixte (firme) schimbă radical aprovizionarea cu ele a bolnavilor, deoarece întrebuițarea lor pe larg în practica medicală sporește livrarea medicamentelor din farmaci, ce este foarte convenabil mai ales în perioada epidemiilor; ridică calitatea medicamentelor, deoarece în condiții de uzină cu mult mai ușor, decît în farmacie, se efectuează controlul la diferite etape de producere; îmbunătățește condițiile de transportare a medicamentelor pentru că ele au o formă rațională, transportabilă, standardă, ambalaj unificat; ieftinește prețul de cost al medicamentelor, căci în condițiile uzinei este asigurată folosirea tehnicii moderne la prepararea lor.

Deci este clar că înzestrarea farmaciilor cu medicamente finite ajută la raționalizarea locului de lucru al secției de producere a farmaciilor și eliberează un număr oarecare de farmaciști, care pînă atunci au fost ocupați la prepararea *ex tempore* a medicamentelor. Formele medicamentoase industriale în receptura farmaciilor din Republica Moldova alcătuiesc circa 80%.