

Vorbind despre importanța medicamentelor industriale, nu trebuie de exclus și receptura extemporală, deoarece unele prescripții standarde nu pot îndești necesitățile tratamentului individual. De aceea este firesc faptul că în farmacii, alături de un sortiment mare de medicamente industriale, un loc aparte îl ocupă și medicamentele preparate *ex tempore*.

- Capitolul 2

STABILITATEA MEDICAMENTELOR

Experiența îndelungată a dovedit că medicamentele nu pot fi absolut stabile.

Stabilitatea medicamentelor este limitată de schimbările de natură fizică, chimică și microbiologică.

Formele medicamentoase reprezintă sisteme disperse instabile și pot suferi diferite transformări care se supun legilor termodinamice. Numeroase medicamente se găsesc într-un echilibru, dar degradează prin cedarea energiei libere, stare în care valoarea terapeutică este scăzută sau nulă. De aceea, stabilitatea medicamentelor este limitată și ele sînt considerate stabile o anumită perioadă de timp, perioadă în care corespund exigențelor farmaceutice sau anumitor norme de calitate. Cea mai importantă prevedere în această direcție se referă la conținutul cantitativ al substanțelor medicamentoase, conținut care trebuie să corespundă normelor standarde. Pentru medicamentele la care nu sînt prevăzute condiții farmaceutice, se consideră că acestea sînt stabile pînă cînd cantitatea de substanță activă atinge limita de 90% din cantitatea inițială.

Astfel stabilitatea unui medicament poate fi definită ca perioada de timp care se scurge de la preparare pînă la data limită la care acesta corespunde încă exigențelor stabilite oficial. Această perioadă în care un preparat farmaceutic este considerat stabil se numește "durată de valabilitate", iar data expirării "termen de valabilitate".

Unele medicamente pot fi stabile timp de mai mulți ani, iar altele, dimpotrivă, suferă transformări intense și rapide, și de aceea pentru ele se stabilesc anumite termene de valabilitate. Astfel, antibioticele, la care în toate țările se declară termene de valabilitate, după expirarea lor ele nu mai pot fi folosite. Pe eticheta medicamentelor se indică termenul de valabilitate cu scopul combaterii practicii de a folosi sau refolosi medicamentele cu termen expirat.

2.1. FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ STABILITATEA MEDICAMENTELOR

Stabilitatea medicamentelor poate fi influențată de o serie de factori interni sau externi care determină și accelerează degradarea.

Factori interni. În general, medicamentul constituie un complex de ingrediente. Între aceste componente pot avea loc diferite interacțiuni care modifică calitatea inițială a medicamentului. O asociere adecvată a substanțelor medicamentoase și auxiliare și un mod de condiționare corect poate evita sau limita astfel de interacțiuni nefavorabile.

Factori externi. Un șir de factori externi pot să influențeze transformările preparatelor farmaceutice: ambalajul, aerul, temperatura, lumina etc.

Ambalajul. Unele substanțe cedate de recipientele din sticlă, ionii metalici cedați de recipiente metalice, pluta, cauciucul sau materialele plastice din care sînt confecționate sistemele de închidere, pot să provoace modificări ale medicamentelor. În acest context farmacopeea prevede că ambalajele nu trebuie să cedeze din componentele lor și nu trebuie să reacționeze chimic sau fizic cu substanțele pe care le conțin. Totodată, ambalajele trebuie să fie prevăzute cu sisteme de închidere (dopuri, capace, dispozitive speciale), care să protejeze conținutul de influența agenților externi.

Aerul. Prin componentele sale: oxigen, carbon dioxid, umiditate, microorganisme, poate accelera multe fenomene de descompunere, de aceea normele tehnice interne recomandă păstrarea majorității medicamentelor în recipiente "bine închise", dotate cu sisteme de închidere adecvate pentru a asigura, pe de o parte, izolarea conținutului de mediul extern și evitarea contaminării sau impurificării accidentale, iar, pe de altă parte, pentru a evita unele modificări ale preparatelor: evaporarea solventului, pierderea apei de cristalizare, fixarea oxigenului, a carbonului dioxid sau a umidității din aer. Condițiile de ambalare și păstrare folosite trebuie să asigure protejerea acestora.

Temperatura. Temperaturile ridicate sporesc viteza reacțiilor chimice de descompunere sau pot produce modificări de natură fizică. Indicațiile privind respectarea unor anumite condiții de temperatură la păstrarea medicamentelor sînt întotdeauna prezente în farmacopee. FS XI utilizează o serie de expresii: "la rece" - cînd se înțelege păstrarea între 0° și 6°C, "la loc răcoros", ceea ce indică o temperatură cuprinsă între 6° și 15°C și "la temperatura normală" sau "la temperatura obișnuită", ceea ce indică păstrarea între 15° și 25°C (subînțelegînd temperatura camerei 20°C).

Lumina este de asemenea un factor de activare a unor reacții de descompunere. Pentru evitarea influenței luminii, farmacopeea utilizează expresia "ferit de lumină", prin care se înțelege că recipientele de sticlă trebuie să fie colorate în brun-închis sau să se păstreze la întuneric, în dulapuri închise.

2.2. MODIFICĂRILE MEDICAMENTELOR

În timpul păstrării, medicamentele pot să sufere modificări dintre cele mai complexe și mai intense datorită unor procese de natură fizică, chimică sau microbiologică.

2.2.1. Modificări fizice

Caracterele fizice ale medicamentului se pot lămurii prin degradările suferite în timpul conservării și depozitării, ceea ce aduce prejudicii grave calității și ca urmare preparatul nu mai poate fi utilizat.

Modificările fizice mai importante sînt: schimbarea stării de agregare prin volatilizarea unor lichide, lichefierea unor pulberi; modificarea gradului de dispersie la sisteme disperse heterogene, cremarea și inversia fazelor în emulsii, sedimentarea suspensiilor; modificări datorită cedării apei de cristalizare la preparatele solide sau a fixării umidității datorită higroscopicității.

2.2.2. Modificări chimice

Schimbările provocate de reacții chimice sînt de asemenea profunde, afectează calitatea medicamentelor mai mult sau mai puțin intens, în dependență de viteza de reacție. Astfel de degradări au loc în mediu lichid și, în primul rînd, în soluții apoase.

Hidroliza este o reacție des înfilnită care produce degradări importante, deoarece foarte multe substanțe medicamentoase sînt sensibile a fi modificate prin acest mecanism avînd loc dedublări cu formare de substanțe mai puțin active sau complet inactive. Hidroliza prezintă importanță pentru o serie de grupe de substanțe organice: esteri, amide, lactone, eteri, combinații halogene.

Oxidarea este de asemenea un proces chimic important care transformă aldehidele, eterii, acizii carboxilici nesaturați și esterii acestora.

Un proces deosebit îl prezintă problema autooxidării grăsimilor și a uleiurilor.

Racemizarea este o modificare înfilnită la medicamentele optic active, deoarece formele *levo* ale substanțelor sînt mai eficace decît cele *dextro*.

Medicamentele pot fi contaminate cu diferite microorganisme: bacterii, drojdii, ciuperci și chiar alge. Prezența unor microorganisme sau a unor produse de metabolism al acestora (toxine, substanțe pirogene) face ca preparatele să devină toxice pentru organism. Bineînțeles că bacteriile patogene nu trebuie să fie prezente în preparatele medicamentoase. Drojdiile și ciupercile pot găsi condiții favorabile de dezvoltare în unele medicamente cărora le provoacă alterări ce se manifestă prin schimbarea aspectului și a caracterelor chimice și fizice inițiale.

Formele medicamentoase pot fi contaminate cu microorganisme, dacă nu au fost obținute din substanțe sterile, nu au fost preparate pe cale aseptică sau dacă nu au fost supuse sterilizării. Asigurarea condițiilor necesare pentru ca preparatul să nu se altereze sau să fie contaminat în timpul păstrării este o altă cerință obligatorie.

Microorganismele se dezvoltă în prezența apei, de aceea soluțiile apoase sau preparatele care conțin apă sînt cele mai favorabile invaziei microbiene. Totuși și preparatele solide pot fi contaminate.

În general, substanțele auxiliare contribuie foarte mult la dezvoltarea microorganismelor. Astfel, o serie de produse cum ar fi zahărul, amidonul, mucilagiile, gelatina pot constitui mai des în faza apoasă medii favorabile creșterii microorganismelor.

2.3. MODIFICĂRI MICROBIOLOGICE

O dată cu transformările fizico-chimice medicamentele pot suferi și transformări microbiologice; mai ales în cazul celor care nu sînt sterilizate final sau nu sînt preparate aseptice.

Contaminarea medicamentelor cu bacterii, ciuperci, alge, virusuri sau cu produsele lor de metabolism poate surveni ca urmare a unor cauze multiple. Prezența și dezvoltarea microorganismelor în preparate medicamentoase poate constitui un indicator al condițiilor igienice de producere a medicamentelor respective; poate determina instabilitatea produsului prin descompunerea microbială a substanțelor auxiliare, pierderea activității prin descompunere microbială a substanțelor active, creșterea toxicității prin produși ai

metabolismului microbial și pericol de infecție de tip local, mai ales, datorită bacililor gramnegativi.

Ca indicatori exteriori ai unor modificări microbiologice se pot menționa: formarea de mucegaiuri, de colonii bacteriene, apariția unor tulburări sau precipitate, colorări, modificarea mirosului și formarea de gaze.

2.3.1. Factorii care contribuie la contaminarea medicamentelor

Contaminarea microbială a medicamentelor este determinată de mai mulți factori interdependenți: direcți (materii prime, recipiente, instalații, ustensile, operatori care folosesc materialele și conduc procesul de producție, mediul ambiant, ambalajul) sau indirecti (forma farmaceutică, compoziția sa).

Riscul contaminării prin materii prime poate determina atât contaminarea preparatului, cât și a recipientelor și instalației utilizate în cursul preparării.

Spațiul de producție, aparatura, instrumentarul și recipientele de sticlă sau de material plastic constituie o sursă importantă de contaminare, din care cauză trebuie de urmărit și controlat gradul lor de curățenie și de dezinfectare. Unele operații ca: amestecarea, cernerea, granulara, uscarea și altele, efectuate în recipiente curate și dezinfectate, nu prezintă o contaminare importantă.

Personajul implicat în procedeul de producție al medicamentului trebuie să respecte cerințele unei igiene personale și colective riguroase. Pielea și mucoasele, secrețiile conjunctivale, cavitatea bucală etc. influențează contaminarea microbială a medicamentelor.

În ceea ce privește nivelurile de contaminare a pielii sau cavităților naturale ale organismului uman, numărul microorganismelor scade pe măsură ce crește distanța de la suprafața pielii. Aceste considerente impun ca personalul care lucrează în secții de preparare a medicamentelor să poarte mănuși și haine de protecție și să păstreze o igienă personală riguroasă care să corespundă normelor impuse.

Microflora aerului, formată în general din microorganisme nepatogene și patogene de proveniență umană sau animală, poate influența contaminarea medicamentelor. De aceea se recomandă compartimentarea spațiilor mari și dezinfectarea spațiului de lucru și a instalațiilor utilizând filtre bacteriologice, lămpi UV etc.

Ambalajele utilizate în producție: tuburile de unguente, flacoane de sticlă sau de material plastic, cutii de carton, capsule gelatinoase etc. consti-

tue de asemenea o sursă de contaminare cu mai mulți sau mai puțini germeni, ciuperci etc. De aceea conservarea medicamentelor, în condiții de depozitare, trebuie făcută în ambalaje adecvate, închise etanș la o temperatură și umiditate care să nu permită dezvoltarea microorganismelor.

Natura și compoziția formei medicamentoase constituie un factor important indirect al contaminării microbiene a medicamentelor. Comparativ contaminarea formelor solide (granule, drajeuri, comprimate) este inferioară formelor semisolide (unguente, supozitoare) și, mai ales, celor lichide apoase (siropuri, emulsii, suspensii). În cazul medicamentelor lichide dezvoltarea unor germeni poate fi favorizată de existența unor substanțe care pot constitui pentru ele elemente nutritive ca fosfați, proteine, extracte vegetale etc., care sînt degradate și transformate în surse de energie. În afară de aceasta, multe substanțe auxiliare ca: zahărul, amidonul, pectinele, agarul, diferite gume, gelatina în soluție apoasă constituie medii favorabile dezvoltării de microorganisme, chiar și pe substraturi care conțin antibiotice.

Degradări ale medicamentelor pot avea loc și sub acțiunea enzimelor secretate de microorganisme.

Prevenirea contaminării microbiologice se poate realiza prin mai multe procedee: sterilizarea prin căldură uscată sau umedă, cu gaze (etilen oxid), radiații ionizante, filtrarea microorganismelor utilizînd filtre Chamberland, Seitz, membrane filtrante sau utilizînd agenți de conservare. Ultimii trebuie să posede o acțiune microbiostatică și frecvent una microbicidă, cu spectru larg microbial, să fie suportat fiziologic, să nu aibă nici o acțiune farmacodinamică, să fie compatibil chimic și fizico-chimic cu componentele și să posede o bună stabilitate fizico-chimică.

2.3.2. Căile de sporire a stabilității microbiene a medicamentelor

În funcție de preparatele medicamentoase și forma lor, industria folosește diferite căi de protecție de impurități microbiene și de degradare microbială a medicamentelor. Astfel metoda cea mai larg răspîdită întru preîntîmpinarea descompunerii principiilor active în medicamentele injectabile de microorganisme și produsele lor vitale este respectarea condițiilor aseptice pe tot parcursul procesului tehnologic de preparare și sterilizarea corespunzătoare a preparatelor finite înfiolate deja. În asemenea mod se poate asigura o stabilitate a formelor medicamentoase oftalmice, comprimatelor, pudrelor și pulberilor,

a unor forme medicamentoase moi. Combinarea condițiilor aseptice de preparare a medicamentelor și sterilizarea lor posteroară este una din cele mai sigure metode de sporire a stabilității antimicrobiene. Însă și această metodă nu poate exclude complet posibilitatea invaziunii microbiene a preparatului, cînd este utilizat de bolnav, mai ales dacã preparatul este calculat pentru multidoze, care cer o dezetașeitate deasã a ambalajului. În aceste cazuri se procedeazã la folosirea conservanților.

Conservanții sînt utilizați de asemenea și în acele cazuri, cînd lipsește garanția față de sterilitatea deplinã a preparatelor farmaceutice, destinate pentru utilizarea parenteralã, cît și pentru preîntîmpinarea descompunerii microbiene a unui șir de forme medicamentoase, care conțin componente netastabile.

În calitate de conservanți este propusã o grupã mare de substanțe chimice, deseori subdivizate în conservanți — compuși organici (etanolul, alcoolul benzilic, esterii acidului paraoxibenzoic, clorbutanolhidratul, dodecilbenzilamoniul clorid etc.), conservanți — compuși neorganici (natriul tetraborat, acidul boric, sãruri ale metalelor grele, hidrogenul peroxid etc.), conservanți — compuși metaloorganici (mertiolatul, natriul fenilsalicilat, mercurul nitratfenil etc.).

Utilizarea conservanților cere atenție și precauție deosebite din punct de vedere igienic pentru pericolul real al lor față de organismul uman. Problema constã în aceea cã, fiind utilizați cu scopul de a suprima activitatea vitalã a microorganismelor în medicamente, conservanții deseori sînt toxine protoplasmice totale și pot poseda acțiune alergicã, cancerigenã, embriotropicã și mutagenicã. Datele toxicologiei, care stau la baza standardelor biologice pentru conservanți, orientate la stabilirea și controlul concentrațiilor tolerante ale conservanților și folosirea corecției pentru securitate (micșorarea dozei conservanților de 50–200 ori, care nu duce la un efect negativ toxic vast un timp anumit fiind folosit pe animale, deseori mai mult de un an) nu garanteazã siguranța realã a conservanților. În ultimii ani au apãrut un șir de date despre acțiunea biologicã negativã a substanțelor, recomandate în calitate de conservanți, folosiți chiar zeci de ani.

Un interes deosebit, în legãturã cu aceasta, prezintã realizãrile tehnologiei farmaceutice contemporane, care permit pentru un șir de forme medicamentoase și preparate rezolvarea problemelor invaziei microbiologice, folosind scheme tehnologice speciale de obținere a preparatelor și tipurilor noi de ambalaje, ce face realã îndeplinirea principiului contemporan: fãrã microbi și fãrã conservanți. De exemplu, pentru o serie de medicamente

lichide, a cãror formã de livrare sînt flacoanele de diferite volume, calculate a fi deseori folosite de bolnavi, s-au recomandat ambalaje de mase plastice unicate (unidoze). Astfel, pot fi preparate picãturi oftalmice, spãlãturi, comprese, unguente, pudre etc. Fiecare ambalaj, anterior sterilizat, în condiții aseptice se umple cu preparatul sterilizat sau purificat prin metodã corespunzãtoare de invaziunea microbiologicã și se etanșeazã. Înainte de administrare, medicul sau bolnavul dezetașeazã flaconul, care conține unidoza preparatului, bunãoară 4-12 picãturi, 0,05 g unguent etc., respectînd indicațiile necesare. Dupã administrarea imediatã, conteinul de masã plasticã destinat unidozei se aruncã. Așa metodã de sterilizare antimicrobianã a medicamentelor are perspectivã afit din punctul de vedere al eficacității și al fiziologiei procesului de stabilizare ca atare, cît și din punct de vedere economic. Invazia cu microorganisme prin utilizarea repetatã este exclusã. Aceasta permite sã se pãstreze acțiunea îndelungatã la preparatele cele mai sensibile microbiologic. Doza exactã exclude posibilitatea supradozãrii și cheltuielii de surplus de medicamente.

Este clar cã elaborarea și prepararea formelor medicamentoase într-un sortiment mare permite de micșorat folosirea neîndreptãtitã a conservanților în farmaceuticã. Trebuie totodatã de menționat și lãrgirea posibilitãților de utilizare mai amplã a metodelor fizice de sporire a stabilitãții medicamentelor în procesul stocãrii, legate de modernizarea tehnologiei de producere a medicamentelor și rãspîndirea largã a metodelor aseptice și sterilizarea preliminarã a medicamentelor în procesul tehnologic, care este condiția principalã de preparare a formelor medicamentoase unidoze.

2.4. CONTROLUL ȘI PREVEDEREA CONSERVĂRII

Pentru aprecierea stabilitãții medicamentelor, în trecut se urmãrea comportarea acestora la temperatura ambiantã o perioadã de timp egalã cu cea prevãzută pentru a fi stocate. Aceastã metodã nu mai corespunde cerințelor actuale, perioadele de observație trebuind scurtate prin aplicarea unor teste speciale. În general, prevederea stabilitãții este destul de dificilã, dar se pot face evaluãri aproximative pe baza studiilor efectuate la temperaturi mari.

Este necesarã o cercetare fundamentalã pentru a stabili degradãrile posibile, mecanismele implicate și factorii care accelereazã descompunerile cum ar fi: cãldura, lumina, oxigenul, umiditatea, prezența altor substanțe. În plus trebuie stabilitã natura produselor de degradare și eventualele acțiuni toxice.

Astfel, medicamentele sînt supuse la condiții extreme, neprielnice, de păstrare: temperaturi ridicate, variații luminoase, umiditate, variații de pH, acțiunea agenților oxidanți sau reducători, centrifugare etc.

Pe baza interpretării rezultatelor unor atare încercări se pot trage concluzii asupra comportării preparatelor în condiții obișnuite și se poate prevedea un termen aproximativ de valabilitate. Aceste metode poartă numele de teste de degradare accelerată. Ele dau rezultate mai sigure în sistemele lichide (soluții, emulsii, suspensii), dar unele indicații prețioase pot fi obținute și la sistemele eterogene solide.

La soluțiile adevărate se pot calcula datele de expirare atunci cînd stocarea se face la temperatura obișnuită pe baza constantelor de reacție la temperaturi ridicate. Studiul emulsiilor și suspensiilor este complicat de stabilitatea fizică a dispersiilor. Formele solide sînt de asemenea greu de studiat pe această cale.

Cel mai studiat factor este temperatura. Menținerea medicamentului la temperaturi ridicate și urmărirea vitezei de degradare permit extrapolarea la temperaturi mai scăzute a datelor.

Realizarea practică a testelor de degradare accelerată se face prin metode rapide sau foarte rapide. În metodele foarte rapide se folosesc temperaturi de 50°C sau mai ridicate timp de cîteva ore sau zile. Aceste metode, care constituie de obicei încercări preliminare, sînt "brutale" și "traumatizante". Astfel de încercări sînt deseori utile pentru a preciza comportarea unui produs.

Alegerea excipienților, studiul unor incompatibilități între componente sînt probleme care pot fi rezolvate în modul următor. Pentru a se evita erorile, examinarea se face simultan la mai multe temperaturi, cele mai curente fiind: 50, 60, 70°C. Metodele rapide se practică la temperaturi mijlocii între 40-70°C. Se poate lucra la o singură temperatură sau la mai multe temperaturi simultan, iar timpul de urmărire este de 1, 3, 6 sau maximum 12 luni.

Metodele rapide sînt bazate pe studiul reacției cinetice de degradare a substanțelor medicamentoase. Utilizînd factorii care accelerează reacțiile chimice (temperatura, umiditatea, pH-ul mediului, oxigenul) într-un termen scurt, se pot stabili cantitativ acele schimbări, care au loc în medicament la stocare. Pe baza rezultatelor obținute se stabilesc parametrii optimi pentru conservarea medicamentelor: regimul de temperatură, umiditate, lumină, pH-ul mediului, condiții de ambalare etc.

Cercetările prin metode rapide a stabilității medicamentelor și căilor de stabilizare a lor includ următoarele etape: determinarea ordinului reacției de degradare; calculul constantei vitezei de reacție și a coeficientului de

temperatură; determinarea funcției pH-ului (pentru soluții) și a luminii; determinarea stabilității medicamentelor în prezența oxigenului din atmosferă și în mediul gazului inert. În dependență de scopul cercetărilor, unele etape pot fi excluse. Dacă se cercetează formele medicamentoase, atunci se stabilesc așa indici ca schimbarea culorii, transparenței, pH-ul mediului pentru soluții, timpul dezagregării, tăriei, friabilității pentru comprimate ș. a.

Cercetările prin metodele rapide sînt efectuate, introducînd probele în tuburi de sticlă sau fiole în cantități îndestulătoare pentru o unică cercetare. Pe durata de experimentare se cere o menținere strictă a regimului de temperatură. Cu acest scop se folosesc ultratermostate, care permit menținerea constantă a temperaturii în limitele necesare cu o exactitate de $\pm 0,2-1^\circ\text{C}$. Ridicînd temperatura, de regulă, se accelerează procesele fizico-chimice ce au loc în medicamente. Funcția vitezei reacției chimice față de temperatură se află la baza metodelor de degradare accelerată și se determină sau din regula lui Want-Goff, sau din formula lui Arrhenius.

Metoda cea mai simplă pentru determinarea termenului de valabilitate a substanțelor și formelor medicamentoase este cea izotermică, bazată pe folosirea regulii lui Want-Goff: prin ridicarea temperaturii cu 10°C viteza reacției chimice se mărește de 2-4 ori. Această regulă este adecvată numai pentru reacțiile care decurg într-o limită mică de temperaturi. Astfel, deoarece pentru determinarea termenului de valabilitate de obicei se ia limita de temperatură de 10°C și cercetările se fac între 40-70°C, atunci regula lui Want-Goff este destul de folositoare. În baza acestei reguli a fost elaborată o "instrucție temporară" pentru lucrările de cercetare a termenelor de valabilitate pe baza metodicii degradării accelerate la temperaturi ridicate.

Potrivit cerințelor acestei instrucții, medicamentul cercetat aflat în ambalajul corespunzător al producătorului se supune unei acțiuni la temperaturi ce depășesc temperatura medie de stocare. Astfel se micșorează intervalul de timp în perioada căruia au loc procese fizice sau chimice ce duc la degradarea substanței medicamentoase în condiții obișnuite de stocare pînă în limitele admise (de 10%). Alegînd bine limita de temperatură, se schimbă practic aceiași indici de control ai calității substanțelor medicamentoase, ca și în condițiile obișnuite de stocare, numai că într-o limită de timp cu mult mai mică. Asemenea modelare artificială permite stabilirea termenului de valabilitate a substanței medicamentoase la temperatura normală. Plus la aceasta, metoda rezolvă și altă problemă - se poate determina temperatura de păstrare, care asigură termenul de valabilitate necesar (pentru preparate cu un termen de valabilitate limitat la temperatura camerei).

Termenul de valabilitate (T_v) la temperatura de păstrare (t_p) este legat cu termenul de valabilitate experimental (T_e) la temperatura de păstrare experimentală (t_e) prin relația:

$T_v = K \cdot T_e$, unde K este coeficientul de corelație:

$$K = A \frac{t_e - t_p}{10}$$

Aplicînd regula lui Want-Goff, coeficientul de temperatură al vitezei reacției chimice (A) la mărirea temperaturii cu 10°C este obținut, fiind egal cu $A = 2$.

De aici ușor se calculează mărimile lui K la diferite schimbări de diferențe ale temperaturilor $t_e - t_p$:

$t_e - t_p, ^\circ\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
K	2	4	8	16	32	64	128

Condițiile și ordinea efectuării experimentului pentru determinarea termenului de valabilitate conține următoarele:

1. Experiențele se efectuează în termostate la o temperatură cît mai ridicată în limitele $50-100^\circ\text{C}$, care trebuie să asigure obținerea rezultatelor pentru stabilirea termenului de valabilitate într-o perioadă de timp cît mai scurtă. Însă la o asemenea temperatură nu trebuie să aibă loc schimbări ireversibile în starea agregativă a produsului.

2. Determinarea termenului de valabilitate trebuie să se efectueze pe cel puțin trei serii de remedii medicamentoase.

3. Temperatura păstrării experimentale (t_e) trebuie să depășească temperatura medie de păstrare (t_p) nu mai puțin de 10°C .

4. Analiza calității probelor cercetate trebuie efectuată după indicii din DTN (MF, MFT).

5. Indicii calității se determină peste intervale de timp, echivalente la 6 luni de păstrare în condiții obișnuite (pentru medicamentul concret). Perioadele de control, cînd $A = 2$, sînt:

$t_e - t_p, ^\circ\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
Perioada de control ($\times 24$ ore)	92	46	23	11	6	2,9	1

6. Cantitatea de medicament, destinat pentru păstrarea experimentală la fiecare din temperaturile alese, trebuie să fie îndeajuns pentru îndeplinirea a șase cercetări paralele.

7. Începutul păstrării experimentale se socotește momentul cînd produsul a fost introdus în termostat, iar sfîrșitul - ori sfîrșitul experimentului, ori acea perioadă de timp, cînd remediul medicamentos nu mai continuă să îndeplineze cerințele DTN (MF, MFT).

8. Termenele de păstrare experimentală limitate la diferite temperaturi corespund termenelor de trei sau cinci ani de păstrare obișnuită la următoarele rezultate de păstrare experimentală ($\times 24$ ore):

$t_e - t_p, ^\circ\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70	
termen de valabilitate	3 ani	578	274	137	68	34	17	8,6
termen de valabilitate	5 ani	913	456	228	114	57	29	14,3

9. Pentru a calcula termenul de valabilitate se înmulțește termenul de păstrare experimentală cu coeficientul de corelație (K). Din mărimile calculate (la diferite $t_e - t_p$) se calculează media aritmetică. Cînd deosebirea depășește 180 zile termenul de valabilitate, găsit la temperatura mai înaltă, se înlătură.

10. Dacă termenele de valabilitate pe serii ale medicamentelor diferite se deosebesc cu nu mai mult de 60 zile, media se află obișnuit, ori ca termen de valabilitate se ia cea minimală din mărimile determinate.

11. Folosind rezultatele experimentului, se poate calcula de asemenea temperatura stocării, care permite asigurarea termenului de valabilitate stabilit.

În acest scop se folosește una din relațiile:

$$t_p = 20 + \frac{10}{\lg A} \frac{T_v - 20}{T_v}$$

sau

$$t_p = t_e + \frac{10}{\lg A} \frac{T_e}{T_v}$$

12. Ca temperatură de păstrare prielnică maximă teoretic se ia temperatura prin care termenul de valabilitate a remediului este egal cu trei ani. Ea se calculează reieșind din termenul de valabilitate la 20°C după formula, care rezultă din cea precedentă:

$$t_{\max} = 20 + \frac{10}{\lg A} \lg \frac{T_v 20^\circ\text{C}}{3 \times 365},$$

unde $T_v 20^\circ\text{C}$ – termenul valabil la 20°C, în zile; 3×365 – termenul valabil echivalent la trei ani de zile.

Rezultatele calculului t_{\max} , cînd $A = 2$, corespund datelor următoare:

$T_v 20^\circ\text{C}$, (x 24 ore) . . .	180	270	365	548	730	1095	1460
	1865	2190	2920	4380			
t_{\max} , °C	-6	0	4	10	14	20	24
	27	30	34	40.			

Metodele degradării accelerate, bazate pe folosirea relației lui Arrenius, în dependență de metodele de termostatare, se împart în izotermice și anizotermice și în calcule sînt puțin mai complicate.

După cum s-a arătat mai sus, rezultatele cercetărilor sînt extrapolate pentru a se deduce comportarea produsului în condiții normale de stocare. Cercetarea ține seama de modul de condiționare a preparatelor, de ambalaj, de modul de închidere etc.

Deși metodele de degradare accelerată nu reproduc întocmai condițiile de păstrare normală și pot apărea unele erori datorită interpretării rezultatelor, ele sînt deosebit de utile pentru a prevedea, în linii mari, comportarea unui medicament, influența diferitelor substanțe ajutătoare, rolul condiționării produsului.

În ciuda dificultăților, studiul de stabilitate accelerată reprezintă o ramură esențială a cercetării în domeniul formulării.

Studiile complexe de degradare accelerată trebuie să facă o selecție a testelor care se aplică pentru preparatul supus cercetării, să alcătuiască o schemă cu precizarea parametrilor de testare (temperatura, gradul de umiditate, durata de experimentare) în funcție de condițiile asemănătoare climatei regiunii, unde va fi folosit, să compare mai multe loturi de preparate etc.

Concomitent cu stabilirea testelor se fixează natura metodei de control și a produselor la care acestea se aplică, cele mai importante elemente fiind:

- testarea formei medicamentoase care se face prin probe specifice;
- testarea chimică, ce urmărește determinarea cantitativă a componentelor active, identificarea și eventual dozarea produselor de descompunere;
- determinarea indicilor reologici;
- determinările biologice ce comportă o gamă largă de încercări biologice care pun în evidență alterarea unor substanțe active (medicamente opoterapice, unele antibiotice);
- probe de utilizare, care controlează condițiile ce trebuie îndeplinite de medicament la administrare (posibilitatea prelevării dozelor fracționate, menținerea omogenității, a gustului inițial etc.).

2.5. AMBALAREA ȘI MATERIALELE DE AMBALAJ

Metoda industrială contemporană de producere a medicamentelor, dezvoltarea și diversificarea producției de medicamente, participarea la schimburile internaționale, creșterea nivelului de trai au impus perfecționarea activității în domeniul condiționării sau ambalării.

Ambalajul medicamentelor trebuie să îndeplinească, în primul rînd, funcția de protecție și conservare a conținutului și, în al doilea rînd, să ușureze manipularea, transportul și eliberarea. Ambalarea modernă a medicamentelor cunoaște o complexitate foarte mare în ce privește materialele folosite, metodele și dispozitivele de ambalare, numărul mare al accesoriilor de protecție și prezentare, condițiile de transport, de eliberare și chiar de administrare. Ambalarea este operația prin care se asigură protecția produsului din momentul producerii și pînă în momentul folosirii.

Ambalajul reprezintă totalitatea elementelor destinate să cuprindă sau să învelească unul sau mai multe produse în vederea asigurării integrității și calității acestora și să ușureze manipularea, păstrarea și administrarea. Ambalajul este socotit uneori ca un sistem cu două funcții principale: una de protecție fizică, chimică, microbiologică, mecanică și alta necesară promovării produsului. În cazul medicamentelor promovarea se referă la o prezentare atractivă, la identificarea și ușurarea utilizării. Ușurarea utilizării produsului se referă la indicarea modului de folosire, posibilitatea deschiderii și a închiderii, fracționarea dozelor.

Ambalajul pentru medicamente este considerat deseori ca făcând parte integrantă din medicamente și de aceea farmacopeile cuprind întrevederi prescrise pentru materialele de ambalaj, pentru recipiente, fiole etc. Tocmai de aceea operația de condiționare este de o mare importanță, iar uneori reprezintă o fază esențială în procesul de producție în care se impune respectarea unor exigențe foarte stricte, cum este cazul soluțiilor injectabile.

Efectele recipientelor asupra stabilității medicamentelor au început să fie studiate mai profund în ultimele patru decenii. Înainte de secolul al XX-lea, preocupările principale erau legate de aspectul estetic, elegant al recipientelor care erau bogat ornamentate.

În afară de producere, uzinele farmaceutice efectuează și fisionarea medicamentelor. Prin fisionare se subînțelege turnarea și divizarea preparatelor în doze nu prea mari, necesare pentru administrare de către bolnavi într-un termen stabilit. Fisionarea, de obicei, este strâns legată de ambalare și se face integral.

Ca materiale de ambalaj în prezent sînt utilizate: sticla; materialele plastice, metalele, hîrtia și cartonul.

Materialele principale folosite ca dopuri sînt: pluta, cauciucul, materialele plastice, hîrtia, sticla.

2.5.1. Materialele de ambalaj din sticlă

Sticla este singurul material de ambalare folosit pentru toate formele dozate. Este un material inert, transparent, relativ stabil, impermeabil.

Sticla ca material de ambalaj se supune controlului stabilității termice și chimice.

În tab. 1 sînt prezentate tipurile sticlei folosite în farmaceutică.

Tabelul 1

Tipurile sticlei de ambalaj și utilizarea lor

Denumirea sticlei	Tipul sticlei	Domeniul întrebuițării
1	2	3
Ambalaj medical	MA	Pentru preparate uscate cu destinație diferită, stabile față de lumină. Pentru preparate dense și lichide de uz intern sau extern, stabile față de alcalinitate și lumină.

1	2	3
Ambalaj medical decolorat	MAD	La fel. Sticla MAD are un aspect mai frumos decît cel al MA. Pentru preparate uscate de diferită destinație, instabile la lumină. Pentru preparate de uz intern și extern, dense și lichide stabile la acțiunea alcaliilor și instabile la lumină.
Ambalaj medical slab alcalin	AB-1	Pentru preparate de uz intern și extern uscate, dense și lichide stabile la alcalii slabe și lumină.
Ambalaj medical neutru	SN-1	Pentru soluții injectabile și alte preparate, pentru administrare diferită, stabile la lumină și instabile la acțiunea alcaliilor sticlei.
La fel	SN-2	La fel. Tipul SN-2 este mai alcalin decît cel SN-1.
La fel	SN-3	La fel. Este mai stabilă decît sticla de tipul SN-1, deoarece este mai puțin alcalină, conține mai mult B_2O_3 .

Inerția sticlei. Deși alcalinitatea sticlei poate ridica unele probleme în cazul soluțiilor parenterale, totuși sticla, în comparație cu alte materiale pentru ambalare, poate fi considerată inertă și lipsită de incompatibilități. Alegerea tipului de sticlă poate evita problema alcalinității. Farmacopeile și standardele prezintă diferite tipuri de sticlă, testele și limitele pentru rezistența chimică a fiecăruia.

Transparența. Claritatea sticlei permite și controlul produsului, avantaj care este diminuat parțial cînd protecția contra acțiunii luminii pentru un produs dictează utilizarea unei sticle colorate, care blochează trecerea razelor luminii.

Stabilitatea. Sticla este un material rigid, care rezistă șocurilor termice, este igienică, puțînd fi ușor spălată, și relativ ieftină. Sticla nu degradează în condiții extreme de mediu și protejează medicamentele contra unor factori ambalanți care pot accelera descompunerea.

Recipientele de sticlă prezintă, totuși, unele dezavantaje, dintre care mai evidentă este fragilitatea lor. Acestea adaugă unele cheltuieli de transport, indiferent dacă sînt goale sau umplute cu medicamente. Sticla cîntărește mai mult decît plasticul și alte materiale, o caracteristică care contribuie, de asemenea, la creșterea cheltuielilor de transport. Pentru recipientele de sticlă, comparativ cu cele de plastic, este nevoie de pereți mai groși; ceea ce mărește volumul și greutatea ambalajului. Sticla este admisă pentru a fi folosită la ambalarea tuturor medicamentelor. Orice alt material de ambalare propriu-zis,

fiind propus de producător, este testat, în comparație cu sticla, ca standard înainte de a putea fi folosit pentru condiționarea medicamentelor.

2.5.2. Materialele plastice

Materialele plastice se utilizează pentru ambalarea medicamentelor mai ales în ultimele trei decenii. Aceasta se datorește, în mare măsură, gamei largi de plastice disponibile și capacității lor de a se adapta multor forme de ambalaj cum ar fi flacoane, cutii, seringi și tuburi. Alte avantaje ale materialelor plastice sînt: greutatea de volum redus, lipsa fragilității recipientelor și aspectul plăcut.

Dezavantajele principale sînt: pierderea conținutului prin pereți, sorbția, reacțiile chimice, modificarea sau stabilitatea materialului. Unele din aceste dificultăți pot fi evitate prin cunoașterea proprietăților fizice ale plasticului, prin cunoașterea stabilității chimice a medicamentului.

Permeabilitatea. Peretele de material plastic permite diferite schimburi între conținut și agenții externi. Aerul poate pătrunde în plastic și prin prezența oxigenului, a carbonului dioxid sau a vaporilor de apă, poate produce diferite modificări ale medicamentelor. La preparatele parenterale permeabilitatea poate determina contaminări microbiene și fungice. Unele componente volatile ale produsului pot fi cedate datorită permeabilității.

Sorbția. Polimerii au tendința de a absorbi anumite substanțe active. Agenții antimicrobieni sînt adsorbiți de majoritatea materialelor plastice.

Reacțiile chimice. Recipientele din materiale plastice nu sînt complet indiferente din punct de vedere chimic. Deși, în general, polimerul nu influențează direct preparatele, numeroși aditivi folosiți la fabricare (plastifianți, lubrifianți, antioxidanți, stabilizanți, antistatici, diluanți etc.) au o mare disponibilitate de a reacționa cu medicamentele. Pot apărea și unele modificări ale materialului plastic, datorită degradării acestuia, cînd survin opacifieri sau fisurări.

Metodele de control pentru recipientele din materiale plastice sînt de natură biologică și fizico-chimică. Primele au scopul de a testa caracterul adecvat al materialelor de plastic folosite pentru ambalarea sau administrarea produselor parenterale, iar ultimele se aplică pentru cercetarea unui extract apos din plastic. Ambele probe sînt completate cu probe referitoare la compatibilitatea produsului în condiții extreme de mediu, pentru a se obține asigurarea că a fost testată atât stabilitatea chimică, cît și cea fizică a medicamentului.

Industria în prezent livrează circa 30 tipuri de plastice.

Ministerul Sănătății a adoptat următoarele materiale plastice pentru folosirea lor în calitate de ambalaj: polietilena de densitate mică (de presiune înaltă); polietilena de densitate înaltă (de presiune mică); polipropilena; polistirenul bloc; clorura de polivinil; policarbonatul (diflona); fluoroplastul; amestecul de polietilenă de presiune înaltă cu poliizobutilena; film din poli-etilencelofan dublat; guma pe baza cauciucului de butil sintetic.

Acești polimeri nu sînt toxici și sînt stabili față de majoritatea medicamentelor. Ambalajul din plastice asigură disponibilitatea masei și calitatea preparatelor și a formei medicamentoase în corespundere cu cerințele DTN.

Polietilena de presiune înaltă (PE p. i.). Polietilena de presiune înaltă pură prezintă un material lipsit de fragilitate, elastic, de culoarea laptelui, gras la pipăit, fără miros și gust. Densitatea 0,91-0,93 g/cm³. Fiind prelucrată în film, polietilena de presiune înaltă devine moale și transparentă.

Polietilena de presiune înaltă este un material plastic dintre cele mai pure. Cantitatea substanțelor spălate din ea cu apă purificată și oxidate cu soluția de kaliu permanganat 0,01 mol/l nu depășește limita normei, stabilită pentru apa pentru injecții. Din polietilenă se spală substanțe, ce duc la formarea spumei prin agitarea soluțiilor apoase, păstrate în recipiente de polietilenglicol. Însă aceste substanțe pot fi înlăturate prin fierberea prealabilă în apă a recipientelor pline cu apă timp de o oră.

PE p. i. absoarbe puțin substanțele medicamentoase. O absorbție ceva mai esențială în polietilenă au: uleiurile vegetale pînă la 2%, uleiul de pește - 3,28%; glicerolul - 1,16; vinilina - 2,29%; extractul de ferigă - 1,62%, uleiurile grase - 2 - 5%.

Însă absorbția preparatelor nu este o piedică pentru stocarea lor în recipiente din PE p. i., cu excepția amidnitritului, validolului, eterului, terebentinei, cloroformului, carbonului tetraclorid, eufilinei, uleiurilor de eucalipt și eteric, soluțiilor uleioase parenterale. Absorbînd preparatul, polietilena procură culoarea și mirosul specific lor. Și medicamentele, introduse în ambalaj de polietilenă, la rîndul lor, păstrează fără schimbare culoarea și mirosul lor corespunzător.

În calitate de ambalaj de transportare și închidere PE p. i. se folosește în formă de peliculă; suflată în formă de pernuțe, turnate sau prezentate în articole confecționate prin extruzie. Pelicula este utilizată la producerea diferiților saci, coletelor și ambalajului cu contur de fag. Săculețele și coletele sînt destinate pentru transportarea și stocarea temporară a preparatelor

pulverulente. Ambalajul de contur se folosește pentru ambalarea comprimatelor. Din articolele confecționate prin suflare se utilizează recipiente și borcănășe. Prin turnare sub presiune se confecționează ambalajul de tipul paharelor, cutiilor, eprubetelor (pentru pulberi, granule, comprimate, drajeuri, unguente) și de asemenea sisteme de închidere. Prin extruzie se obțin tuburi și seringi.

Polietilena de presiune joasă (PE p. j.) PE p. j. în stare pură prezintă de asemenea un material dur, rigid, gras la pipăit, fără miros și gust. Se utilizează pentru confecționarea recipientelor, paharelor, cutiilor, dopurilor cu șurub. Nu este bună pentru confecționarea dopurilor și a garniturilor din cauza fragilității.

Articolele din polietilenă trebuie ferite de razele solare directe și radiația bactericidă. Fiind radiate timp îndelungat în prezența oxigenului din aer, polietilena "degradează" - începe să elimine un miros neplăcut, se micșorează duritatea mecanică, formează produse oxidate.

Polipropilena. Polipropilena se sintetizează prin polimerizarea propilenei $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_3$ în prezența catalizatorilor metaloorganici. Polipropilena n-are nici miros, nici culoare.

După proprietățile sale fizice și mecanice polipropilena se folosește pentru aceleași articole ca și polietilena. Din ea se confecționează filme, recipiente, diferite containere, seringi. Este bună pentru confecționarea dopurilor fragile, containerelor pentru aerosoli, butelii mari, cutii, ambalaje pentru pulbere și preparate în formă de comprimate. Seringile cu soluții medicamentoase confecționate din polipropilenă se consideră mai bune decât seringă-cilindru folosită actual. Din polipropilenă se confecționează ambalaj divers.

Polistirenul. Polistirenul este un produs al polimerizării stirenului $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_5$. Prezintă un material dur, rigid, incolor, cu o suprafață netedă și strălucitoare, transparent în strat subțire, lipsit de miros și gust. Polistirenul, după mulți indici mecanici, este mai slab decât polietilena și polipropilena. Însă după rezistența la lovire polistirenul depășește de 10 ori sticla silicată, fiind totodată mai slab mecanic (se zgârie ușor) - aproximativ de 40 ori. Tăria mecanică a polistirenului este de 6-11 ori mai mare decât a polietilenei.

Deoarece nu se "suflă", din polistiren se confecționează ambalaj de tipul eprubetelor, paharelor, cutiilor. Ambalajul este utilizat pentru ambalarea substanțelor medicamentoase uscate, dure și moi. Este incompatibil cu aceleași substanțe, indicate pentru PE p. l., cât și pentru toate formele medicamentoase parenterale.

Polivinilcloridul. Polivinilcloridul este un material dur, semitransparent. Se obține prin polimerizarea vinilcloridului. În practica farmaceutică se folosește pelicula de polivinilclorid rigidă cu scopul de a confecționa din ea așa-numitele ambalaje cu contur de fag pentru comprimate. Incompatibilitățile sînt aceleași ca și la PE p. l.

Policarbonatul (diflona). Policarbonatul $\text{H} - [-\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}(\text{CH}_3) - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{O} - \text{CO}]_n - \text{Cl}$ prezintă un material dur, rigid, transparent. Este recomandat pentru contactarea cu soluțiile apoase, hidroalcoolice și uleioase, pentru picături oftalmice și preparate parenterale, cât și pentru închiderea diferitelor substanțe medicamentoase pentru uz intern și extern. Conform proprietăților fizico-mecanice policarbonatul este bun pentru confecționarea corpului rigid al ambalajului și a dopurilor rigide cu șurub. Incompatibilitatea cu substanțele medicamentoase este asemănătoare PE p. l., cât și cu camforul, terebentina și fenolul.

Fluoroplaștii. Fluoroplaștii sînt polimeri ai fluorderivaților de etilenă. Fluoroplaștii indigeni se numesc fluorolane. Pentru confecționarea articolelor, care contactează cu medicamentele, este aprobată fluorolana-4 - un polimer al tetrafluoretilenei ($\text{CF}_2 = \text{CF}_2$). Fluorolana-4 este o substanță albă sau gri semitransparentă în strat subțire și transparentă în straturi groase, cu o suprafață luhecoasă. Fluorolana-4 este un material plastic din cele mai rezistente din punct de vedere chimic. Așa, bunăoară, ea nu reacționează cu acizii, alcaliile, oxidanții, solubilizatorii. Fluorolana-4 se folosește pentru confecționarea eprubetelor, dopurilor cu șurub, ambalajelor de tipul paharelor, dopurilor, postamentelor etc.

Amestec de PE p. l. cu poliizobutilenă (POV). Copolimerul-bloc PE p. l. cu poliizobutilena se obține prin vațarea amestecului materialelor date în diferite raporturi.

În practica farmaceutică se folosesc tipurile POV-30 și POV-50 (deci cu conținut de 30 și 50% de PE p. l.). Ambele sînt rezistente chimic față de acțiunea apei, alcoolului etilic, soluțiilor de detergenți și de dezinfectare. După proprietățile fizico-mecanice sînt bune numai pentru prepararea articolelor de închidere în formă de garnitură sub dopul care se înșurubează sau ca dop pentru etanșarea soluțiilor apoase sau etanol-apoase. Incompatibilitatea este aceeași ca la PE p. l., cât și ca la uleiurile grase, minerale și preparatele injectabile.

Pelicula combinată din polietilencelofan (P. C.) P. C. este o peliculă dublă, alcătuită din PE p. l., întinsă pe celofan. În practica farmaceutică se folosește tipul PC-2, care nu se stratifică prin menținerea îndelungată în apă. PC-2 este bună pentru confecționarea ambalajului de tipul coletelor pentru pulberi, ambalaj de contur de fag pentru comprimate etc. Unirea

materialului are loc prin termosudarea straturilor de polietilenă. Pe suprafața ambalajului de celofan se imprimă ușor diferite inscripții. Incompatibilitatea este aceeași ca la PE p. î. și pelicula din celofan.

Guma. Guma este un produs al vulcanizării cauciucurilor sintetic și natural. Proprietatea caracteristică a gumei este elasticitatea care se obține prin adaosul umpluturului și al răzmuitorului. Dintre gumele confecționate din cauciucul sintetic pentru întrebuințarea în practica farmaceutică este adoptată guma alcătuită din butilcauciuc. În majoritatea cazurilor se utilizează ca dopuri și garnituri. După proprietățile de etanșare guma depășește simțitor masele plastice. Se recomandă pentru închiderea soluțiilor injectabile apoase, alcoolice și uleioase și, desigur, pentru închiderea ambalajelor cu medicamente de uz intern și extern.

În practica farmaceutică se utilizează și guma confecționată din cauciuc siliconizat, care după proprietățile sale principale nu cedează gumei din butilcauciuc. Guma din cauciuc sintetic prin multe proprietăți mecanice (rezistența la rupere, friabilitatea, tăria ș. a.) este echivalentă proprietăților gumei, obținute din cauciucul natural, însă îi cedează ei prin elasticitate.

Guma din cauciuc natural este incompatibilă cu amidonul, validolul, eterul dietilic, camforul, fenolul, uleiurile (grase și volatile), metilsalicilatul, produsele petrolului, cu soluțiile amoniacale, ale iodului, hidrogenului peroxidat, kaliului permanganat, cu aldehida formică și hidrogenul clorid, cloroforul, cloretilul, carbonul tetraclorid, eufilina.

Guma alcătuită din cauciuc sintetic este incompatibilă cu aceleași substanțe ca și guma din cauciuc natural, cu excepția uleiurilor grase și a preparatelor de oxidare, și de asemenea a soluției de kaliu permanganat și hidrogen peroxidat.

2.5.3. Mijloace de etanșare

Pentru confecționarea mijloacelor de etanșare se folosesc materiale plastice, aluminiu, tablă, sticlă și plută.

Mijloacele de astupare plastice se folosesc ca dopuri de înșurubare sau închidere. Sticla se folosește ca dop șlefuit. Aluminiul și tabla – în formă de capace de astupare prin valșare. Pentru etanșarea capacelor metalice se recomandă folosirea garniturii de plastic sau cauciuc. Pentru etanșare se utilizează de asemenea diferite amestecuri de parafină topită, uneori cu coloranți, care după răcire se solidifică.

2.6. DIVIZAREA MEDICAMENTELOR

O dată cu prepararea medicamentelor la uzinele farmaceutice are loc și operația de divizare a medicamentelor. Sub divizare subînțelegem procesul tehnic de dozare prin măsurare a volumului (lichidelor) sau cîntărire (substanțe solide) a preparatelor în așa cantități, care sînt îndeajuns pentru bolnav pe o perioadă oarecare de timp. Divizarea este legată cu ambalarea. Din divizare fac parte de asemenea numărarea medicamentelor livrate în comprimate, drajeuri, fiole, capsule gelatinoase.

Operațiile de divizare la întreprinderile farmaceutice mari sînt concentrate într-o secție aparte sau fiecare secție are hola sa aparte.

La întreprinderile moderne operația de divizare este mecanizată și chiar automatizată.

2.6.1. Operațiile de pregătire preventivă a ambalajului

Dezinfectarea ambalajului. Indiferent de unde a fost primit ambalajul și de scopul întrebuințării, el trebuie dezinfectat. Cu acest scop ambalajul este menținut o durată de 2-3 ore în soluția de cloramină B 2% sau o oră în soluția de cloramină B activată 1% proaspăt preparată, sau 2-3 ore în soluția de peroxid de hidrogen 10% la temperatura de 40°C. Mai apoi ambalajul se clătește cu apă purificată și se sterilizează prin diferite metode.

Spălarea recipientelor. Ambalajul nou din sticlă se ține în apă caldă (50-60°C) timp de 1-2 ore, apoi se spală folosind detergenți obișnuiți (muștarul, săpunul, natriul hidrocarbonat, detergenții sintetici), după ce ambalajul se clătește minuțios mai întîi cu apă potabilă caldă, apoi cu cea purificată.

Spălarea și clătirea ambalajului se face cu ajutorul mașinilor speciale automate.

Uscarea. Ambalajul de sticlă spălat se usucă în termostate la 150-160°C, timp de o oră. Ambalajul uscat, dacă nu se îndreaptă direct la divizare, atunci se astupă cu dopuri degresate și uscate și se păstrează în dulapuri bine închise. Buteliile pentru unguente, lipsite de dopuri, se aranjează în dulap cu gura în jos.

2.6.2. Tratarea articolelor de mase plastice. Spălarea

Ambalajul și mijloacele de astupare, preparate din articole plastice, sînt rezistente față de detergenții obișnuiți timp de o oră la temperatura de 50-60°C. Se interzice folosirea mijloacelor abrazive cu acest scop. Rolul principal în acest caz îl au periuțele. Cu ele se spală ușor articolele plastice de murdărie și praf. Aceste articole trebuie spălate minuțios atît în interior, cît și exteriorul. După spălarea ambalajul se clătește de multe ori cu apă caldă, apoi cu apă purificată.

Spălarea articolelor plastice de substanțe solubile în apă. Cu acest scop articolele spălate și clătite, confecționate din polistiren și copolimerul-bloc POV se mențin în apă purificată 3 ore la temperatura de 60°C, din PE p. I. — timp de 2 ore la temperatura de 70°C, din policarbonat, polipropilenă și PE p. I. — timp de o oră la 100°C.

Articolele din gumă se spală îndelungat în apă curgătoare la 50-60°C, apoi se spală cîte 30 min. pe rînd în soluția de natriu hidrocarbonat 1%, soluția de acid acetic 1% (tip IR-119) sau în soluția de acid clorhidric 1% (tip IR-20, IR-21, I-51) și în apă purificată, respectînd raportul dintre masa dopurilor și a lichidului de 1:5 și clătind bine dopurile fierte în apă după fiecare lichid.

Dezinfectarea articolelor plastice. Tot ambalajul confecționat din mase plastice, care rezistă la metodele generale de sterilizare termică, se dezinfectează pe această cale. Fierberea și autoclavarea se efectuează în apă purificată timp de o oră și 30 min. corespunzător, prelucrarea cu abur fluid — 30 min., tindalizarea în apă purificată — de trei ori cîte o oră de fiecare dată.

Articolele din mase plastice compatibile cu soluția de hidrogen peroxidat și care pot fi sterilizate termic, se dezinfectează prin cufundarea lor în soluția de hidrogen peroxidat 10% timp de 3 ore la temperatura de 40°C cu o clătire posterioară în apă purificată sterilă.

Uscarea articolelor plastice. Articolele plastice dezinfectate, destinate pentru soluțiile oftalmice și injectabile, nu se recomandă a fi uscate. Articolele se spală preliminar cu soluția sterilă, care trebuie ambalată, sau cu apă purificată sterilă.

Articolele spălate, care nu sînt destinate pentru ambalarea soluțiilor oftalmice sau injectabile, se usucă în dulapul de uscare la temperatura de pînă la 60°C nu mai mult de 3 ore.

Articolele din gumă, polietilenă și alte materiale, care conțin polietilenă, destinate pentru ambalarea preparatelor ce conțin uleiuri, se usucă la temperatura de pînă la 40°C. Articolele de polistiren se usucă la temperatura aerului în condiții obișnuite.

Articolele plastice pînă la întrebuițarea lor pentru divizare se păstrează în condiții obișnuite mai departe de calorifere, în dulapuri bine închise, vopsite în interior cu vopsea uleioasă deschisă.

2.7. UTILAJ MODERN PENTRU CONFECȚIONAREA AMBALAJELOR BLISTER ȘI CONTUR DE FAG ÎN PRODUCȚIA FARMACEUTICĂ

Ambalajele blister și contur de fag, alternativ vaselor de sticlă și de material plastic, se folosesc tot mai pe larg pentru ambalarea producției farmaceutice. Ambalarea formelor medicamentoase solide în blistere și bandă din celofan și cositor are un șir de avantaje. Însemnătate mare are, bunăoară, evidența încălcării integrității ambalajului. În afară de aceasta, atare ambalaje nu sînt într-atît de periculoase pentru copii. În baza cercetărilor efectuate au fost determinate cerințele pentru securitatea copiilor, care trebuie să corespundă ambalajelor blister și bandă: efortul de rupere nu mai puțin de 105 kPa sau 50 H pentru proba de lățimea 15 mm; efortul, depus la etanșare, nu mai jos de 0,2 H/mm², intransparența materialelor utilizate. Una dintre cerințele principale este aceea că ambalajul trebuie să prezinte o barieră impermeabilă pentru gaze și umiditate la conservarea formelor medicamentoase timp de 3-4 ani.

În calitate de materiale pentru confecționarea ambalajelor termomodelate blister și tip bandă se folosesc (individual și în diferite combinații) polivinilcloridul (PVC), polivinilidencloridul (PVDC), laminate cu strat de aluminiu, polisterolul, polipropilena (PP), staniolul, hîrtia, poliesterii. Una dintre ultimele elaborări în acest domeniu ale firmei "Klockner Pentaplast" este lamina-tul triplu *Alfoil T*, alcătuit din straturi de PVC, PVDC și polietilenă. În ultimul timp pentru confecționarea blisterelor tot mai des se folosește PP ca material mai ieftin, care se supune prelucrării repetate fără complicații, caracteristice pentru prelucrarea deșeurilor din PVC.

Majoritatea ambalajelor blister se furnizează în rețeaua comercială în cutii de carton. De aceea mașinile blister de obicei se instalează într-o linie de producere în ansamblu cu mașinile de cartonat. La instalarea liniei finite, destinată pentru confecționarea ambalajelor termomodelate, cartonarea și intercalarea fișelor, se economisește esențial locul, în comparație cu instalările mașinilor neintegrale. Din astfel de linii fac parte Bosch TLT 1565C — linia de termomodelare și cartonare compactă.

Firma "Soteco UK" (Marea Britanie) furnizează un agregat monobloc IMA C62, lucrul căruia fiind deservit de un singur operator asigură depistarea automată și schimbul tuturor blisterelor deteriorate. Prezența unui contor mecanic montat garantează lipsa rebutului la 100%. Dintre mașinile din ultima generație face parte mașina IMA C90, prezentată la expoziția mondială "Interpac". Ea este destinată pentru obținerea ambalajelor blister din PVC, PP și staniol. Este înzestrată cu mijloace de control al temperaturii termomodelării cu exactitatea de $\pm 1^\circ\text{C}$, ce este foarte prețios la prepararea ambalajelor blister din PP.

La întreprinderea firmei "Ciba-Geigy" în Germania nu demult a fost instalată o mașină nouă a firmei IWK cu o productivitate de 500 ambalaje blister din PP pe minut. În afară de aceasta, firma produce o mașină cu viteză medie BP 300 (până la 300 ambalaje pe minut), care lucrează atât în regim continuu, cât și discontinuu. Aceste mașini sînt destinate pentru formarea, umplerea și etanșarea ambalajelor în procesul mișcării continue a benzii materialului, ce preînfîmpină ruperea ei și deplasarea comprimatului din ochiul bulei. Mașina BP 300 poate lucra în sistem cu mașina de cartonat Cartopac CP100 cu productivitatea de cca 100 ambalaje/min.

Firma "Harro Hoefliger" a pus în vânzare o mașină pentru ambalarea în blister a diferitelor produse farmaceutice, față de care se cere o atenție deosebită. Concomitent se asigură un risc minim de poluare și posibilitatea sterilizării ambalajelor prin iradiere (radiație).

Firma "Waddell Packaging Machines" (Marea Britanie) furnizează o mașină compactă portativă *Autoblis 2000*, destinată pentru ambalarea în blister a producției în serii mici pentru efectuarea cercetărilor științifice și clinice. Este prevăzută ambalajul blister din PVC de grosimea 300 μm cu viteză de 2000 bucăți pe oră.

Firma "Klockner-Wolkogon" (Germania) a construit o mașină *Compacker-10/L*, destinată special pentru confecționarea blisterelor din folii standarde de polipropilenă. Mașina este înzestrată cu dispozitive de control al temperaturii, al compensării scurtării peliculei între procesele termomodelării și etanșării, lucrează în sistem cu mașina de cartonat *Parkliner - 5/120*.

Firma "Uhlman" furnizează mașina de ambalat blister *UPS 300 Compact Blister Packer* și mașina de construcție tip modul *UPS2-4*. Mașinile *UPS 300* sînt instalate la mai mult de 500 întreprinderi farmaceutice din lume. Productivitatea mașinilor este de pînă la 200 ambalaje pe minut. Regimul lucrului se caracterizează prin datele ergonomice optime și posibilitatea schimbului urgent al instrumentului. Mașina poate fi acomodată pentru prepararea amba-

lajelor blister din staniol prin metoda formării la rece, cât și pentru ambalarea fiolelor. Sînt prevăzute diferite sisteme pentru alimentarea producției farmaceutice automat, cât și manual, în caz de necesitate.

Firma "Bosch" (Germania) produce linii pentru ambalarea fiolelor în blistere și include mașina pentru termomodelare *TLT 1540* și mașina de cartonat *Bosch CAR T5*. Productivitatea liniei - 80 blistere/min. (într-un ambalaj 5 fiole cîte 1 sau 2 ml) sau 60 blistere/min. (5 fiole cîte 5 ml).

Ambalarea în bandă se folosește mai rar decît în blistere, însă cu toate acestea, rămîne o formă de ambalare răspîndită a producției farmaceutice. Firma "Waddell Packaging Machines" furnizează mașini *Strocar* pentru ambalarea în bandă a comprimatelor, capsulelor, drajeurilor și supozitoarelor. Mașina poate fi înzestrată cu instrument pentru ambalarea automată sau semi-automată în bandă a pulberilor, granulelor și lichidelor. Mașina are un contor electronic, ce permite a prognoza lungimea ambalajului finit, cât și un dispozitiv pentru imprimarea tiparului. Productivitatea mașinii - 150 comprimate sau capsule/min. la ambalarea în două rînduri.

Firma "Uhlman" a montat deja peste 3000 mașini *HS 30 Strip Packer*, care sînt destinate pentru ambalarea în bandă a comprimatelor, capsulelor, pulberilor, granulelor și lichidelor. Mașina *HS-40* are o viteză mare, ocupă o suprafață minimală, productivitatea e de pînă la 2000 comprimate pe min. (bunăoară, 200 bande cîte 10 comprimate).

Firma "Klockner - Wolkogon" furnizează mașina *LA-3/300* pentru ambalarea diversei producții farmaceutice în bandă, separată în secții (pînă la 300 secții/min.). Mașina *DRB* a aceleiași firme este destinată pentru ambalarea formelor medicamentoase solide și a articolelor medicinale în bandă din staniol de lățimea 90, 140 și 210 mm.