

Unguentele oftalmice se condiționează în tuburi sau recipiente de metal, material plastic de 5–10 g în condiții aseptice. Tuburile sînt subțiri și au o prelungire conică care ușurează aplicarea.

Lamele. Lamelele sînt una din formele oftalmologice dozate contemporane. Ele reprezintă niște membrane solide ovoidale cu margini netede și suprafața plată sau concavă cu lungimea de 6–9 mm, lățimea 3–3,5 mm, grosimea 0,35 mm și masa medie 0,015 g, preparate pe polimeri biosolubili în care se impregnează substanțele medicamentoase pentru administrarea în sacul conjunctival. Lamelele permit a efectua tratarea în orice condiții, chiar în condiții de cîmp de luptă, de a elibera personalul medical și bolnavii de la proceduri dese.

Solubilitatea lamelelor ce conțin diferite substanțe medicamentoase este diferită și depinde de componența excipientului și se află în limitele 35–90 min.

În calitate de polimeri pentru membranele oftalmice (lamele) se folosesc soluțiile apoase ale carboximetilcelulozei natriu, alcoolului polivinilic, poli-amidacrilatului etc. Una dintre cele mai răspîndite este lamela aprobată de monografia temporară de stat 42–439–75, care prezintă copolimerul de acrilamidă (60 părți) cu vinilpirolidonă (20 părți), etilacrilat (20 părți) și în calitate de plastifiant oligoeterul – 50 (polietilenglicoldisuccinat). S-a stabilit că majoritatea timpului de contact cu suprafața conjunctivei, în comparație cu alți prolongatori, asigură polimerii poliacrilamidei.

Procesul tehnologic de producere a lamelelor este alcătuit din cîteva etape: pregătirea substanțelor inițiale, prepararea soluțiilor polimerului și a substanțelor medicamentoase, formarea lamelelor, standardizarea (aspectul exterior, masa medie, solubilitatea, identificarea, transparența și culoarea, determinarea cantitativă a preparatului, pierderea în masă la uscare), ambalarea, sterilizarea, conservarea, determinarea pH-ului.

În reactor se încarcă copolimerul poliacrilamidei cu etilacrilatul și polivinilpirolidona, se amestecă cu 96% de etanol pentru inhibarea polimerului, apoi se adaugă o parte din apă și se amestecă fiind încălzit la 50°C (încălzirea cu apă caldă, circulînd-o prin cămașă). Soluția polimerului de 16–18% obținută se răcește la 30°C, se filtrează printr-un strat de pînză a filtrului Nutsche. În alt vas se prepară soluția apoasă a substanței medicamentoase, se adaugă la soluția polimerului, se amestecă cu malaxorul timp de o oră (omogenizarea) și se centrifughează timp de 2 ore pentru a separa bulele de aer (degajarea). Membrana polimerului se obține cu ajutorul mașinii de turnat. Pe suprafața bandei metalice a transportorului (tamburului metalic) prelucrată cu etanol

și mișcată cu viteza de 0,13–0,14 m/min. se toarnă două straturi de soluție preparată, care trece prin fanta ce reglează grosimea membranei. Banda cu peliculă mai departe nimereste în dulapul de uscare (cu 5 zone de uscare: încălzirea de la 40 pînă la 48°C și răcirea pînă la 38°C), se usucă (umiditatea reziduală 10–12%) și lent se separă de la banda metalică. Pelicula se strînge pe un sul cu diametrul de 300 mm și se lasă pe 6–8 ore pentru a echilibra forțele tensiunii de deformare, se taie în cordoane din care se ștanțează lamele de dimensiuni necesare.

În curent de aer cald ($45 \pm 5^\circ\text{C}$) timp de 2–3 ore se debavurează de pe lamele.

Lamelele se ambalează în penale-dozatoare plastice cîte 30 bucăți ori în ambalaje tip blister din membrane de polivinil clorid și cositor cîte 10 bucăți. Ambalajele se aranjează în cutii de carton cîte 20–100 de bucăți și se sterilizează cu raze gama ori etilen oxid.

Lamelele sînt sterile timp de un an.

În prezent industria farmaceutică livrează lamele oftalmice cu dicaină și sulfapiridazină, pilocarpină și sulfapiridazină, natriu florenal și neomicină.

Capitolul 30

FORME MEDICAMENTOASE INJECTABILE

30.1. CARACTERISTICA FORMELOR MEDICAMENTOASE INJECTABILE. CERINȚELE FAȚĂ DE ELE

Dintre formele medicamentoase pentru aplicație parenterală fac parte soluțiile apoase și neapoase sterile, suspensiile, emulsiile și substanțele solide uscate (pulberi, mase poroase, comprimate), care sînt dizolvate în solvenții corespunzător nemijlocit înainte de administrare.

Medicamentele pentru aplicație parenterală sînt preparate medicamentoase lipsite de impurități mecanice și microbiene, destinate a fi administrate printr-un procedeu care lezează țesuturile.

O altă definiție este următoarea: medicamentele parenterale sau injectabile sînt preparate sterile fluide (sau care pot ajunge astfel prin adăugarea unui lichid potrivit), condiționate în recipiente care le garantează conservarea și sterilitatea, destinate să fie introduse în organism prin perforarea temporară a țesuturilor externe.

Există cinci tipuri de medicamente parenterale: lichide pentru injecții, lichide pentru perfuzii, pulberi pentru soluții injectabile, comprimate pentru soluții injectabile și comprimate pentru implantat.

Lichidele injectabile sînt soluții, emulsii sau suspensii de diferite substanțe medicamentoase destinate injectării parenterale cu seringă în volum relativ mic (maximum 100 ml).

Lichidele perfuzabile sînt soluții aprotogene pe cît posibil izotonice și izohidrice destinate administrării parenterale lente cu perfuzoare în cantități de peste 100 ml.

Pulberile pentru soluții injectabile sînt produse solide pulverulente sau aglomerate în mase poroase, care prin dizolvare adecvată în cantitatea de solvent prescris dau o soluție injectabilă.

Comprimatele pentru soluții injectabile se aseamănă cu precedentele cu deosebirea că substanța medicamentoasă solidă se prepară sub formă de comprimat, care se dizolvă în momentul întrebuițării. Se mai numesc și comprimate hipodermice.

Comprimatele subcutanate sau pentru implantat sînt preparate solide de forma unor discuri, care se introduc sub piele sau țesuturi prin incizare.

Pentru preparatele medicamentoase parenterale se folosesc substanțe medicamentoase, ajutătoare și solvenți, admiși pentru aplicarea medicală.

Preparatele medicamentoase destinate parenteral trebuie să fie sterile, practic lipsite de impurități mecanice observabile, să mențină încercarea la pirogene și toxicitate în corespundere cu cerințele monografiilor farmaceutice particulare.

Medicația parenterală este un produs al sec. XX, deși administrarea prin injecție a medicamentelor a fost încercată mai înainte. Buneoară, în sec. VIII, s-a administrat la oameni injecții intravenoase saline, injecții subcutanate cu diferite substanțe și sau practicat chiar transfuzii de sînge. Însă aceste încercări au produs numeroase accidente, datorită insuficienței cunoștințelor de fiziologie și bacteriologie.

În a doua jumătate a sec. XIX s-au făcut importante descoperiri care au impulsivat cercetările. Astfel L. Pasteur studiază tehnica de sterilizare a medicamentelor injectabile, R.Kock aplică sterilizarea cu aer cald și cu vapori de apă, iar C.Chamberland inventează un filtru care reține bacteriile. În 1856, Wood în Scoția administrează o soluție de atropină sulfat cu un instrument nou, seringă pusă la punct de Pravaz. O altă contribuție esențială este apariția primelor recipiente în care se puteau păstra preparatele sterile, fiolele de sticlă. Așa în anul 1885 farmacistul din Sankt-Petersburg A.V.Peli, profesor,

pentru prima dată a propus vase de sticlă speciale – fiole, calculate pentru o undoză a soluției sterile medicamentoase situată în fiolă.

În 1920 apar containere, care conțin mai multe doze din care se pot preleva treptat cantitățile necesare din conținut fără contaminare.

O altă descoperire notabilă este făcută de F.Siebert, care în anul 1923 pune în evidență contaminarea apei distilate cu pirogene. Avantajul principal al înfiolării este punerea la dispoziție a cantităților considerabile de soluții injectabile sterile în rezervă și dozate.

În prezent înfiolarea soluțiilor injectabile are loc la uzine farmaceutice și sortimentul producerii lor se mărește treptat.

30.2. CERINȚELE TEHNICE LA PREPARAREA SOLUȚIILOR INJECTABILE

Tot complexul de producere (încăperile, utilajul tehnologic, materialul de ambalat primar, sistemul de ventilare, sistemul de transport alimentar, recepționarea materiei prime, cît și a producției finite, precum și personalul ce-l deservește) trebuie să corespundă cerințelor necesare. Pentru crearea condițiilor optime, care garantează livrarea formelor medicamentoase injectabile calitative, în ultimii ani au fost elaborate cerințe necesare pentru secțiunile de prelucrare a substanțelor medicamentoase în condiții aseptice, care includ de asemenea normarea purității aerului în ele (tab. 17).

Pentru a asigura cerințele (condițiile) înaintate de clasa întâi, în săli se instalează încăperi "pure" de clasa a doua alimentate cu un torent de aer pur steril și laminar (fig. 199). În încăperile de clasa întâi se îndeplinesc cele mai riguroase (răspunzătoare) operații tehnologice: descărcarea flacoanelor sterile, dopurilor, căpăcelor, dozarea soluțiilor sterile, fisionarea pulberilor sterile în bidoane și flacoane, astuparea flacoanelor cu dopuri, completarea filtrelor pentru sterilizare, alegerea dopurilor.

Clasele a doua și a treia se asigură din contul manipulărilor tehnologice și sanitare, ventilării sterile afluate cu filtre de recirculare a aerului, prin mărirea numărului de schimb de aer, printr-o pregătire riguroasă a încăperilor și a personalului. Clasei a doua de puritate trebuie să-i corespundă încăperile de descărcare a flacoanelor sterile, dopurilor, căpăcelor etc., pentru uscarea și fisionarea pulberilor în bidoane și flacoane, coridorul curat, al doilea lavoar, a doua garderobă; încăperile de clasa a treia servesc pentru a spăla flacoanele, dopurile, căpăcelele, bidoanele, casetele și încărcarea lor spre sterilizare,

Tabelul 17

Normele purității încăperilor de producere a formelor medicamentoase în condiții aseptice

Clasa purității	Conținut de particule					menținere de aer în încăpere, mm Hg
	mecanice în 1 l aer de dimensiunea, numărul			microbi în 1 m ³ aer, celule	număr de schimb al aerului timp de 1 h	
	0,3 μm	4 μm și >	5 μm și >			
1	10	—	—	—	600—800	—
2	350	15	10	50	20—60	3—4
3	3500	50	25	100	10—15	1,5—2
4	—	—	—	nu se normează		

filtrarea preliminară a soluțiilor, păstrarea pulberilor "Angro", luarea probelor la analiză, pregătirea filtrelor către filtrare, laboratorul.

În încăperile "curate" trebuie de menținut o temperatură și umiditate a aerului constante, în conformitate cu cerințele DTN. Pentru a atinge puritatea necesară a aerului după conținutul microbilor se cere utilizarea becurilor bactericide.

Intrarea și ieșirea din încăperile "curate" trebuie efectuate printr-o gură de vizitare de aer, personalul trebuie să lucreze în haine tehnologice sterile, confecționate din țesături cu o separare minimă a perișorilor. Completul de haine trebuie să fie alcătuit din combinezon, șlem, bahile și mănuși.

30.2. MATERII PRIME

Materiile prime folosite la formularea produselor parenterale sînt substanțe medicamentoase, vehicule și substanțe ajutătoare.

30.2.1. Substanțe medicamentoase

Majoritatea substanțelor active, folosite la prepararea medicamentelor injectabile, trebuie să îndeplinească condițiile cerute în mod obișnuit și prevăzute în farmacopee sau norme interne. Astfel de substanțe trebuie să fie cît mai pure din punct de vedere chimic și lipsite de microorganisme. Pentru anumite substanțe sînt impuse exigențe deosebite cum este cazul glucozei, pentru care se prevăd condiții speciale, care se referă la o puritate mai avansată.

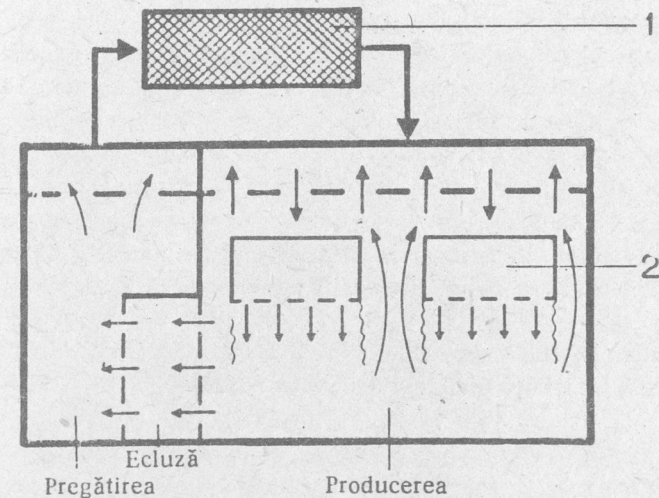
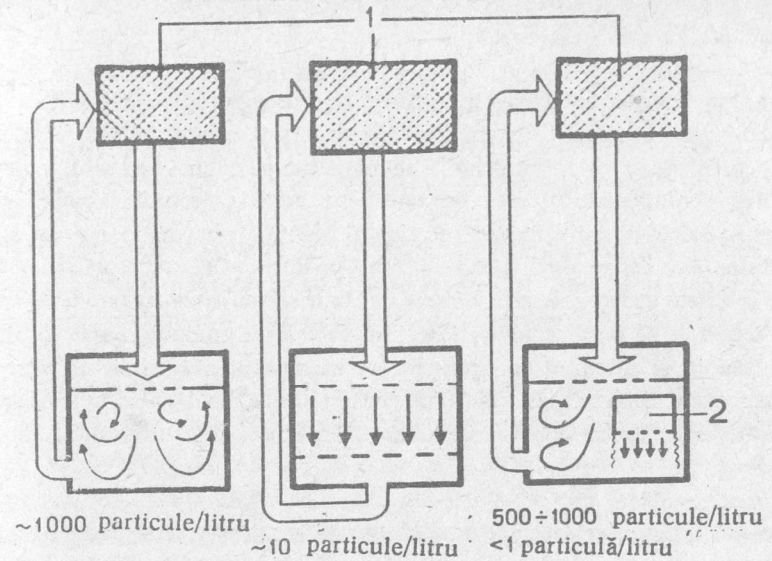


Fig. 199. Clasele purității încăperilor de producere. Compararea diferitelor principii de ventilare a încăperilor curate: instalații pentru condiționarea aerului (1) și torentului laminar (2)

30.2.2. Vehicule

La prepararea soluțiilor injectabile se utilizează diferite lichide: apă, uleiuri vegetale, solvenți organici anhidri cum sînt oleatu' de etil. În componența vehiculului complex poate fi folosit alcoolul etilic, glicerolul, propilenglicolul, polietilenoxidul 400, benzoatul de benzil, alcoolul benzilic și alți solvenți. Solvenții sau vehiculele se aleg în funcție de capacitatea de dizolvare a substanțelor active și de viteza de resorbție dorită. Cel mai mult se folosește apa, în unele cazuri solvenții hidrofilii și unii solvenți pentru produse parenterale trebuie să fie bine tolerați de țesuturi, să nu producă reacții locale, să fie absorbiți și eliminați cu ușurință. De asemenea, trebuie să fie puri fără contaminanți chimici, fizici sau biologici. În sfîrșit, un vehicul pentru soluții injectabile trebuie să poată fi sterilizat prin căldură și să nu conțină produse pirogene.

Apa purificată (MF 42-2619-89) (*Aqua purificata*). Este cel mai răspîndit vehicul, deoarece este perfect suportat de organism, dizolvă multe medicamente, asigură o resorbție și o acțiune rapidă și este convenabilă din punct de vedere economic. pH-ul 5,0-7,0. Se prepară prin distilare, schimb de ioni, osmosa indirectă sau alte metode și se folosește pentru prepararea medicamentelor neinjectabile.

Puritatea microbiologică trebuie să corespundă cerințelor înaintate față de apa potabilă (nu mai mult de 100 c/m în 1 ml) și fiind lipsită de bacteriile din familia *Enterobacteriaceae*, *Staphilococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Apa pentru injecții (MF 42-2620-89) (*Aqua pro injectionibus*). După calitate trebuie să corespundă cerințelor înaintate față de apa purificată, trebuie să fie apirogenă, să nu conțină substanțe antimicrobiene și alte adaosuri.

Pentru substanțele medicamentoase injectabile, care se prepară în condiții aseptice și nu se supun sterilizării posteroare, se folosește apa sterilă pentru injecții.

Păstrarea: la temperatura de 5°C-10°C timp de 24 ore sau la 80°C-95°C. Determinarea sterilității conform FS XI, vol. 2, p. 187.

30.2.3. Cerințele față de soluțiile injectabile

Lipsa pirogenelor. Pirogenele sînt substanțe diferite din punct de vedere chimic care, nimerind în fluxul sanguin, provoacă creșterea temperaturii corporale.

Substanțele pirogene induc un efect hipertermizant ca rezultat al unor acțiuni mai complexe. Astfel are loc o acțiune toxică asupra vaselor, o acțiune leucopeniantă (scăderea numărului de globule albe) și ridicarea temperaturii. Bolnavul are dureri de cap, amețeli, vomismente, fenomene care sînt, în general, trecătoare, dar care la anumiți pacienți în stare critică produc șocuri grave.

Pirogenele pot apărea în caz de boală sub forma produselor de descompunere proprii organismului uman (în infarct, arsuri, tumori) sau ca părți constitutive și produse de descompunere ale bacteriilor (în inflamații, boli infecțioase etc.).

Prin injectarea unor soluții injectabile care conțin pirogene se poate ajunge la accidente grave, mai ales, dacă se injectează volume mari de lichid. De aceea prezența substanțelor pirogene nu este admisă la soluții, al căror volum injectat o dată depășește 10 ml.

Pirogenele cele mai active sînt componente ale peretelui celular al bacteriilor gramnegative. Sînt lipopolizaharide care în cantități de micrograme produc febră și frisoane. Alte pirogene provin de la bacterii grampozitive, fungi sau chiar viruși. În urma descompunerii microorganismelor, trec în soluțiile apoase, de unde sînt foarte greu de înlăturat datorită stabilității la temperaturi ridicate, a stabilității chimice relativ mari și a faptului că trec prin filtrele bacteriene obișnuite. În afara pirogenelor de proveniență bacteriană unele substanțe de sinteză produc același efect. Astfel, unii stabilizatori ai maselor plastice, cum sînt compușii organici ai staniului, pot fi considerați pirogene, deoarece au efect hipertermizant. Astfel de substanțe se pot găsi sau în materialele din care sînt confecționate flacoanele, sau în pungile pentru condiționarea perfuziilor.

Obținerea unor medicamente parenterale apirogene este posibilă, dacă se folosesc materii prime lipsite de pirogene și se lucrează riguros pe tot parcursul procesului de preparare în așa fel, încît să se evite formarea pirogenelor și includerea lor în preparate finite.

Indepărtarea pirogenelor incluse eventual în soluții parenterale este o operație foarte dificilă și nesigură.

Remediile medicamentoase pentru aplicarea parenterală trebuie să fie sterile, să corespundă cerințelor față de toxicitate în conformitate cu monografiile particulare. Soluțiile injectabile pot fi izotonice, izohidrice și izoionice în corespundere cu cerințele monografiilor corespunzătoare.

30.2.2. Vehicule

La prepararea soluțiilor injectabile se utilizează diferite lichide: apă, uleiuri vegetale, solvenți organici anhidri cum sînt oleatul de etil. În componența vehiculului complex poate fi folosit alcoolul etilic, glicerolul, propilenglicolul, polietilenoxidul 400, benzoatul de benzil, alcoolul benzilic și alți solvenți. Solvenții sau vehiculele se aleg în funcție de capacitatea de dizolvare a substanțelor active și de viteza de resorbție dorită. Cel mai mult se folosește apa, în unele cazuri solvenții hidrofilii și unii solvenți pentru produse parenterale trebuie să fie bine tolerați de țesuturi, să nu producă reacții locale, să fie absorbiți și eliminați cu ușurință. De asemenea, trebuie să fie puri fără contaminanți chimici, fizici sau biologici. În sfîrșit, un vehicul pentru soluții injectabile trebuie să poată fi sterilizat prin căldură și să nu conțină produse pirogene.

Apa purificată (MF 42-2619-89) (*Aqua purificata*). Este cel mai răspîndit vehicul, deoarece este perfect suportat de organism, dizolvă multe medicamente, asigură o resorbție și o acțiune rapidă și este convenabilă din punct de vedere economic. pH-ul 5,0-7,0. Se prepară prin distilare, schimb de ioni, osmosa indirectă sau alte metode și se folosește pentru prepararea medicamentelor neinjectabile.

Puritatea microbiologică trebuie să corespundă cerințelor înaintate față de apa potabilă (nu mai mult de 100 c/m în 1 ml) și fiind lipsită de bacteriile din familia *Enterobacteriaceae*, *Staphilococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Apa pentru injecții (MF 42-2620-89) (*Aqua pro injectionibus*). După calitate trebuie să corespundă cerințelor înaintate față de apa purificată, trebuie să fie apirogenă, să nu conțină substanțe antimicrobiene și alte adaosuri.

Pentru substanțele medicamentoase injectabile, care se prepară în condiții aseptice și nu se supun sterilizării posteroare, se folosește apa sterilă pentru injecții.

Păstrarea: la temperatura de 5°C-10°C timp de 24 ore sau la 80°C-95°C. Determinarea sterilității conform FS XI, vol. 2, p. 187.

30.2.3. Cerințele față de soluțiile injectabile

Lipsa pirogenelor. Pirogenele sînt substanțe diferite din punct de vedere chimic care, nimerind în fluxul sanguin, provoacă creșterea temperaturii corporale.

Substanțele pirogene induc un efect hipertermizant ca rezultat al unor acțiuni mai complexe. Astfel are loc o acțiune toxică asupra vaselor, o acțiune leucopeniantă (scăderea numărului de globule albe) și ridicarea temperaturii. Bolnavul are dureri de cap, amețeli, vomisme, fenomene care sînt, în general, trecătoare, dar care la anumiți pacienți în stare critică produc șocuri grave.

Pirogenele pot apărea în caz de boală sub forma produselor de descompunere proprii organismului uman (în infarct, arsuri, tumori) sau ca părți constitutive și produse de descompunere ale bacteriilor (în inflamații, boli infecțioase etc.).

Prin injectarea unor soluții injectabile care conțin pirogene se poate ajunge la accidente grave, mai ales, dacă se injectează volume mari de lichid. De aceea prezența substanțelor pirogene nu este admisă la soluții, al căror volum injectat o dată depășește 10 ml.

Pirogenele cele mai active sînt componente ale peretelui celular al bacteriilor gramnegative. Sînt lipopolizaharide care în cantități de micrograme produc febră și frisoane. Alte pirogene provin de la bacterii grampozitive, fungi sau chiar viruși. În urma descompunerii microorganismelor, trec în soluțiile apoase, de unde sînt foarte greu de înlăturat datorită stabilității la temperaturi ridicate, a stabilității chimice relativ mari și a faptului că trec prin filtrele bacteriene obișnuite. În afara pirogenelor de proveniență bacteriană unele substanțe de sinteză produc același efect. Astfel, unii stabilizatori ai maselor plastice, cum sînt compușii organici ai staniului, pot fi considerați pirogene, deoarece au efect hipertermizant. Astfel de substanțe se pot găsi sau în materialele din care sînt confecționate flacoanele, sau în pungile pentru condiționarea perfuziilor.

Obținerea unor medicamente parenterale apirogene este posibilă, dacă se folosesc materii prime lipsite de pirogene și se lucrează riguros pe tot parcursul procesului de preparare în așa fel, încît să se evite formarea pirogenelor și includerea lor în preparate finite.

Indepărtarea pirogenelor incluse eventual în soluții parenterale este o operație foarte dificilă și nesigură.

Remediile medicamentoase pentru aplicarea parenterală trebuie să fie sterile, să corespundă cerințelor față de toxicitate în conformitate cu monografiile particulare. Soluțiile injectabile pot fi izotonice, izohidrice și izoionice în corespundere cu cerințele monografiilor corespunzătoare.

30.2.4. Solvenții neapoși

Solvenții neapoși sînt aleși în dependență de capacitatea de dizolvare, polaritate, densitate, vîscozitate, stabilitate și acțiune fiziologică. Ei reprezintă vehicule utilizate, cînd substanțele active se dizolvă numai în ulei și nu se poate obține o soluție apoasă sau cînd se urmărește o viteză de acțiune moderată. Nu se administrează decît intramuscular. De fapt, chiar sub formă de injecții intramusculare pot apărea inconveniente datorită absorbției incomplete, cînd se produc flegmoane.

Injecția subcutanată produce iritații locale, iar cea intravenoasă poate duce la embolii pulmonare. Excepție fac unele emulsii de tipul U/A, care se administrează intravenos în volume apreciabile.

Uleiurile vegetale constituie vehiculul pentru preparate parenterale cu acțiune prelungită. Suspensiile uleioase sînt preparate parenterale lichide cu acțiunea cea mai lentă.

Uleiurile se sterilizează la etuvă la 180–200°C timp de 0,5–1 oră în mod obligatoriu. Deși microorganismele nu găsesc condiții prielnice de dezvoltare în mediu uleios, în soluțiile injectabile se adaugă substanțe antiseptice.

În practică se pot utiliza majoritatea uleiurilor alimentare: de floarea-soarelui, măsline, migdale, arahide, semințe de bumbac, soia etc. Uleiul de floarea-soarelui trebuie neutralizat astfel ca indicele de aciditate să fie de cel mult 0,25.

Uleiurile vegetale prezintă dezavantajul că se autooxidează sau rîncezesc cînd nu mai pot fi folosite pentru scopuri farmaceutice.

Etil oleatul. Se utilizează în locul uleiurilor vegetale, deoarece este un produs bine definit, cu proprietăți constante, cu o capacitate mai mare de dizolvare decît a uleiurilor și cu o vîscozitate mai mică. Soluțiile administrate intramuscular difuzează rapid în țesuturi. Se întîlnesc la prepararea soluțiilor injectabile cu vitamina A, hormoni cum sînt progesterona sau monobenzoatul de estradiol.

Glicerolul în amestec cu apa mărește capacitatea de dizolvare a ei. Este tolerată în injecții intramusculare în amestecuri cu apa în proporții de pînă la 30%. Se folosește mai rar și anume la prepararea soluțiilor injectabile cu glicozide.

Propilenglicolul. Este miscibil cu apa, dar nu se amestecă cu uleiurile. Are o capacitate de dizolvare mai mare decît a glicerolului, asigurînd și o bună stabilitate unor substanțe care în apă suferă descompuneri hidrolitice. Poate fi sterilizat prin căldură.

Deoarece are efect iritant, caustic, se administrează în amestec cu apa în volume mici de 1–3 ml. Dizolvă alcaloizii bază, barbituricele, vitaminele A și D, digoxina, cloramfenicolul. Se aplică la prepararea soluțiilor injectabile de fenobarbital în amestec cu o parte egală de apă.

Polietilenglicolii. Se utilizează produsele lichide cu greutate moleculară 200–600 pentru medicamente care hidrolizează în apă. De obicei, se folosește în amestec cu apă și etanol. Poate fi sterilizat la autoclavă.

Alcoolul etilic se folosește în amestec cu apa mai ales pentru glicozidele din digitală: pentru lantozid C 10%, pentru digitoxină 40–50%, iar pentru digoxină 70%. Soluțiile injectabile sînt mai dureroase, produc dilatarea vaselor cutanate și iritarea țesuturilor. Se administrează volume limitate, 1–2 ml, deoarece alcoolul are o acțiune farmacologică proprie.

Alcoolul benzilic. Se prezintă sub forma unui lichid mobil și este miscibil cu apa, cît și cu uleiurile vegetale; mărește coeficientul de dizolvare a unor substanțe afit în apă, cît și în ulei. Alcoolul benzilic asigură o mai bună stabilitate, este antiseptic și în același timp are acțiune anestezică de suprafață.

Benzil benzoatul. Prezintă un lichid uleios cu miros slab aromat și gust acut. Benzil benzoatul se amestecă ușor cu uleiurile grase, glicerolul. În benzil benzoat se dizolvă multe preparate greu sau complet insolubile în solvenți obișnuți (amida acidului linolic, teturamul). După amestecarea acestor preparate în benzil benzoatul, prin respectarea unor reguli anumite, mai ales cu uleiurile grase, soluțiile își păstrează stabilitatea lor. Benzil benzoatul în prezent se folosește ca solvent compus la prepararea unor preparate injectabile. Benzil benzoatul se păstrează în ambalaj bine închis, ferit de lumină.

Dimetilsulfoxidul (DMSO). În condiții obișnuite reprezintă un lichid incolor, cu miros slab specific, care amintește mirosul usturoiului și gust astringent. DMSO se amestecă în orice proporție cu apa, temperatura astfel se ridică simțitor.

DMSO se caracterizează printr-o solubilitate extraordinară; în el ușor se dizolvă diferite preparate: penicilina, levomicetina, norsulfazolul, butadionul, acidul salicilic, furazolidona, furagina, hidrocortizonul, diferiți coloranți pigmenți și gaze. În soluțiile DMSO-ului de obicei se schimbă stabilitatea preparatului și proprietățile lui absorbitive. Posedînd singur o proprietate penetrantă ridicată, DMSO accelerează brusc absorbția prin pielea intactă și mucoasa multor substanțe medicamentoase. Astfel deseori se schimbă nu numai farmacocinetica, dar poate avea loc și potențarea preparatului. DMSO singur are o acțiune biologică diversă asupra organismului. Întrebuințarea

DMSO în forme medicamentoase cere un experiment biofarmaceutic detaliat. Se păstrează într-un ambalaj închis etanș, ferit de razele directe ale soarelui, la temperatura camerei.

30.2.5. Fiolele

Fiolele (*ampulae*), denumire dată datorită formei acestora, sînt recipiente de sticlă care pot fi sudate la flacără.

Fiolele au forme variabile și sînt prevăzute cu o prelungire efilată, care permite umplerea și golirea. Fiolele obișnuite au o formă cilindrică, o capacitate între 1 și 50 ml și conțin o singură doză de medicament.

În fiole se păstrează în condiții sterile doza de medicament în stare de soluție, de suspensie, de emulsie sau în stare solidă.

În același scop sînt utilizate flacoane mici de sticlă, prevăzute cu dop de cauciuc și cu o garnitură metalică aplicată la exterior care asigură etanșeitatea. Acestea, utilizate frecvent pentru înfiolarea antibioticelor, enzimelor, plamei sanguine etc., sînt denumite obișnuit tot fiole și pot conține o singură doză sau adesea (antibioticele) mai multe doze de medicament.

Este recomandabil ca sticla pentru fiole să fie incoloră, deoarece sticlele colorate sînt, de obicei, mai alcaline. Folosirea fiolelor colorate în scopul protejării medicamentelor de acțiunea luminii nu este întru totul avantajoasă, deoarece toate fiolele cu soluții injectabile sînt păstrate în cutii, deci practic la întuneric. În plus, în recipiente incolore se poate observa mai bine aspectul lichidului. Însă în cazuri necesare se folosește sticla colorată (cerebrolizina).

Forma fiolelor este prezentată în fig. 200 și reglementată de DIN 64-2-485-85.

În tab. 18 sînt date dimensiunile principale ale fiolelor.

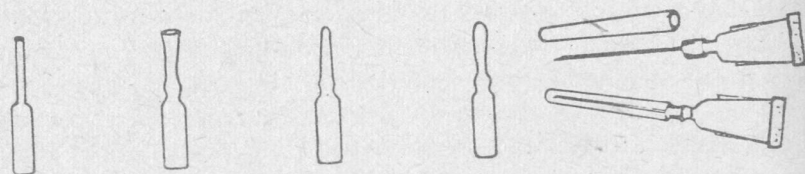


Fig. 200. Tipul fiolelor

Dimensiunile principale ale fiolelor (volumul, ml; dimensiunile, mm)

Nominal	Factologic	Diametrul exterior al tijei	Înălțimea	Diametrul exterior al tijei	Înălțimea
1	1,15-1,45	9,0-10,5	20-24	2-3	75-85
2	2,25-2,7	10,5-12,0	27-33	2-3	75-85
5	5,5-6,6	13,5-15,0	43-51	3-4,5	85-95
10	11,0-13,5	15-17	68-78	3-4,5	85-95
20	21,0-25,0	19-21	80-90	4-5,5	85-95
50	52-61	25-27	120-130	6-8	95-105

După cum se vede din tab. 18 fiolele au capacitate nominală de 1, 2, 5, 10, 20 și 50 ml. Această capacitate nominală se referă la volumul de lichid care va fi administrat. De fapt, volumul real depășește această capacitate, deoarece în fiole se introduce un surplus de lichid pentru a compensa pierderile survenite la administrare.

Fiolele sînt considerate recipientele cele mai potrivite pentru condiționarea lichidelor injectabile de volum redus. Conținutul are o stabilitate satisfăcătoare, dacă sticla este de bună calitate și aerul de deasupra soluției este înlocuit cu azot sau alt gaz inert.

Sticla este materialul preferat pentru fabricarea fiolelor și flacoanelor necesare producției de preparate parenterale.

În principal, sticla este constituită din bioxid de siliciu, alături de care se găsesc cantități valabile de alți oxizi (natriu, kaliu, magneziu, calciu, aluminiu, fier). Rețeaua de bază este formată dintr-un tetraedru. Oxidul de bor posedă calitatea de a intra în alcătuirea acestei structuri, spre deosebire de ceilalți oxizi care sînt legați foarte slab, fiind prezenți în interstițiile rețelei. Acest lucru permite oxizilor să migreze și să treacă în soluție mai ales în timpul sterilizării termice, ceea ce atrage după sine mărirea pH-ului soluției. Se poate ajunge chiar la cedarea unor componente sub formă de fragmente mici insolubile dislocate din masa vitroasă.

Inconveniențele amintite pot fi evitate sau reduse la minimum prin alegerea unei sticle de compoziție corespunzătoare.

Sticla cu rezistență chimică ridicată, care nu cedează ionii soluțiilor apoase, este sticla care conține oxid de bor. Aceasta este așa-numita sticlă neutră sau sticlă de borosilicat.

30.2.6. Producerea fiolelor și a flacoanelor

Sticla și proprietățile ei. Sticla "produs anorganic de fuziune care prin răcire devine rigid fără a cristaliza" conține componentele principale: oxizi formatori de sticlă: oxizi vitrifianți SiO_2 , B_2O_3 , oxizi fondanți: Na_2O , K_2O , cu rol de a micșora punctul topirii al SiO_2 de la 1713°C la valori inferioare ușor de realizat industrial și oxizi stabilizanți: CaO , MgO , BaO , Al_2O_3 care-i măresc rezistența chimică, mecanică și termică.

În tab. 19 este indicată compoziția chimică a diferitelor mărci de sticlă folosite pe larg în industrie, reglementate de standardul departamental industrial DIN 65-2-78-72.

Schimbînd raportul oxizilor bivalenți CaO și MgO (păstrînd suma lor totală), s-a ușurat puțin procesul de producere a sticlei. Cît privește marca NS-3, deoarece conține o cantitate mai însemnată de B_2O_3 (6%) și mai mică de oxizi stabilizanți, este una din cele mai stabile sticle pentru confecționarea fiolelor din punct de vedere chimic.

În afară de felurile indigene de sticlă pentru fiole (SN-sticlă neutră și AB-1 anborică), în tabel sînt incluse pentru a compara felurile unor sticle străine și sortul Pyrex - greu fuzibil (conține mult siliciu oxid) și care chimic este mult mai stabil din cauza conținutului însemnat de bor (11,7%). Din această pricină ultima este și acidă. În tabel este indicată și marca HT (chimic și termic stabilă). Din tuburile acestei mărci se confecționează seringile.

Recipientele de sticlă utilizate în scop farmaceutic, flacoanele și fiolele sînt confecționate din sticlă de borosilicat cu rezistență hidrolitică mare sau din sticlă neutră incoloră sau colorată cu suprafața interioară tratată.

Sticla de borosilicat de uz farmaceutic se folosește la condiționarea ambalajelor de uz farmaceutic sau medical care se încadrează în clasele I și II de stabilitate față de apă.

Sticla neutră de uz farmaceutic se folosește pentru fabricarea ambalajelor necesare condiționării produselor antibiotice și se încadrează în clasa III de stabilitate față de apă. Sticla calcosodică incoloră de uz farmaceutic este folosită la fabricarea fiolelor și flacoanelor farmaceutice, al căror conținut nu este sensibil la acțiunea radiațiilor spectrului vizibil.

Sticla neutră colorată de uz farmaceutic, în special în brun SNS-1, este utilizată la fabricarea ambalajelor destinate produselor medicamentoase alterabile la lumină.

Sticlele din clasa I sînt considerate sticle neutre cu o rezistență hidrolitică mare datorită compoziției sale chimice. Sticlele din clasa II au o rezistență

Tabelul 19

Compoziția chimică a diferitelor feluri de sticlă (% de masă)

Marca sticlei	Conținutul oxizilor, %									
	SiO_2 $\pm 0,50$	Al_2O_3 $\pm 0,20$	B_2O_3 $\pm 0,25$	$\text{CaO} + \text{MgO}$ $\pm 0,30$	BaO $\pm 0,20$	Na_2O $\pm 0,25$	K_2O $\pm 0,20$	Li_2O $\pm 0,20$	F_2O_3 $\pm 0,2$	MnO_2 $\pm 0,5$
NS-1	73,00	4,50	4,00	8,00	-	8,50	2,00	-	-	-
NS-2	73,00	3,50	2,50	8,00	-	11,00	2,00	-	-	-
NS-2A	73,00	3,00	2,50	8,00	-	11,00	2,00	-	-	-
NS-3	72,20	4,50	6,00	6,90	-	8,10	1,70	-	-	-
SNS-1	67,00	4,10	5,20	6,30	-	7,50	2,00	-	2,90	5,00
Ceho-Slovacă	75,31	2,00	7,40	1,38	3,71	6,40	0,70	-	-	-
AB-1	73,00	3,10	-	9,50	-	13,50	1,00	-	-	-
Americană neutră	74,50	5,10	9,40	1,20	2,40	-	0,90	6,20	-	-
Pyrex	80,50	5,50	11,70	0,40	-	4,40	-	-	-	-
ChT	74,00	5,00	8,00	1,20	4,00	5,00	2,80	-	-	-
SO	73,50	1,50	-	9,50	-	15,50	-	-	-	-

hidrolitică destul de mare, datorită tratării suprafețelor, iar sticlele din clasa III o rezistență hidrolitică medie.

Natura fizico-chimică a componentelor sticlelor, dimensiunile lor, sarcina, polarizabilitatea, nivelul de ecranare a nucleelor, natura și tăria legăturilor chimice constituie aspecte majore privind calitatea sticlelor.

Suprafața sticlei, ale cărei proprietăți mecanice, optice și electrice sînt influențate de temperatură, umiditate, de diferiți agenți chimici, de absorbție, de gaze sau vapori de apă, este dependentă de compoziția chimică a sticlei și larg analizată în tratate, manuale și monografii de specialitate.

Proprietățile fizico-chimice ale suprafețelor sticlei prezintă o importanță majoră în condiționarea medicamentelor, mai ales a structurii sticlei.

În ceea ce urmează ne vom limita la acțiunea apei, a acizilor, a soluțiilor alcaline și a sărurilor neutre asupra recipientelor de sticlă destinate uzului farmaceutic.

30.2.6.1. Proprietățile mecanice

Rezistența mecanică a suprafeței sticlei este influențată de temperatură, umiditate, diferiți agenți chimici, de absorbția de gaze sau vapori și este în strînsă dependență de compoziția chimică a sticlei, respectiv de natura și tăria legăturilor chimice.

Rezistența mecanică a sticlei este diminuată sub acțiunea umidității, combinată cu încălzirea care produce apariția a numeroase fisuri. Rezistența sticlei la imersie în apă este mai scăzută la pH ridicat.

Adsorbția gazelor la suprafața sticlei determină o dezalcalinizare a acesteia, relaxează legăturile interatomice și coboară modulul de torsiune, stratul superficial deteriorându-se. Calitățile mecanice ale sticlei pot fi îmbunătățite în urma unui tratament termochimic, care constă într-un șoc termic clasic, urmat de un tratament cu o soluție sau un lichid protector organic, bunăoară siliconii.

30.2.6.2. Proprietăți optice

Indicele de refracție și de reflexie al sticlei variază o dată cu temperatura, densitatea și compoziția sa chimică. Interferometric s-a arătat că la suprafața sticlei coexistă trei straturi cu structură grosieră, una mijlocie cu microrugozități de 10 Å și una foarte fină. Gradul de strălucire a sticlei este în dependență de rugozitățile suprafeței; la o sticlă foarte strălucitoare, rugozitățile variază între 75–62 Å, iar pentru suprafețe opace între 150–138 Å.

Sticlele care prezintă tensiuni interne datorită anizotropiei rețelelor prezintă fenomenul de dublă refracție.

Proprietățile optice ale sticlelor pot fi îmbunătățite prin depunerea unor pelicule de SiO_2 , TiO_2 , MgF_2 , CaF_2 ; așa, de exemplu, aceste pelicule cu indici de refracție inferiori sticlei micșorează sensibil coeficientul de reflexie a luminii pe suprafața sticlei de la 4–5% la 0,3–0,7%.

Proprietăți electrice. Prezența ionilor metalelor alcaline, în special cei de Na^+ liberi sau dizolvați în apa absorbită la suprafața sticlei, explică proprietățile ei electrice. Conductibilitatea ridicată la suprafața sticlei se datorește stratului superficial format de hidrosilicați. Înlocuirea SiO_2 cu B_2O_3 și oxizi de fier sau tratarea suprafeței sticlei cu reactivi hidrofugi micșorează conductibilitatea electrică ca urmare a micșorării adezivității apei la suprafață. Dezalcalinizarea sticlei de la suprafață este însoțită de o micșorare a conductibilității electrice.

Rezistența superficială a sticlei este dependentă de natura chimică a ei, adică de conținutul în oxizi, ea fiind maximă în cazul oxizilor alcalino-pământoși, B_2O_3 și F_2O_3 . Pentru o stare higrometrică dată conductibilitatea crește o dată cu temperatura ca urmare a creșterii vitezei de difuziune a ionilor alcalino-pământoși migrați către suprafață.

Formarea unor filtre protectoare la suprafața sticlei influențează proprietățile ei conductoare.

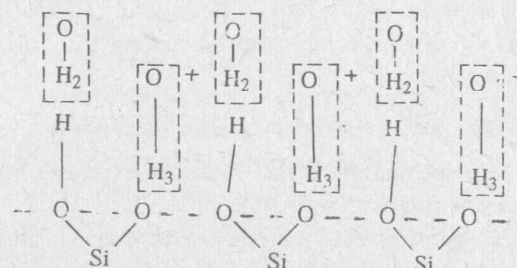
30.2.6.3. Proprietăți fizico-chimice ale suprafeței sticlei

Cunoașterea comportării sticlei față de gaze, vapori, lichide și substanțe solide prezintă o importanță deosebită în cadrul condiționării medicamentelor.

Adsorbția gazelor. Adsorbția vaporilor de apă și a gazelor la suprafața sticlei poate fi explicată cu ajutorul teoriei screening-ului, după care ionii de hidrogen (H^+) din mediul înconjurător pătrund în norul electric al ionilor de oxigen de la suprafața sticlei; acest fenomen este însoțit de o rearanjare a ionilor în constituția sticlei, astfel încât ionii mai polarizabili se așază la suprafață, iar cei mai puțin polarizabili, mai în interior. Ionii de la suprafață au un screening insuficient, ceea ce duce la apariția unei tensiuni superficiale. Astfel suprafețele proaspete ale sticlei (fig. 201), fiind supraîncărcate negativ din cauza anionilor ușor deformabili localizați la suprafața ei, devin nestabile.

Spre deosebire de adsorbția apei explicată printr-un mecanism chimic, adsorbția gazelor este de natură fizică, este o fiziosorbție dependentă de temperatură, presiune și natura gazului.

Adsorbția umidității. Suprafața proaspătă a sticlei, deosebit de activă, în prezența apei "se dizolvă parțial", cedînd alcalinitatea din stratul superficial. Ca urmare, stratul de ioni de oxigen de pe suprafață este înlocuit de un strat de ioni de hidroxil. Schematic, suprafața unei astfel de sticle se poate prezenta în felul următor:



Sticla cu suprafața modificată prin adsorbție se numește "sticlă de hidrogen". Conform teoriei lui Weyl adsorbția apei la suprafața sticlei se explică astfel:

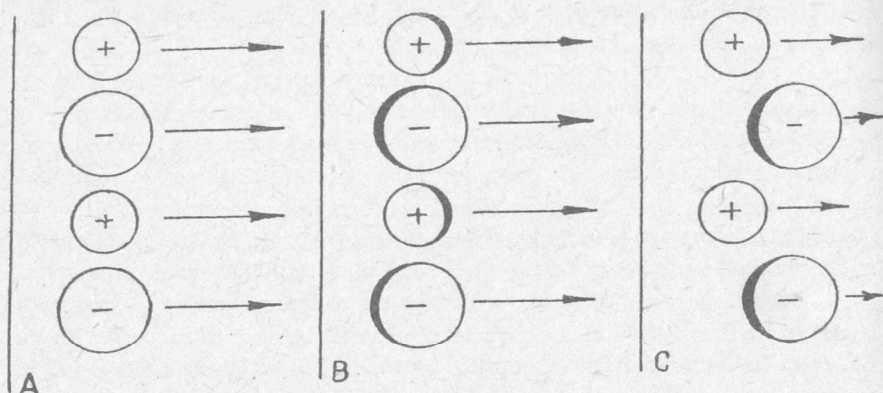


Fig. 201. Schema formării unei suprafețe noi la sticlă

protonii apei tind să pătrundă în norul electronic al ionilor de oxigen de la suprafața sticlei și anume, al ionilor de oxigen mai ușor polarizabili, deci cei legați în rețea de cationi cu câmp electronic mai slab. Acești cationi sînt reprezentați de ionii metalelor alcaline.

Acțiunea apei se datorește structurii sale tridimensionale. Ionul H^+ este legat de doi ioni O, iar ionul O^{2-} este ecranat de patru protoni, ceea ce are ca rezultat reactivitatea apei, fie ca agent electrolit, fie nucleofil, datorită disocierii ei în H^+ și HO^- . Reacția care are loc poate fi comparată cu o reacție acidobazică, apa fiind considerată drept acid prin ionii H^+ puși în libertate, iar sticla drept bază, prin cationii metalelor alcaline și alcaline pămîntoase. Dacă protonul a reușit să pătrundă în norul electronic al oxigenului, acesta va fi puternic polarizat și slăbește legătura lui cu cationul din sticlă, fapt ce duce la eliberarea cationului din rețea și combinarea lui cu ionii hidroxili din apă, care formează hidroxilul respectiv:



Película de apă devine astfel o soluție alcalină care este higroscopică și, adsorbînd umiditatea din atmosferă, se îngroașă.

Pe de altă parte, rețeaua de SiO_2 , în care ionii metalici au fost înlocuiți cu ionii de hidrogen, se transformă parțial într-un gel de SiO_2 care formează o peliculă pe suprafața sticlei. Soluția alcalină este mult mai agresivă decît apa pură și poate dizolva gelul de siliciu formînd hidrosilicați alcalini, conform reacției:



Aceștia, la rîndul lor, pot cristaliza în anumite condiții depunînd pe suprafața sticlei straturi neuniforme de cruste. Dacă cantitatea de apă ce ajunge la suprafața sticlei este limitată, atacul chimic nu progresaază repede, în schimb suprafața sticlei se alterează, își pierde luciul inițial, se pătează și pe alocuri devine mată.

În cazul în care sticla este în contact cu o cantitate mare de apă, ionii alcalini se depărtează de suprafața sticlei și nu pot forma soluții alcaline concentrate. Ca urmare pelicula de gel SiO_2 ce se formează nu numai că nu se dizolvă, dar, din contra, protejează sticla, împiedicînd continuarea atacului chimic. Cercetări efectuate pe sticla de silice au arătat că apa chimic sorbită la suprafața gelului este legată sub formă de gaze. În cazul hidratării și deshidratării gelului de silice se observă prezența a patru forme: a) grupări hidroxil superficiale cu hidrogen nelegat, b) apa sub formă monomerică cu hidrogen legat de hidroxilii superficiali, c) grupări hidroxil cu hidrogen legat de molecule de apă, d) îngrămădiri de molecule de apă formînd o rețea legată prin atomi de hidrogen.

Structura superficială a sticlei hidratate a fost stabilită cu ajutorul spectroscopiei IR și este reprezentată în felul următor:



Acest strat chimiosorbit permite o adsorbție suplimentară fizică a vaporilor de apă la suprafața sticlei.

În cazul în care sticla este încălzită la $400^\circ C$, se produce o modificare a naturii locurilor de adsorbție, oxigenul neputînd fixa hidrogenul apei în cazul unei rehidratări pentru că păstrează legături $-Si-O-Si-$ mai stabile, deci mai puțin reactive, apa puțin fiind adsorbită numai la nivelul legăturilor $-Si-OH$, unde se formează aglomerări.

Umiditatea adsorbită din atmosferă formează pe suprafața sticlei pelicule de grosimi variabile.

Studiind adsorbția apei pe pulbere de sticlă, Koranyi a observat că gelul de la suprafața sticlei adsorbe apa și se umflă, fenomen care are loc cu viteză foarte mare la început și din ce în ce mai lent în timp, stabilizîndu-se după

15 min., cînd stratul de umiditate ajunge la 400Å. Adsorbția vaporilor de apă la suprafața sticlelor de borosilicat de plumb și a sticlelor sodocalcice este foarte mică, de numai 1% dintr-un strat molecular la temperaturi cuprinse între 0°C și o presiune de 10^{-6} tori.

Adsorbția apei la suprafața sticlelor de silicați implică existența a cel puțin două tipuri de centre de adsorbție; unul ar fi format din grupe hidroxilate libere care nu adsorb apa și altele legate prin punți de hidrogen care adsorb apa. Un alt centru de adsorbție este format din atomi de siliciu sau oxigen prin care se realizează adsorbția apei în cazul unei suprafețe deshidratate.

Adsorbția soluțiilor anorganice sau organice. Ionii de natriu din structura sticlei pot substitui ionii monovalenți ca cei de Li^+ , Tl^+ , Ag^+ . Sticla poate fixa și ioni bivalenți și trivalenți ca cei ai Fe^{3+} .

În contact cu suprafața sticlei soluțiile organice pot fi adsorbite și pot modifica gradul ei de umectare. Astfel alcoolul, avînd o tensiune superficială inferioară, umectează bine suprafața sticlei, fiind adsorbit la suprafață în urma reacției cu grupele $-\text{Si}-\text{OH}$ de la suprafață, cu elementele de apă.

Amestecurile de apă și acid acetic formează prin chimiosorbție sau fiziosorbție la suprafața sticlelor un film omogen, modificîndu-se și tensiunea superficială.

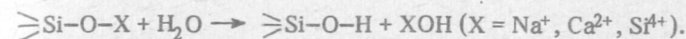
Radicalii unor substanțe organice cu structură mai complexă pot fi adsorbiți la suprafața sticlei; în cazul în care molecula conține și grupări hidrofiele, stratul monomolecular ce acoperă sticla izolează suprafața acesteia de acțiunea apei.

30.2.6.4. Acțiunea apei asupra recipientelor de sticlă de uz farmaceutic

Deși sticla este considerată practic insolubilă, în contact cu atmosfera adsoarbe o cantitate de umiditate la suprafață, și se "dizolvă" parțial cedînd alcalinitate în stratul superficial, denumit și "sticlă hidrogenată", care poate adsorbi o cantitate de apă sau gaze.

Apa acționează diferit asupra sticlelor, în funcție de compoziția lor chimică. Cîmpul electrostatic al cationilor în sticle obișnuite crește de la sodiu la calciu și siliciu. Prin pătrunderea protonului, norul electronic al oxigenului devine puternic polarizat, iar legătura oxigenului cu cationul din sticlă slăbește, prin urmare ionul Na^+ cu cel mai mic cîmp electrostatic se poate desprinde mai ușor din rețea, urmat de Ca^{2+} și de siliciu, formînd cu ionii OH^- ai

apei, hidroxidul respectiv conform reacției:



Fenomenul de solubilizare a ionilor sticlei se explică și prin formarea unei tensiuni în interiorul zonei încălzite cu ioni de hidrogen cu raza inferioară ionilor pe care-i substituie progresiv.

Primul strat monomolecular de apă adsorbit pe sticlă este puternic legat și se formează într-un mediu cu umiditate relativă de 30–50% la 20°C. Pelicula de apă, astfel adsorbită nu este inertă față de sticlă; ea constituie locul unui intens schimb ionic la interfața lichid–sticlă, în dependență de grosimea și de reînnoirea ei. În cazul în care cantitatea de apă ajunsă la suprafața sticlei este limitată, atacul nu progresaază repede și suprafața se alterează. La reînnoirea stratului de apă, deși procesul de difuziune și schimb ionic continuă prin extracția ionilor din straturi mai profunde, migrarea lor (ionilor) la suprafața sticlei este încetinită.

Dacă apa cu care sticla vine în contact nu este reînnoită, aceste procese duc la formarea unei concentrații mari de hidroxizi, soluția devine alcalină și manifestă asupra sticlei o acțiune mai agresivă, comparativ cu apa, puțind dizolva stratul de bioxid de silice format la suprafața sticlei.

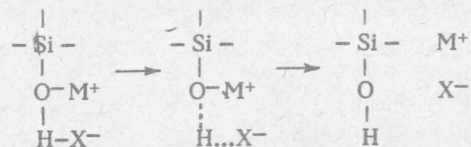
Cedarea alcalinității pe stratul superficial al recipientelor de sticlă, sub acțiunea apei, este influențată de temperatură și de timp. Astfel cedarea alcalinității la o creștere cu 10°C, respectiv 20°C, a temperaturii este însoțită de o creștere cu 50%, respectiv cu 100% a alcalinității. Un contact al sticlei cu apa la 123°C corespunde cu 9 ore la 95°C, 2,5 zile la 75°C, 5 săptămîni la 50°C și un an la 30°C.

Deoarece cedarea alcalinității în funcție de temperatură este în strînsă legătură cu umiditatea, e necesar ca recipientelor farmaceutice, destinate condiționării soluțiilor medicamentoase, să li se aplice șocuri termice umede.

Cedarea alcalinității din stratul superficial al recipientelor de sticlă crește o dată cu timpul.

30.2.6.5. Acțiunea acizilor asupra recipientelor de sticlă

Mecanismul de acțiune al acizilor asupra suprafeței sticlei este analog cu cel al acțiunii apei. După Weyl prin acțiunea ionilor de hidrogen ai acizilor mai puțin ecranați și ionii alcalino-pămîntoși ai sticlei, care acționează ca o bază, se formează acid silicic, care trece în gelul de silice protector, conform reacției:

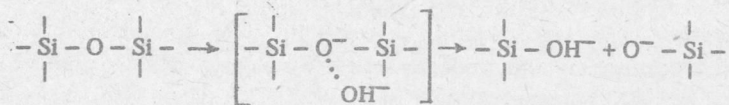


Acidul clorhidric dizolvă selectiv B_2O_3 și Na_2O_3 din sticlele silico-borodice, rămânând doar SiO_2 , din care cauză sticla devine poroasă.

Comportarea sticlelor cu SiO_2 față de acizi este utilizată în practică la mărirea rezistenței chimice; după tratare cu acizi și formarea peliculei de silice, aceasta este stabilizată prin încălzirea sticlei la cca 400°C .

30.2.6.6. Acțiunea soluțiilor alcaline asupra recipientelor de sticlă

Mecanismul de acțiune a soluțiilor alcaline asupra stratului superficial al sticlelor este diferit de cel al apei și al acizilor; are loc o hidroliză a stratului superficial, dar nu se formează pelicula protectoare de gel de silice. Reacția are loc în felul următor:



Acțiunea soluțiilor alcaline asupra sticlei are loc printr-un atac nucleofil, când ionul hidroxil acționează asupra atomilor de siliciu; în urma unui proces de difuziune, un ion metalic din soluție trece în sticlă unde neutralizează sarcina negativă a sticlei. Atacul electrofil al soluțiilor alcaline se explică prin relația dintre ionul H_3O^+ și ionii de oxigen de la suprafața sticlei, când se formează ionii hidroxili în soluție, care pot acționa din nou, printr-un atac nucleofil, asupra sticlei.

Soluțiile alcaline acționează și asupra oxizilor modificatori de rețea ca Al_2O_3 , care este solubilizat și formează hidroxidul de aluminiu care în exces de soluții alcaline formează AlO_2^- sau $[\text{Al}(\text{OH})_4]^-$.

Prođușii formați au rol protector împotriva unui nou atac alcalin asupra sticlei.

Acțiunea soluțiilor alcaline asupra recipientelor de sticlă este influențată de natura lor chimică, compoziția sticlei, temperatură, timp, pH, prezența

altor ioni, agitație etc. La o creștere a temperaturii cu 10°C , respectiv 50°C , pierderea în greutate a sticlei sub acțiunea NaOH se dublează, respectiv crește de 20-80 ori față de acțiunea soluțiilor alcaline la temperatura ordinară.

Rezistența chimică a sticlei scade mult în cazul soluțiilor cu $\text{pH} \geq 10$, datorită hidrolizei stratului superficial fără formarea unei pelicule protectoare de gel silice.

Prezența unor cationi sau anioni influențează în mod pozitiv sau negativ acțiunea soluțiilor alcaline asupra sticlei; ei sînt adsorbiți la suprafața gelului de silice și pot manifesta o acțiune protectoare (Pb^{2+} , Ba^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+}) împiedicînd un nou atac al soluțiilor asupra stratului superficial sau o acțiune distructivă.

Rol protector manifestă și anionii: fosfat, citrat datorită formării precipitațiilor cu cationii existenți în soluție și la suprafața sticlei.

În funcție de rezistența descrescătoare a sticlelor la acțiunea soluțiilor alcaline, principalele tipuri de sticle au fost clasificate în ordinea: aluminați, borați, silicați și fosfați.

30.2.6.7. Acțiunea soluțiilor sărurilor neutre asupra recipientelor de sticlă

Soluțiile sărurilor neutre manifestă o acțiune corosivă mai limitată asupra stratului superficial al sticlei; efectul soluțiilor saline este influențat de: natura ionilor sării, pH și prezența catalitică sau inhibitorie a unor substanțe prezente eventual în soluție. Viteza corosivă a sărurilor crește o dată cu creșterea spre alcalin a pH-ului soluției, când are loc formarea unor microprecipitate.

Soluțiile hipertone ale sărurilor cu pH neutru manifestă o acțiune corosivă inferioară sărurilor cu pH alcalin. Soluțiile sărurilor neutre care conțin ioni ai metalelor grele, în concentrații foarte mici, produc o deshidratare a peliculei protectoare a gelului de silice, împiedicînd astfel difuzia ionilor de natriu.

30.2.6.8. Capacitatea flacoanelor farmaceutice de sticlă asupra stabilității chimice

Volumul soluțiilor introduse în recipiente influențează gradul lor de alterare, factorul suprafață/volum avînd un rol important. Deoarece suprafața internă a recipientului depinde de forma lui geometrică, în alegerea flacoa-

nelor necesare condiționării medicamentelor se urmărește reducerea la maximum a suprafeței interne.

În concluzie se poate afirma că cedarea alcalinității de către straturile superficiale ale recipientului de sticlă, care afectează stabilitatea și efectul terapeutic al medicamentelor condiționate, este influențată de timp și creșterea temperaturii, presiunii, alcalinității și capacitatea recipientelor.

30.2.6.9. Interacțiuni medicamente-sticlă

În funcție de calitatea și natura sticlei fenomenele cele mai frecvente întâlnite în cadrul interacțiunilor SM-SA, care pot afecta stabilitatea și calitatea medicamentelor sînt următoarele:

- fenomene de schimburi consecutive ca urmare a extracției de către preparatul medicamentos, a unor adjuvanți ai sticlei sau schimburilor între ionii sticlei și SM;

- fenomene de adsorbție;

- fenomene de modificare a structurii sticlei ca urmare a acțiunii substanțelor medicamentoase alcaline asupra sticlei sau după dizolvarea carbonatului de calciu, format eventual în contact cu unele soluții.

Fenomene de adsorbție a medicamentelor. Adsorbția substanțelor medicamentoase de către materialul vitros (sticla) este mai rar întâlnită.

Soluțiile medicamentoase diluate, conținând estrogeni, păstrate în recipiente deschise sau neetanșate, tratate termic cu soluții de detergenți, produc așa-zisul fenomen de "creepage", caz particular al fenomenului de adsorbție.

Fenomene de degradare a sticlei. Substanțele alcaline atacă sticla și produc ruperea legăturii -Si-O-; fenomenul este însoțit, așa cum s-a arătat, de formarea unei pelicule foarte fragile care se fărâmițează ușor în paiete fine insolubile de 30-120 μm formate mai ales din silice, care trec în preparatul medicamentos sub formă de depozit și pot fi observate prin iluminarea laterală pe fond negru analogic cu pelicula formată prin dizolvarea CaCO₃, obținut prin atacul sticlei de ionii CO₃²⁻. Din această cauză este preferată utilizarea sticlei mai rezistente (stabile) după tratamentul termic la flacăra, în detrimentul celor cu caracteristici de neutralitate superioare.

Fenomene de schimb. În cazul utilizării sticlelor farmaceutice colorate unele soluții medicamentoase pot extrage compuși ai fierului sau manganului utilizat pentru colorarea sticlelor. Ionii de fier (II) și mangan (II) trecuți în

soluție pot cataliza oxidarea acidului ascorbic și chiar a adrenalinei în cazul celor de fier. În cazul utilizării sticlelor sodocalcice, chiar tratate cu SiO₂ soluțiile apoase acționează hidrolitic asupra silicaților de natriu și de calciu, eliberînd ionii de Na⁺ și Ca²⁺, care migrează din interiorul masei sticlei, unde sînt relativ slab legați, către suprafață cu tendința de a trece în soluție, fiind înlocuiți cu ioni de H⁺ și H₃O⁺ (vezi p. 581). Ionii de Na⁺ și Ca²⁺ utilizați induc o creștere a pH-ului (alcalinității) soluției care poate acționa nefavorabil asupra unor SM instabile în mediu alcalin. Menționăm astfel:

- precipitarea bazelor slabe din sărurile lor (alcaloizi, amine); stabilitatea alcaloizilor, de exemplu, este maximă în jur de pH 3-4;

- colorarea în brun a soluțiilor de glucoză ca urmare a reacției Maillard;

- saponificarea eterilor și lactonelor;

- racemizarea compușilor optic activi;

- degradarea vitaminei B₂, a adrenalinei, fizostigminei, soluțiilor de morfină, streptomisinei etc.

Reacțiile de schimb sînt influențate nu numai de natura sticlei și a substanței medicamentoase conținute, dar și de temperatură; astfel partea inferioară a fiolelor și flacoanelor supuse mai mult supraîncălzirilor sînt mai predispuse reacțiilor de schimb.

30.2.6.10. Determinarea indicilor principali ai calității sticlei

Apreciind calitatea sticlei pentru fiole, se determină mai întîi stabilitatea ei chimică, termică, rezistența la alcalii, apă etc.

Stabilitatea chimică. Testele cu care se face identificarea tipurilor de sticlă sînt bazate pe cercetarea apei pusă în contact cu recipientele întregi.

Fiolele alese se spală bine cu apă fierbinte, se clătesc de două ori cu apă purificată, se umplu cu apă purificată proaspătă (pH 5,0-7,0) pînă la volumul nominal și se sudează. Autoclavarea fiolelor se face timp de 30 min. la presiunea 2 atm., apoi după răcirea lor se determină cu ajutorul pH-metrului prezența ionilor, extrași din fiole, față de pH-ul apei inițiale. Schimbul de pH nu trebuie să fie mai mare de 4,5 pentru fiolele de marca AB-1, nu mai mare de 1,3 pentru NS-1, 2,0 pentru NS-2, 0,9 pentru NS-3 și 1,2 pentru SNS.

O altă metodă simplă este cea cu fenolftaleină (propusă de D.I.Popov și B.A.Kliacikina). Fiolele se umplu cu soluția apoasă a indicatorului (o picătură de soluție 1% alcoolică de fenolftaleină la 2 ml de apă), se sudează și se

Tabelul 20

Mărimea suprafeței sticlei, care revine la 1 ml de lichid, în dependență de volumul nominal al fiolei

Volumul fiolei nominal, ml	Suprafața interioară totală a sticlei în fiole, cm ²	Mărimea suprafeței sticlei la 1 ml de lichid, cm ²
1	10,6	10,6
10	48,0	3,2
50	80,5	1,6

separă în trei părți: o parte de fiole se sterilizează 30 min. la 100°C, alta – 20 min. la 120°C și a treia se lasă martor. În fiolele confecționate din sticlă chimic rezistentă (NS-1) nu apare culoarea roșie nici prin autoclavare. Dacă această culoare a apărut după autoclavare, fiolele se consideră mai puțin rezistente (NS-2). Colorarea în ambele cazuri de sterilizare vorbește de o stabilitate chimică redusă a fiolelor (AB-1); fiolele în cazul dat pot fi utilizate numai pentru înfiolarea soluțiilor uleioase.

Determinând stabilitatea chimică a fiolelor, trebuie de ținut cont de suprafața specifică a lor, deci a raportului dintre suprafața interioară a fiolelor față de volumul lichidului aflat în ele (tab. 20).

Din tabel rezultă că cu cât fiolele sînt mai mici, cu atît mai mare este raportul dintre suprafața internă a fiolei față de volumul lichidului aflat în ea. Deci, stabilitatea chimică a sticlei fiolelor date trebuie să fie mai mare.

Rezistența la alcalii. Metoda se bazează pe acțiunea asupra probelor de sticlă cu suprafața 0,10–0,15 dm² a amestecurilor de volume egale 0,5 M soluție de natriu carbonat și 0,1 M soluție natriu hidroxid la fierbere timp de 3 ore. Înainte și după testul acțiunii compușilor alcalini probele se spală minuțios, se usucă la temperatura 140°C pînă la masa constantă și se cîntăresc.

Alcalinitatea sticlei X (mg/dm²) se calculează din formula:

$$X = \frac{m - m_1}{S},$$

unde m – masa probei pînă la testare, mg; m₁ – masa probei după acțiunea alcaliilor, mg; S – suprafața probei, dm².

Se efectuează trei analize și după valoarea mediei aritmetice se determină clasa alcalinității.

Rezistența la apă. Se pregătesc trei probe din 300 g de sticlă mărunțită pînă la 0,315 mm cu masa de cîte 11,0 g, se degresează cu etanol și acetona,

Clasa alcalinității	Mărimea medie aritmetică a alcalinității, mg/dm ²
1	pînă la 75
2	de la 75 la 175
3	peste 175

se usucă la 140°C. Trei probe exacte cîte 10,0 g se introduc în baloane conice cu volumul de 250 ml apă distilată proaspăt fiartă cu pH-ul adus la cel inițial (5,5). În alte două baloane martor se toarnă numai apă purificată proaspăt fiartă. Baloanele se închid și se autoclavează 30 min. la temperatura 121°C (0,10–0,11 mPa). Apoi ele se răcesc, se adaugă cîte două picături de roșu de metil și se titrează cu 0,02 mol/dm³ soluție de acid clorhidric pînă la schimbul culorii soluției din galben în oranj.

Rezistența la apă X (ml/g) la temperatura 121°C se calculează după formula:

$$X = \frac{V_1 - V_2}{m},$$

unde V₁ – volumul soluției de acid clorhidric, care a mers la titrarea soluției cercetate, ml; V₂ – volumul mediu al soluției de acid clorhidric, cheltuită la titrarea fiecărei din două probe martor, ml; m – masa probei de sticlă, g.

Se efectuează trei analize și după media aritmetică se determină clasa rezistenței la apă.

Stabilitatea termică. Cincizeci de fiole fixate în casetă se mențin la temperatura 18°C 30 min., apoi se introduc într-un dulap de uscare pe un timp nu mai puțin de 15 min. la temperatura indicată în STAS. Caseta se scoate din dulap repede în timp de 5 sec., se cufundă în apă la temperatura 20 ± 1°C și se mențin nu mai puțin de 1 min. Stabile termic trebuie să fie nu mai puțin de 98% din fiole. Fiolele din sticlă NS-3 trebuie să rămînă întregi și să suporte decăderile de temperatură, egale cu 160°C, NS-1 – 130°C; SNS-1 – 150°C și AB-1 – 110°C. Dacă rezultatele sînt insuficiente, proba trebuie repetată pe o cantitate dublă de fiole și rezultatul obținut se consideră definitiv.

Fuzibilitatea sticlei. Sticla fiolelor trebuie să fie destul de fuzibilă pentru ca tija să se sudeze ușor în flacără. Fuzibilitatea se determină practic, deoarece normele încă nu sînt elaborate.

Transparența și culoarea sticlei. Aceste calități ale sticlei permit a observa în soluția injectabilă impuritățile mecanice (perişori, aşchii de sticlă, rupturi de material filtrant) de asemenea și semne de descompunere a soluțiilor (tulburare, formarea precipitatelor, schimbarea culorii solventului etc.).

Clasa rezistenței la apă	Cantitatea de soluție 0,02 M acid clorhidric cheltuit la titrare, ml/g
1	Pînă la 0,10
2	De la 0,10 pînă la 0,85
3	De la 0,85 pînă la 1,50

Notă. 1 ml 0,02 M soluție de acid clorhidric este echivalent 0,62 mg natriu oxid.

Diferența razelor Δ (nm) se calculează din formula:

$$\Delta = \frac{\lambda \varphi}{180} = 3\varphi,$$

unde λ – filtru de lumină (540 nm); φ – unghiul de schimb al limbului analizorului, grade.

Diferența cursului (ei), față de 1 cm de cale a razei în sticlă, Δ^1 mln⁻¹, se calculează după formula:

$$\Delta^1 = \frac{\Delta}{l},$$

unde l – lungimea cursei razei în sticla cu tensiuni, cm.

Nu se permite tensiunea remanentă, care conține diferența cursei specifice Δ^1 nu mai mare de 8 mln⁻¹.

30.2.6.12. Protecția față de lumină

Aceste proprietăți se cercetează cu ajutorul metodei de trecere a luminii în regiunea spectrului de la 290 pînă la 450 nm cu un interval de 20 nm. Din partea cilindrică a fiolei se taie un specimen, se șterge și se introduce paralel în crăpătura spectrofotometrului SFD-2. Procentul maximal de transparență a luminii trebuie să alcătuiască 35 la grosimea peretelui de la 0,4 pînă la 0,5 mm; 30% – de la 0,5 la 0,6 mm; 27% – de la 0,6 la 0,7 mm; 25% – de la 0,7 la 0,8 mm; și 20% – de la 0,8 la 0,9 mm. Limitele permise arată că pentru o protecție depină a luminii este necesar de a aranja fiolele în cutii de carton, mai bine de culoare neagră sau roșie.

30.2.6.11. Tensiunea remanentă

Ea se formează la confecționarea fiolelor din cauza încălzirii neuniforme a diferitelor loturi de tub.

Tensiunile remanente se determină cu ajutorul metodei polarizării optice pe diferența cursei razelor în articol, legată de prezența tensiunilor remanente, cu polariscopul-polarimetru tip PKS-125, PKS-250 și polariscopul PKS-500.

30.2.7. Fabricarea tuburilor de sticlă pentru producerea fiolelor

Sticla poate fi prelucrată prin diferite metode: presare, laminare, turnare în forme, suflare etc. Ea se întinde în tuburi, ațe, se sudează și se prelucurează mecanic. Procesul confecționării tuburilor de sticlă, care se folosesc la fabricarea fiolelor, este alcătuit din două stadii:

- pregătirea șarjei;
- obținerea amestecului și formarea tuburilor de sticlă.

Ca materie primă pentru pregătirea șarjei servesc materialele principale – diferiți oxizi ai metalelor și substanțe auxiliare – de limpezire (sodă, natriu sulfat, kaliu carbonat etc.).

Componența șarjei la 100 kg de amestec de sticlă pentru marca NS-1, kg: nisip 73,0; lut 5,0; cretă 12,5; dolomită 1,6; sulfați 1,1; sodă 12,9; kaliu carbonat 2,9; acid boric 5,3; sare de bucătărie 1,0; silică 1,3.

Șarja se pregătește în felul următor: ingredientele necesare se amestecă minușios între ele, amestecul obținut se cerne prin sită. Apoi masa se amestecă cu sticlă strivită (fărîmată) care se ia cca 30% și se toarnă în baia cuptorului cu acțiune continuă pentru obținerea amestecului de sticlă lichid. Fierbînd sticla, bunăoară, NS-1, se menține regimul de căldură următor: temperatura zonei de lucru 1360 ± 10°C; temperatura masei de sticlă pe igheab 1260 ± 10°C; temperatura bulbului 930 ± 10°C.

Din masa sticlei lichide se întind tuburi de sticlă. Metodele cele mai răspîndite de întindere a tuburilor sînt cele orizontale și verticale.

Metoda orizontală de întindere a tuburilor de sticlă este răspîndită mai pe larg în industrie. În fig. 202 este prezentată schematic mașina pentru întinderea tuburilor de sticlă. Amestecul de sticlă (10, 13) din alimentatorul (9) cuptorului se scurge pe ajutorul (11) aranjat înclinat ce se rotește sub un unghi de 10°C, fixat pe axul principal (8) care se rotește cu ajutorul motorului electric (7). În ajutor prin furșunul elastic (6) se suflă aer pentru întinderea tubului. Fișia amestecului de sticlă (10, 13), curgînd pe ajutor, formează așa-numitul bulb, care mai apoi se întinde în tub pe conveierul cu role (14). Cu scopul excluderii răcirii bruste a tubului în zona de la cuptor pînă la mașina de ștoluit se instalează o carcasă de protecție. Pe un sector mic înaintea mașinii de ștoluit tubul este suflat cu aer.

Mașina se aranjează la distanța de 25–30 m de la cuptorul de topit. Ea reprezintă două perechi de role ale unui lanț continuu, între care se rostogolește tubul de sticlă. Distanța dintre rolele lanțului se regulează în depen-

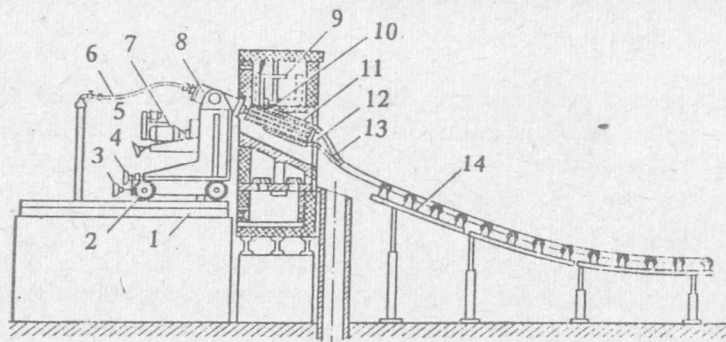


Fig. 202. Mașina pentru întinderea orizontală a tuburilor de sticlă: 1 – corp; 2 – roți pentru mișcarea mașinii pe șine; 3, 4, 5 – reglatori; 6 – furtun elastic pentru suflarea aerului în interiorul tubului ce se întinde; 7 – motor electric pentru rotația axului; 8 – ax principal; 9 – alimentatorul cuptorului; 10, 13 – fișii de amestec de sticlă, care curg din alimentatorul cuptorului pe ajutorajul ceramic; 11 – ajutoraj ceramic rotitor; 14 – rolele bandei rulante

dență de diametrul tubului ce se întinde. În partea finală a mașinii de ștoluit se află mecanismul de tăiat. El poate fi în forma unui disc rotitor, care are mișcare de du-te-veno ori în forma unei pîrghii oscilante cu un carborund fixat la capăt. Când pîrghia se mișcă în jurul unui ax, carborundul în poziția superioară se udă cu apă; în partea inferioară carborundul se atinge pe un sector îngust cu tubul fierbinte (150°C), ca rezultat apare un "atac termic" și tubul se taie. Partea tăiată a tubului nimereste pe un transportor special, apoi în receptor.

Grosimea pereților și diametrul tubului se regulează prin schimbarea cantității amestecului de sticlă alimentată pe ajutoraj, schimbînd mărimea presiunii aerului și viteza de întindere. Prin metoda întinderii orizontale viteza medie de întindere este de 60–180 m/min., diametrul tubului fiind de 2–70 mm. Randamentul mașinii – 0,5–0,7 t tub de sticlă pe oră.

30.2.7.1. Pregătirea tuburilor pentru fabricarea fiolelor

De obicei, fabricarea fiolelor se face prin două procedee – prin turnare sau prin tragere. Fiolele obținute prin turnare au dimensiuni exacte, identice la exterior, dar grosimea pereților mai puțin uniformă. Sînt mai rezistente și de aceea fiolele și recipientele mari se obțin prin turnare. Fiolele fabricate prin tragere au pereți mai subțiri și mai uniformi.

Tabelul 21

Caracteristica tuburilor de sticlă

Numărul grupei	Dimensiunile tuburilor, mm		Volumul nominal al fiolelor, ml
	diametrul exterior	grosimea pereților	
1	9 –10,5	0,4–0,6	1
2	10,5–12,0	0,4–0,6	2
3	13,5–15,0	0,4–0,7	5
4	15,0–17,0	0,5–0,7	10
5	19,0–21,0	0,5–0,8	20
6	21,0–23,0	0,6–0,8	25
7	25,0–27,0	0,6–0,8	50

Ca materie primă pentru fabricarea fiolelor servesc tuburi de sticlă de lungimea 1500 ± 50 mm. Tuburile trebuie să fie omogene (lipsite de bule de aer și impurități), de formă circulară la tăietură (cerc, dar nu elips) și diametru uniform pe toată lungimea.

Pregătirea tuburilor pentru fabricarea fiolelor constă din patru operații: calibrarea, spălarea, uscarea și ambalarea preliminară. Spălarea și uscarea pot fi unificate în ansamblu.

30.2.7.2. Calibrarea tuburilor

Pentru fiolele unei serii este necesar de folosit tuburi de același diametru, cu grosimea pereților egală, pentru ca toate fiolele seriei date să fie cu același volum. Cu acest scop tuburile sînt calibrate, adică se sortează după diametrul exterior. De exactitatea calibrării tuburilor depind standardul fiolelor fabricate din el și, o dată cu aceasta, mecanizarea și automatizarea procesului înfiolării. Tuburile se calibrează în următoarele grupe (tab. 21).

Calibrarea tuburilor se face cu ajutorul mașinii construite de N.A.Filipin. Mașina este prezentată schematic în fig. 203.

Tuburile de sticlă (8) se rostogolesc pe ghidaj (1) pînă la limitator (6), de unde cu ajutorul dispozitivului de apucare (clește) (5) treptat avansează spre calibre (3). Dacă diametrul tubului este mai mare decît deschizătura calibrului, atunci la următoarea mișcare tubul va fi ridicat cu cleștele în sus la următorul calibru ș. a. m. d. Dispozitivele de apucare sînt fixate pe o placă generală (4), care cu ajutorul dispozitivului de acționare (7) efectuează mișcarea "în formă de opt" în direcția aranjării calibrelor, ce asigură trecerea tuburilor de sticlă

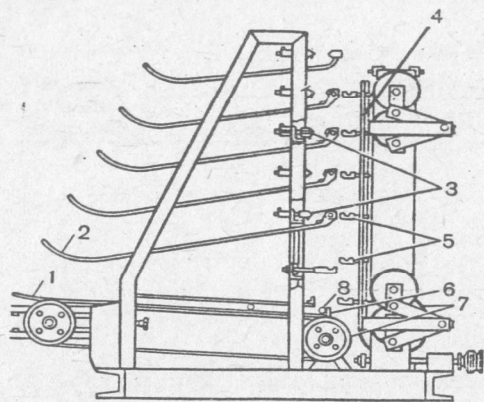


Fig. 203. Schema instalației pentru calibrarea tuburilor după diametrul exterior. Lămurire în text

de pe un calibru pe altul. Tuburile, diametrul cărora corespunde dimensiunilor calibrului, pe ghidajul înclinat se rostogolesc în acumulator (2), de unde se îndreaptă spre spălare. Tuburile de sticlă se calibrează pe diametrul exterior cu exactitatea de 0,3–0,5 mm în două locuri (puncte) aflate la 700 mm unul de altul.

30.2.7.2. Spălarea tuburilor

Spălarea tuburilor de sticlă de impurități mecanice în mare măsură ușurează spălarea posterioară a fiolelor și, deci, asigură puritatea soluțiilor înfiolate. Spălarea are loc prin metoda "camerei" sau cu ajutorul ultrasunetului.

Metoda "camerei" este cea mai răspândită metodă de spălare a tuburilor de sticlă. Uzina de utilaj tehnologic din Mariupol livrează în serie o instalație de spălare și uscare a tuburilor în cameră de tipul 129 (fig. 204).

Lucrul în instalație se efectuează în modul următor. 250–300 kg de tuburi de sticlă se încarcă în container în poziție verticală și el se derulează în interiorul camerei cu ajutorul pneumaticilindrului. Ușile camerei se etanșează și se conectează sistemul dirijării automate a regimului spălării. Camera se umple cu apă sau soluție de spălare. Lichidul se încălzește pînă la fierbere. După înmuiere se introduc vapori sau aer comprimat printr-un tub perforat (barbotor). Barbotarea mărește eficacitatea spălării din contul creării torenților turbulenți și a efectelor cavitației. Apoi lichidul din cameră se varsă, iar prin duș se toarnă apă demineralizată sub presiune. Cu ajutorul pneumaticilindrului injectoarele dușului se schimbă în plan orizontal, asigurînd o clătire intensă și uniformă pe tot cuprinsul camerei. Pentru uscare în interiorul camerei se suflă aer filtrat fierbinte.

În dependență de diametrul tuburilor și gradul lor de impurificare, regimul de lucru se alege empiric. De exemplu, tuburile pentru fiolele mici se spală astfel: înmuierea cu apă potabilă la temperatura de 60°C timp de o oră, barbotarea – 40 min., spălarea sub duș cu apă demineralizată sub presiune timp de 30–60 min., uscarea cu aer filtrat fierbinte la temperatura de 60°C –

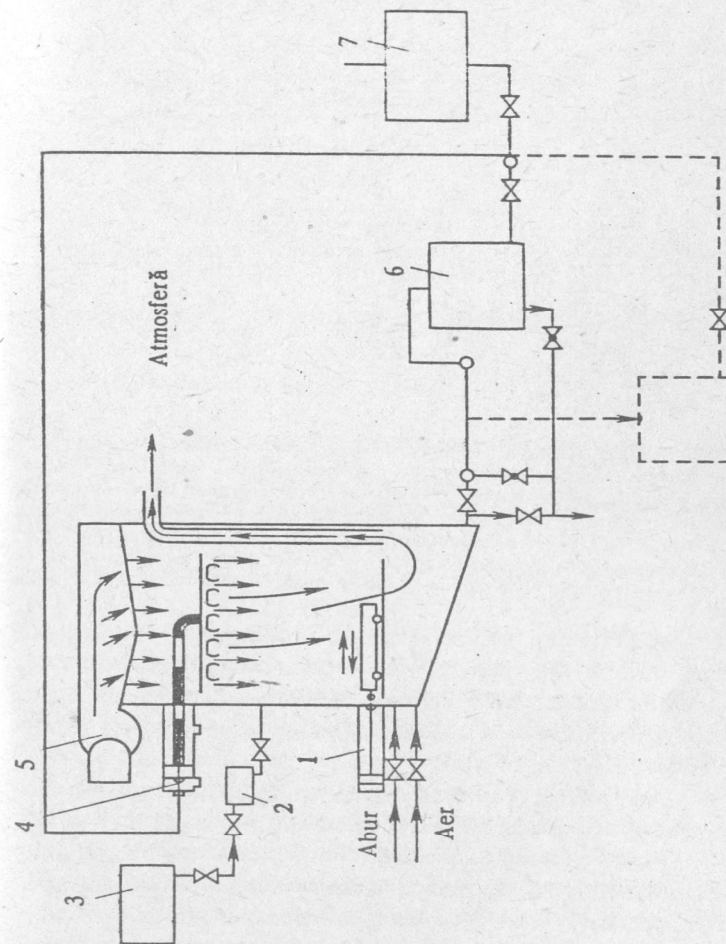


Fig. 204. Schema instalației pentru spălarea și uscarea tuburilor de sticlă: 1 – cilindru pneumatic de mișcare a căruciorului; 2 – vas de dozare; 3 – vas pentru apă cu soluția de spălare; 4 – cilindru pneumatic de mișcare a instalației de ploaie (duș); 5 – ventilator; 6 – colectorul apei utilizate la spălarea tuburilor; 7 – colectorul apei regenerată demineralizată

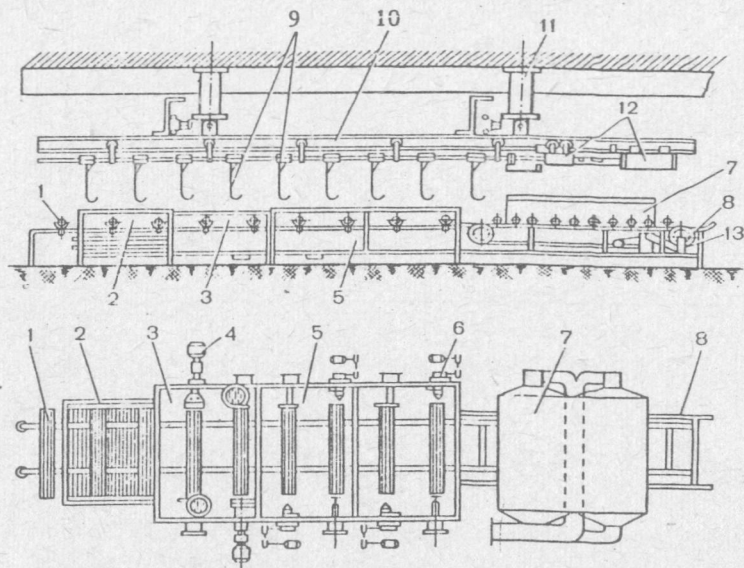


Fig. 205. Schema liniei de spălare a tuburilor pe parcurs: 1 – teigheaua încălzirii; 2 – baia pentru fierberea tuburilor; 3 – baie de spălare a tuburilor în toront turbulent; 4 – mecanismul de acționare a elicei cu navă; 5 – baie de spălare în șuvoi a tuburilor; 6 – mecanismul de transportare a pulverizatorului de spălare în șuvoi; 7 – tunelul pentru uscarea tuburilor; 8 – teigheaua descărcării; 9 – apucătorul cu cîrlige al tuburilor; 10 – sistemul de transportare a tuburilor "pas cu pas"; 11 – cilindri pneumatici ai sistemului de transport vertical; 12 – cilindri pneumatici ai sistemului de transport longitudinal; 13 – mecanismul de acționare a bandei rulante a tunelului uscării tuburilor

15–30 min. Spălarea tuburilor pentru fiole mari: spălarea sub duș cu apă potabilă la temperatura de 40°C timp de 15 min., înmuierea cu apă demineralizată și barbotarea cu vapori acuzi – 20 min., spălarea sub duș la presiunea 392266 N/m² cu apă demineralizată la temperatura de 40°C – 15 min., uscarea cu aer filtrat fierbinte la 60°C – 15 min.

Linia în flux de spălare a tuburilor a asociației de producere "Okteabri" din Sankt-Petersburg asigură spălarea automată în multe stadii (fig. 205). Tuburile se alimentează pe masa de încărcare în poziție orizontală, cu ajutorul transportorului cu cîrlige de apucare se trece consecutiv de la o poziție la alta. La începutul spălării tuburile se înmoaie în baia cu apă fierbinte. Apoi se transferă în baia spălării turbulente, care se creează cu niște elice instalate la capetele tuburilor. Următoarea baie este rezervată pentru spălarea în șuvoi. Cu acest scop un dispozitiv special pune pulverizatorul în mișcare de serpentină

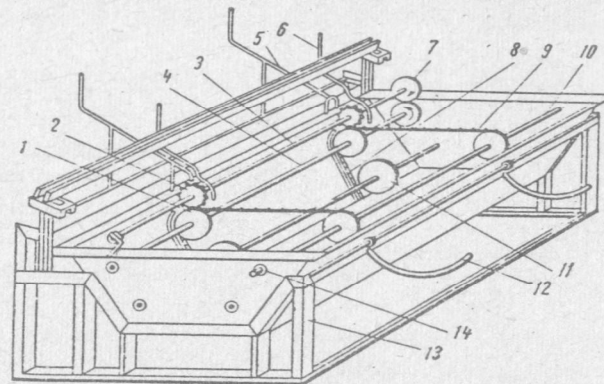


Fig. 206. Schema instalației de spălare a tuburilor de sticlă cu ultrasunet. Lămurire în text

de la centru spre periferie. Șuvoiul de apă cu temperatura de 60–70°C și presiunea 6 kg/cm² treptat efectuează spălarea uniformă din ambele părți ale tuburilor. Tuburile se usucă într-un tunel cu aer filtrat, încălzit pînă la 75–80°C.

Metoda ultrasonoră. Una din instalațiile propuse de I.E.Elipiner (fig. 206) reprezintă o baie orizontală, montată pe un suport (13) și are următoarele ansamble: alimentator (5, 6), transportor cu lanț (9), dispozitiv în formă de ploaie (14) și acumulatorul tuburilor de sticlă spălate (12). Reglarea alimentării tuburilor pe roțile de lanț (2) ale axului condus (3) se efectuează cu ajutorul ghidajelor superior (6) și inferior (5) ale alimentatorului. Axul condus este unit cu axul conducător (4) cu două roți dințate (7). Roțile de lanț alimentatoare pot fi schimbate și se montează în dependență de diametrul tuburilor de sticlă. În pereții colaterali ai băii sînt montați trei arbori imobili (10), pe care se rotesc liber cîte două role (11). Pe axul conducător sînt instalate două stele (1), cu ajutorul cărora se efectuează lucrul transportorului.

În fundul băii sînt montate patru convertoare cu magnitostricție tip PMP–2,5. Colateral și pe fundul băii sînt instalate ghidaje (8) pentru reglarea intervalului la mișcarea tuburilor de sticlă. În partea laterală a băii la ieșire este instalat un dispozitiv de ploaie (duș). În baie se menține constant nivelul apei de 400 mm. Tuburile spălate se îndreaptă în acumulator (12), unde se leagă în fascicule (snopi).

Spălarea are loc în felul următor. După calibrare tuburile de sticlă se aranjează pe jghebul inferior al alimentatorului, de unde se rostogolesc cîte

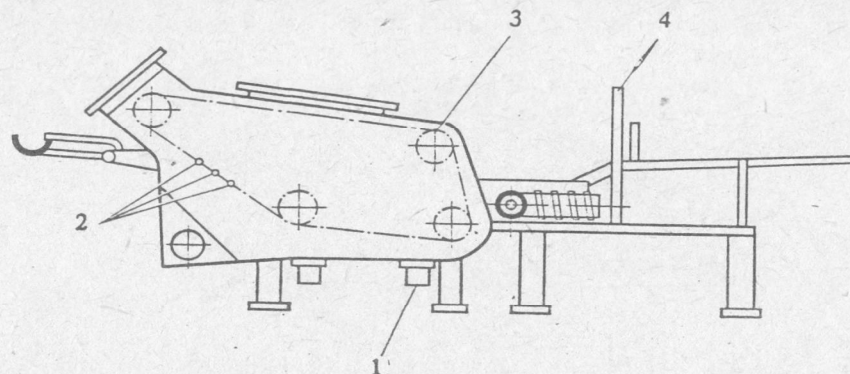


Fig. 207. Schema instalației pentru spălarea tuburilor de sticlă cu ultrasunet prin contact direct. Lămurire în text

unul pe roțile dințate, care le transmit transportorului, împingând tuburile de sticlă prin fundul băii deasupra convertoarelor cu magnitostricție, unde sînt acționate de ultrasunet. La ieșirea din baie tubul se spală cu un duș fierbinte (60–70°C) de apă, preliminar filtrată prin filtru-presă.

Metoda spălării cu ultrasunet prin contact direct. A fost propusă de G.G.Stoliarova. Schema instalației este prezentată în fig. 207.

Tuburile de sticlă se încarcă în acumulator (4), automat se îndreaptă din părți, cîte unul se încarcă pe lanțul transportorului (3), cu ajutorul căruia se aduce în contact cu suprafața de lucru a convertoarelor cu magnitostricție (1) tip PMS-6 M (frecvența 20 000 Hz, intensitatea 1,2 Vt/cm² timp de 7 sec.). Tubul de sticlă sonorizat se clătește cu un șuvoi de apă filtrată (2) sub presiunea 5–6 kgs/cm².

Metoda "camerei" de spălare se folosește la majoritatea uzinelor. Avantajul ei este: productivitatea sporită, posibilitatea automatizării procesului după parametrii necesari, simplitatea deservirii, uscarea în același aparat. Dezavantajul constă în cheltuieli mari de apă, însă principalul – eficacitatea mai mică de spălare a tuburilor de sticlă de impurități decît la spălarea lor ultrasonoră. După datele lui F.A.Konev și A.S.Poliakova, viteza optimă a torentului de apă pentru a învinge forțele de adeziune care apar prin contactul particulelor cu suprafața sticlei, trebuie să fie cca 100 cm/s. Așa viteză a torentului de apă la spălare prin metoda "camerei" nu poate fi atinsă: de obicei, ea nu depășește 10 cm/s.

Eficacitatea acțiunii ultrasunetului a fost mărită simțitor prin contactul

direct al tuburilor de sticlă cu sursa ultrasonoră, iar nu prin intermediul stratului de lichid.

Spălînd tuburile prin metoda de contact direct, oscilațiile ultrasonore apar direct în obiectele ce se curăță și curățirea suprafeței are loc atît din contul efectelor specifice, ce apar în lichid (impulsuri de presiune cînd se închid gurile cavităției), cît și din contul oscilațiilor mecanice proprii ale tuburilor.

30.2.7.3. Uscarea și ambalarea prealabilă

Pentru uscarea tuburilor de sticlă spălate cu ultrasunet se cer uscătorii de aer suplimentare, în care tuburile se încarcă legate în snopi. După uscare fiecare snop de tuburi se acoperă la capete cu hîrtie și se leagă. Astfel fasciculele de tuburi se păstrează pînă la fabricarea fiolelor.

30.2.8. Fabricarea fiolelor

Fiolele de toate mărimile cu și fără gîtuitură se fabrică cu semiautomate carusel tip "Ambeg" și "Matver". Semiautomatul "Ambeg" produce cca 1100 fiole pe oră de volumul 1–2 ml, pînă la 1000 fiole de volumul 10 ml și pînă la 700 fiole de volumul 20 ml. Semiautomatul lucrează după următoarea schemă principală (fig. 208).

În patronul superior (6) se introduce tubul de sticlă care în poziția I se lasă în jos pînă la limitatorul lungimii (4). Patronul inferior (3), sprijinindu-se pe tijă și rolă (2), se mișcă pe șablon (1). În poziția II patronul inferior apucă capătul tubului de sticlă, care rotindu-se în jurul axului său, se încălzește în flacăra arzătorului (5) pînă la răzmuiere. În poziția III arzătorul (5) se stinge, patronul se lasă în jos și întinde tubul, formînd capilarul. În poziția IV se aprinde arzătorul (8), care formează o flacăară acută, ce taie capilarul, sudînd totodată fundul fiolei următoare (poziția V). Pentru aceasta patronul (3) se deschide și fiola cade din automat (poziția VI) pe rigolă (9). Mai departe șablonul care ridică patronul (3) din nou se reîntoarce în poziția I și ciclul se repetă.

În prezent industria produce fiole binare. De aceea schema din fig. 208 este puțin modernizată. Bunăoară șablonul (1) în poziția III este cu mult mai înclinat în jos, astfel că lungimea capilarului va fi de două ori mai lungă. În

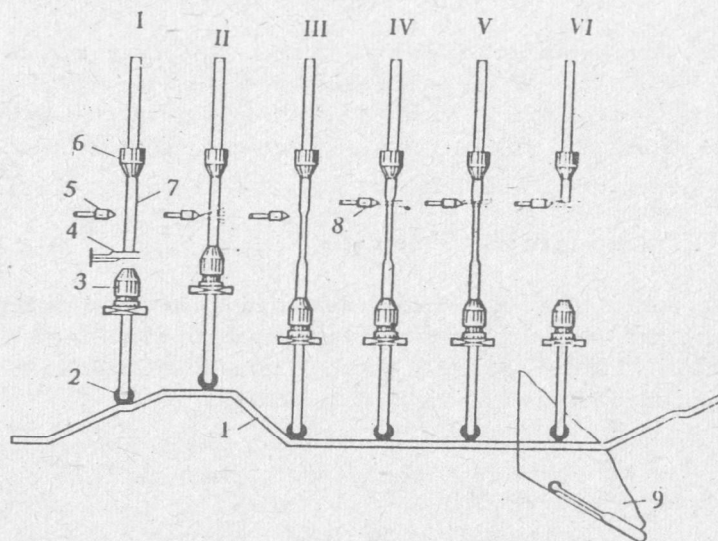


Fig. 208. Schema automatului rotativ pentru fabricarea fiolelor: 1 - șablon; 2 - rolă; 3 - patron inferior; 4 - limitatorul lungimii; 5, 8 - arzătoare; 6 - patron superior; 7 - tub de sticlă; 9 - rigolă înclinată

afară de aceasta, arzătorul (8) în poziția IV este fixat puțin mai sus, astfel se obține fiola a doua.

În cazul când fiolele trebuie să fie înzestrate cu o gătuțură între corpul fiolei și al capilarului, în locul dat se fixează un arzător suplimentar pentru încălzirea fiolei și un disc rotitor, care, venind în contact cu tubul de sticlă ce se rotește în jurul axului, treptat apasă tubul răzmuțat, formând astfel strangularea.

30.2.8.1. Recoacerea fiolelor

În procesul fabricării fiolele sînt supuse la variații însemnate de temperatură. Astfel, pereții capilarelor și fundul fiolei la confecționare se încălzesc în semiautomate pînă la 800°C, iar pereții - la 250°C. Fiola gata, ieșind din patronul mașinii, nimerește brusc în spațiul răcirii, straturile suprafeței lor tind a se micșora în volum și în același timp straturile interioare se opun acestui proces, deoarece încă nu s-au răcit. Ca rezultat în straturile superficiale ale

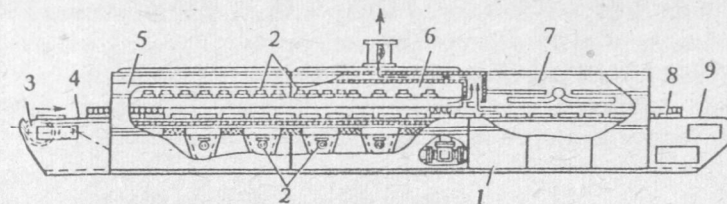


Fig. 209. Recoacerea fiolelor: 1 - corpul cuptorului; 2 - termocuplu; 3 - banda rulantă; 4 - masa de încălzire; 5 - cameră de încălzire; 6 - cameră de menținere a temperaturii; 7 - cameră de răcire; 8 - casetă cu fiole; 9 - masă de descărcare

fiolelor apar forțe de întindere. Dacă aceste forțe vor depăși limita tăriei mecanice a pereților fiolei, atunci ultimele se distrug. Pentru a înlătura tensiunile remanente apărute în sticlă fiolele sînt supuse recoacerii.

Recoacerea fiolelor este alcătuită din trei stadii: încălzirea pînă la temperatura, apropiată de cea de topire a sticlei, bunăoară pentru sticla de marca NS-1 560-580°C; menținerea fiolelor la temperatura dată timp de 7-10 min. și răcirea treptată timp de 30 min. pînă la 100°C; apoi pînă la temperatura camerei. Recoacerea se face în cuptoare de tip tunel prezentate în fig. 209.

Lungimea totală a cuptorului este de 13 m. Productivitatea pînă la 25 000 fiole pe oră, volumul 5-10 ml. Termocuplul este instalat în cuptor, menținînd în partea de mijloc temperatura de 500-700°C. În interiorul cuptorului se mișcă un conveier (3) pe care se instalează lăzi de metal cu fiole. Conveierul se pune în mișcare cu un motor electric.

Cuptoarele pot fi încălzite și cu gaz. Lungimea cuptorului e de 6 m. Fiolele se încărcă în lăzi metalice, care se mișcă cu conveierul, montat în interiorul cuptorului, cu viteza 0,2 m/min. Încălzirea fiolelor pînă la 550-620°C se face cu ajutorul a două grupe de serpentine de încălzire de 3,5 mm, instalate pe ambele părți ale lanțului metalic în partea inferioară.

30.2.8.2. Flacoane multidoze

Sînt flacoane de sticlă mici în formă de butelie, astupate cu dop de cauciuc aplicat strîns cu ajutorul unui inel de aluminiu și acoperite cu o capsulă de protecție, tot din aluminiu. Pentru prelevare acul de seringă se introduce prin dopul de cauciuc. Sînt destinate, de obicei, medicamentelor în stare solidă sub formă de pulverulentă sau masă spongioasă (la produse liofilizate). Vehiculul (apa

sau serul fiziologic) este introdus cu seringă în flacon prin dopul de cauciuc. Au capacitatea de 5–20 ml și servesc mai ales pentru antibiotice. Astfel de recipiente pot fi folosite și pentru condiționarea preparatelor multidoze sub formă de soluții. Fabricarea se efectuează prin turnare. De aceea au dimensiuni exacte, identice la exterior, dar grosimea pereților mai puțin uniformă.

30.2.8.3. Flacoane pentru volume mari

Sînt flacoane de sticlă de capacitate mai mare, 250–500 ml, astupate cu dopuri de cauciuc, peste care se aplică garnituri de aluminiu. Servesc pentru sînge conservat, substituenți ai sîngelui și pentru soluții perfuzabile. Astfel de flacoane se folosesc ca recipiente monodoze pentru volume mari.

În farmacopei se menționează că recipientele în care se introduc medicamentele injectabile trebuie să fie incolore, pentru a se putea examina conținutul.

Recipientele și dopurile folosite la preparatele injectabile trebuie să îndeplinească condițiile prevăzute de normele tehnice în vigoare.

Dopuri de cauciuc. Sînt utilizate pentru închiderea flacoanelor cu mai multe doze. Dopurile se fabrică din cauciuc natural sau un polimer sintetic asemănător. Conțin însă și alte ingrediente: sulf pentru vulcanizare, oxid de zinc, agenți de umplură, antioxidanți, lubrifianți. Dopurile trebuie să fie elastice pentru a se adapta la gîtul flaconului, a asigura o închidere ermetică și pentru a închide orificiul făcut la prelevare de către acul de seringă. Dopurile trebuie să aibă rezistență mecanică și să nu cedeze fragmente. De asemenea, nu trebuie să cedeze componente solubile în apă în timpul sterilizării prin autoclavare.

Materiale plastice. Se folosesc pentru confecționarea unor flacoane sau pungi pentru perfuzii. Au avantajul că sînt ușoare, nu se sparg și cînd au aditivi pușini prezintă o toxicitate scăzută și o reactivitate chimică slabă.

Polimerii termoplastici nu sînt afectați de temperaturile aplicate pentru sterilizare și au permeabilitatea ridicată pentru vaporii de apă și pentru gaze. Unele materiale cum ar fi polistirenul permit obținerea de recipiente flexibile.

Astfel de materiale se folosesc și la fabricarea seringilor unidoze pentru că rămîn în contact cu soluția injectabilă un timp limitat. Aceste seringi sînt foarte ieftine și se folosesc o singură dată. Uneori medicamentele injectabile sînt condiționate chiar în seringi gata de folosit, seringi care îndeplinesc și rolul de fiole.

Fabricarea fiolelor de masă plastică se face prin extruzie – masa termoplastică se toarnă sub presiunea aerului în matrițe speciale – se extrudează în forme corespunzătoare. Automatele cu care se face extruzia se numesc extrudere și se produc în Germania.

30.2.9. Pregătirea fiolelor pentru umplere

Procesul umplerii fiolelor cu medicamente – înfiolarea – constă din următoarele operații ce au loc consecutiv: deschiderea fiolelor prin tăierea capilarilor, completarea fiolelor în casetă, spălarea și uscarea fiolelor, umperea, sudarea, sterilizarea, rebutarea, etichetarea, ambalarea și analiza definitivă.

Deschiderea fiolelor. Procesul deschiderii fiolelor este alcătuit din două operații: însemnarea locului de tăiere pe suprafața capilarului cu ajutorul unui disc abraziv de carborund (SiC).

Schema unui semiautomat pentru deschiderea fiolelor este prezentată în fig. 210.

Actualmente se cunosc diferite construcții de semiautomate de acest tip, care se deosebesc unul de altul prin principiul alimentării fiolelor la discul de tăiere și culegere a fiolelor. Exactitatea lungimii fiolei după tăierea capilarului are mare însemnătate mai tîrziu la sudarea fiolelor.

Completarea fiolelor în casete. Fiolele deschise se completează în casete, confecționate din aliaje de aluminiu. Casetele reprezintă niște discuri cu perforații pentru fiole. Numărul perforațiilor în casete pentru fiole de volumul 5, 10, 20 ml variază între 300 și 500, pentru fiole de volumul 1–2 ml este de 1000 orificii. Completarea fiolelor în casete se efectuează cu semiautomate de construcția lui Rezepin (fig. 211). Mașina se pune în mișcare de un electromotor.

Pe sanie (3) este fixat un buncăr (5), care se mișcă pe ghidajul axului. În buncăr se încarcă fiolele după tăierea capilarelor. Cremaliera (6) reprezintă o placă cu locuri speciale pentru fiole, care se rotește liber în două axe. Fiolele din buncăr (5) completează locurile cremalierii (6). Cînd cremaliera se întoarce în jos, fiolele iau poziție verticală și cu capilarele îndreptate în jos nimeresc în cuiburile ghidajului plăncii (1), mai apoi în perforațiile casetei (7). Totodată se umple tot rîndul casetei. Sania cu casetă fixată pe ea se mișcă cu un rînd. Locurile cremalierii din nou se completează cu fiole și ciclul se repetă. După ce caseta se completează cu fiole, mașina se oprește automat cu ajutorul unui întrerupător instalat în carcasa mașinii. Productivitatea mașinilor este de cca 20 000 fiole pe oră.

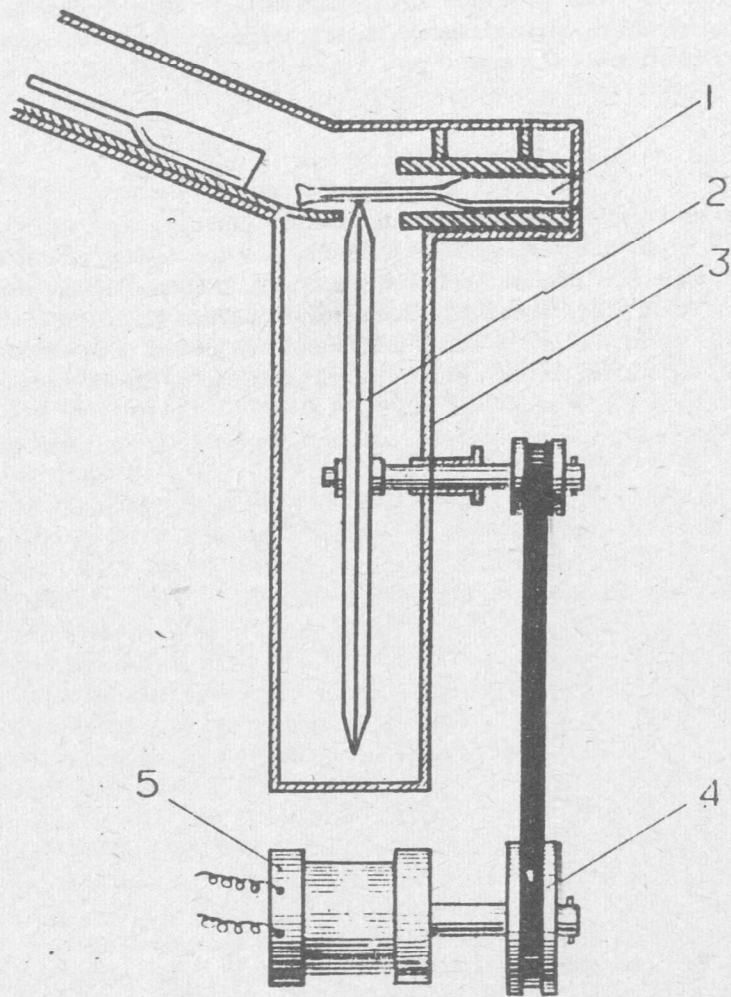


Fig. 210. Semiautomat pentru tăierea capilarelor fiolelor: 1 – fiole rotitoare; 2 – discul pentru tăiat; 3 – manta de protecție; 4 – transmisie prin curea; 5 – motor electric

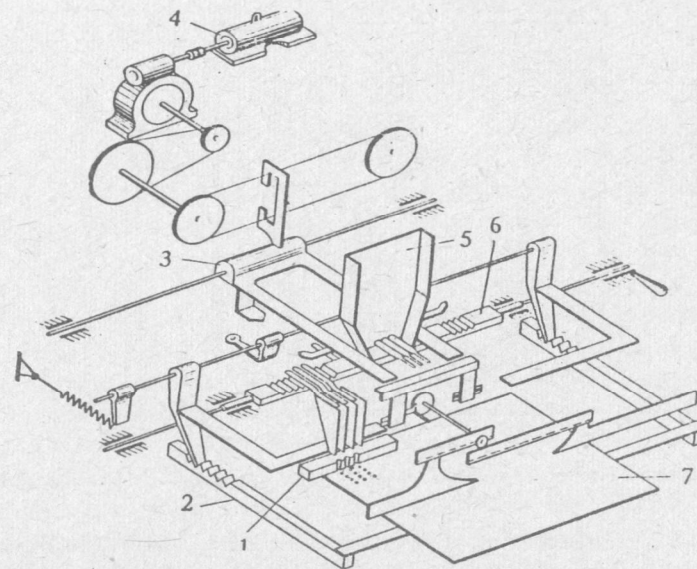


Fig. 211. Schema mașinii pentru distribuirea fiolelor în casete. Lămurire în text

Spălarea fiolelor. Spălarea și uscarea fiolelor este una din cele mai responsabile operații la fabricarea soluțiilor injectabile. Ea constă din spălarea exterioară și interioară. Pentru spălarea exterioară casetele cu fiole se aranjează în baia mașinii de spălat (fig. 212) și se spală cu un duș (50–60°C) de apă caldă.

Spălarea are loc în felul următor. Casetă cu fiole (3) se introduce în vasul de lucru și se închide capacul (5). În timpul acesta se conectează aparatul în lucru. Casetă începe a se roti, iar din instalația de spălare cu duș (4) curge apa demineralizată caldă (60–70°C) care spală fiolele. Când timpul de spălare s-a epuizat, cu ajutorul sistemului de spălare apa folosită se scurge în vasul interșpațial, de unde poate reveni din nou la spălare după filtrarea corespunzătoare.

În ceea ce privește spălarea interioară a fiolelor, în prezent cunoaștem un șir de metode, unele dintre care vor fi descrise mai jos.

Spălarea cu seringă. Pentru spălarea fiolelor cu seringă, metodă folosită pe larg în țările străine, în fiolele îmbrăcate pe acul seringii se alimentează pe rînd lichidul de spălat și aer comprimat prin acul introdus prin capilar în in-

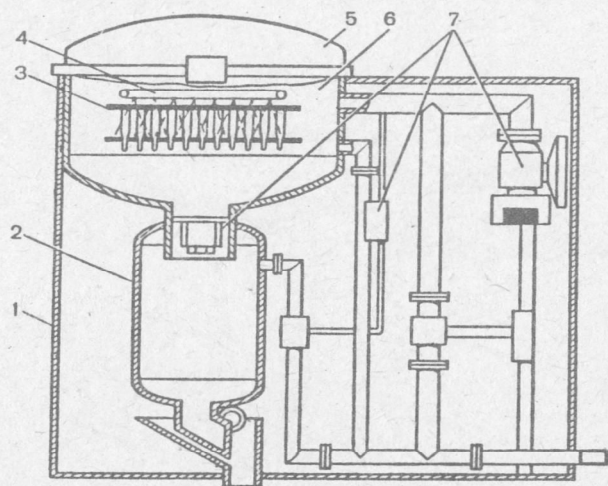


Fig. 212. Spălarea exterioră a fiolelor: 1 – corp; 2 – vas interspațial; 3 – casetă cu fiole; 4 – instalație de spălare cu duș; 5 – capac; 6 – vas de lucru; 7 – sistem de supape

teriorul fiolelor. Dezavantajul metodei este cerința rigidă față de forma și dimensiunile geometrice ale fiolelor, gradul destul de avansat al utilajului construit, de asemenea micșorarea eficacității de spălare a șuvoiului de apă la spălarea, care depinde de măsura umplerii fiolelor, cu atât mai mult că numai fundul fiolelor se spală sub presiune, iar sectoarele mai însemnate (pereții) se spală numai cu un torent scurgător.

Micșorarea eficacității are loc și din aceea cauză, că acul introdus în capilar micșorează simțitor secțiunea lui, diminuează condițiile circulației lichidului. Această metodă la noi nu-i răspîndită.

Mai des spălarea interioară a fiolelor se poate efectua prin următoarele metode: prin vid, cu ultrasunet, termic.

Spălarea prin vid include metoda spălării simple prin vid, turbovid, prin condensarea vaporilor și vârtej.

Metoda *spălării prin vid* se bazează pe umplerea fiolelor cu apă prin crearea unei diferențe de presiune în interiorul și exteriorul fiolei, urmată de înlăturarea ei cu ajutorul vidului. Pentru efectuarea spălării fiolele se cufundă cu capilarele în jos în apă și se creează vid, care mai apoi se stinge prin alimentarea aparatului cu aer filtrat. Sub acțiunea decăderii de presiuni apa nimereste în interiorul fiolei, spală suprafața ei internă și se înlătură o dată cu

impuritățile cînd în fiolă se creează din nou vid. Această metodă, din cauza eficacității mici, se folosește în combinație cu alte metode.

Metoda *turbovidului* se deosebește de cea descrisă mai sus prin spălarea mai eficace din contul stingerii spontane a vidului și a vacuumării treptate. Procesul are loc într-un aparat prin turbovid cu dirijarea automată a tuturor operațiunilor după parametrii necesari. Ciclu lucrului se începe prin instalarea în interiorul aparatului a unei casete cu fiole (cu capilarele în jos). Capacul se închide și în aparat se creează vid de $46,6 \text{ kN/m}^2$. Capacitatea de lucru a aparatului se umple cu apă caldă demineralizată cu temperatura de 60°C pînă la un nivel dat, astfel încît capilarele să fie cufundate în apă. Rarefierea crește pînă la $73,9 \text{ kN/m}^2$, în interiorul fiolei de asemenea se creează vid. Mai apoi se deschide prompt o supapă electromagnetice de diametru mare și în aparat momentan nimereste aer steril, filtrat. Aceasta creează o decădere bruscă a presiunii și apa nimereste în interiorul fiolelor sub formă de flux turbulent. Impuritățile se separă de la suprafață și trec în stare suspendată. Supapa de aer se închide, aparatul se unește cu linia de vid, se creează o rarefiere de $79983,2-86659,3 \text{ N/m}^2$ și apa cu impuritățile suspendate se înlătură din capacitatea de lucru a aparatului. O mare însemnătate are înlăturarea urgentă a apei impurificate, ca impuritățile să nu dovedească să se rețină pe pereții fiolelor. Vidul se aduce din nou la $46662,7 \text{ N/m}^2$, în capacitatea de lucru a aparatului se toarnă apă pură și ciclul spălării se repetă de 4-8 ori (în dependență de gradul de impurificare a fiolelor). După o astfel de prelucrare fiolele se spală 1-2 ori cu apă distilată.

Spălarea prin condensarea vaporilor. Una din variantele metodei spălării fiolelor în vid este cea propusă de F.A.Konev prin condensarea vaporilor.

Această metodă și-a găsit întrebuințare industrială în aparatele AP-30 și în linia automată AP-25. Principiul de spălare prin această metodă este aproape de cel prin vid, însă rarefierea aici se creează prin condensarea vaporilor într-un condensator prin amestecare (fig. 213). Stingerea vidului se face nu prin alimentarea cu aer în interiorul aparatului, ci cu vaporii sub presiune. Apa este înlăturată din fiole cu viteză mare, momentan, deoarece în afară de vid, la aceasta acționează și fierberea apei cu temperatura de $80-90^\circ\text{C}$, care se află în interiorul fiolelor în condiții de vid. Fierberea duce la o vaporizare intensă și la creșterea presiunii în interiorul fiolei.

Spălarea în acest aparat se efectuează automat după un program dat.

Caseta cu fiole cu capilarele în jos (7) se introduce în camera de lucru (2), capacul (6) se închide, și în aparat după înlăturarea aerului sub presiune se suflă vaporii prin condensator (12) timp de 6 sec. Are loc substituirea aerului

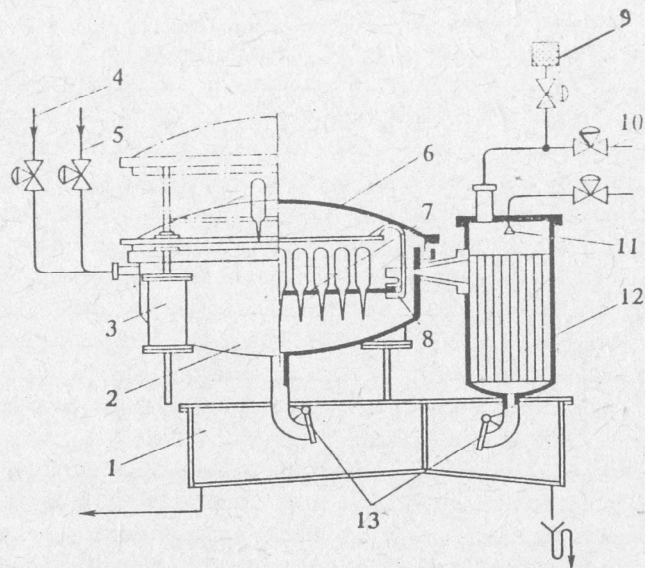


Fig. 213. Aspectul exterior în secțiune (vedere direct exterioară) al aparatului pentru spălarea fiolelor prin condensarea vaporilor: 1 – colector intermediar; 2 – capacitatea aparatului; 3 – cilindru pneumatic al închiderii și deschiderii capacului; 4 – conducta apei demineralizate; 5 – conducta apei purificate; 6 – capac; 7 – caseta cu fiole; 8 – cuzinetul casetei; 9 – filtru de aer; 10 – conducta de vaporii; 11 – duș de apă rece; 12 – condensator; 13 – supape de evacuare

din aparat și încălzirea pereților lui. Prin duș (11) se toarnă apă rece cu temperatura 8–10°C sub presiunea de 147,09 kN/m². În urma contactului vaporilor cu picăturile de apă rece din duș, în condensator și capacitatea de lucru se creează vid. Pentru înlăturarea aerului din fiole rarefierea se repetă. Capacitatea de lucru se umple cu apă demineralizată de temperatura 80–90°C prin conductă (4) pînă la nivelul cerut, care asigură cufundarea deplină a capilarelor în apă. Prin condensator se aduc în aparat vaporii timp de 4 sec., mai apoi în duș – apă rece. Vidul care se creează astfel se stinge nu cu aer, ci cu vaporii sub presiune. Sub acțiunea șocului hidraulic, legat de decăderea spontană a presiunii, apa în formă de torent turbulent se îndreaptă în interiorul fiolelor. Temperatura inițială a apei este ridicată, încît sub acțiunea vidului ea începe să fiarbă. Pentru înlăturarea apei din fiole în vasul de condensare se toarnă apă rece, în capacitate se formează vid, astfel are loc fierberea rapidă a apei de spălare din interiorul fiolelor și înlăturarea ei imediată.

Alternînd procesul alimentării cu vaporii și apă rece, se execută spălarea multiplă a fiolelor mai întîi cu apă demineralizată, apoi cu cea distilată. De obicei în una și aceeași porție de apă de spălat se efectuează de la 4 la 9 șocuri hidraulice. Din capacitatea de lucru apa și impuritățile se înlătură prin supapă (13) prin alimentarea cu vaporii sub presiune. După aceasta se înlătură apa din fiole prin crearea vidului. În capacitatea de lucru se toarnă o nouă porție de apă curată (80–90°C) și ciclurile se repetă pînă la epurarea deplină. În ultimele 1–2 cicluri se face clătirea cu apă distilată. După aceste cicluri în aparat se creează vid fără alimentarea cu apă a capacității de lucru. În acest timp din fiole se înlătură definitiv apa, are loc uscarea și sterilizarea fiolelor. Randalamentul acestei metode – 27 000 fiole pe oră cu capacitatea de 1–2 ml.

Spălarea prin vibrație. Majoritatea impurităților mecanice, alipite de suprafața interioară a fiolelor o alcătuiesc particulele de sticlă. F.A.Konev et al. pentru înlăturarea lor din soluții au folosit principiul precipitării particulelor suspendate în lichid, conform legii lui Stokes, și au elaborat metoda înlăturării impurităților din fiole, care constă în următoarele. Fiolele cu apă se aranjează pe un suport cu capilarele în jos, fixat rigid pe un vibrator, capilarele fiolelor fiind astfel cufundate în lichid. Apoi fiolele se pun în vibrație. Ca rezultat particulele suspendate în soluție se precipită în spațiul capilarelor și părăsesc fiolele. În timpul vibrației fiolelor la interfața capilarului și a lichidului apare o "barieră de valuri" care împiedică intrarea impurităților din lichid în fiole. Nivelul lichidului în fiole este permanent constant. Se folosesc vibratoare cu frecvența de 50–100 Hz și amplitudinea de 1 cm.

Unirea vibrațiilor fiolelor cu momentul înlăturării din ele a apei prin spălarea în aparatele cu vid permite micșorarea de două ori a numărului ciclurilor. Faptul că prin vibrarea fiolelor volumul lichidului în ele rămîne constant permite cedarea impurităților de sticlă direct din soluțiile substanțelor medicamentoase în timpul umplerii cu vid a fiolelor. Cercetările au arătat că particulele de sticlă de mărimea 30–100 μm au fost înlăturate practic în circa 98% cazuri prin vibrarea soluțiilor în fiole de 5 ml timp de 3 min.

Metoda termică. A fost propusă de V.Tihomirova și F.Konev în 1970. Fiolele după o spălare dublă prin vid se umplu cu apă distilată și se supun unei acțiuni termice (4–5 min.) la temperatura 300–450°C. Astfel, încălzindu-se în fiole, apa se transformă în vaporii. Torrentul de căldură, care se transmite de la pereții fiolelor lichidului, dă naștere curenților convectivi, mișcarea lichidului sporește și devine intensă la fierbere. Particulele mecanice se desprind de la pereți și împreună cu lichidul se înlătură din fiole din contul presiunii mari a vaporilor aflați deasupra lichidului. Viteza înlăturării apei din fiole depinde, în

principiu, de doi factori – de temperatura inițială a apei și de temperatura în spațiul încălzirii. Când temperatura inițială a apei este de 60–80°C, iar în zona încălzirii – 300–400°C, viteza la o unică spălare nu depășește 5 min.

Metoda ultrasonoră. Spălarea fiolelor prin metoda ultrasonoră se bazează pe fenomenul cavitației acustice în lichide. Cavitația acustică, adică formarea și distrugerea în lichid a gurilor pulsatoare, apare sub acțiunea presiunilor cu sarcini alternative, create de emițătorii ultrasonori. În câmpul ultrasonor are loc distrugerea fiolelor ce au microfisuri și defecte interne, factor ce permite în primele stadii ale procesului tehnologic de rebutat fiolele. În afară de aceasta, în baia ultrasonoră se curăță în ansamblu afit suprafața internă a fiolelor, cât și cea externă. Ultrasunetul are și acțiune bactericidă în plus.

Numărul gurilor cavitației în unitate de volum al lichidului și intensitatea undelor de șoc, ce apar la închiderea gurilor, determină activitatea erozivă a cavitației.

De obicei, toate aparatele destinate pentru spălarea ultrasonoră a fiolelor sînt înzestrate cu magnetostrictoare sau emițători piezoceramici livrați în serie și generatori de frecvență ultrasonoră. Prelucrarea preliminară a fiolelor cu ultrasunet de obicei se combină cu spălarea posterioară turbulentă în vid sau cu seringă la același aparat sau la un altul.

Aparatele se deosebesc unul de altul prin amplasarea emițătorilor față de casetele cu fiole, numărul emițătorilor și construcția lor, metodele de orientare a casetelor față de emițători. În afară de aceasta, construcția aparatelor poate prevedea diferite metode de mărire a activității erozive: schimbarea presiunii statice, temperaturii și a gazelor conținute în lichide.

Această metodă a fost propusă de G.G.Stoliarova, F.A.Konev et al. în 1972. Fiolele în casete sînt umplute prin vid cu apă distilată și se instalează cu capilarele în jos deasupra convertorului magnetostrictiv, montat în fundul semi-automatului de spălare în vid. Distanța capilarelor, cufundate în apă, este de 10 mm de la emițători. Parametrii optimi: temperatura apei 40–60°C, umplerea fiolelor – 2/3 din volum, sonorizare dublă (20 și 10 sec.). Calitatea și viteza spălării se măresc, dacă semiautomatul este înzestrat cu un dispozitiv pneumatic de ridicare a casetelor cu fiole. În cazul dat înlăturarea apei din fiole are loc în timp ce fiolele sînt sonorizate cu magnetostrictoare și are loc ridicarea casetelor cu fiole deasupra apei. În fig. 214 este prezentat aparatul pentru spălarea fiolelor cu ultrasunet.

Actualmente cunoaștem un șir de aparate de diferite construcții folosite pentru spălarea ultrasonoră a fiolelor. În dispozitivul prezentat în fig. 214 convertorul este montat în capacul aparatului deasupra casetei cu fiole, iar pentru

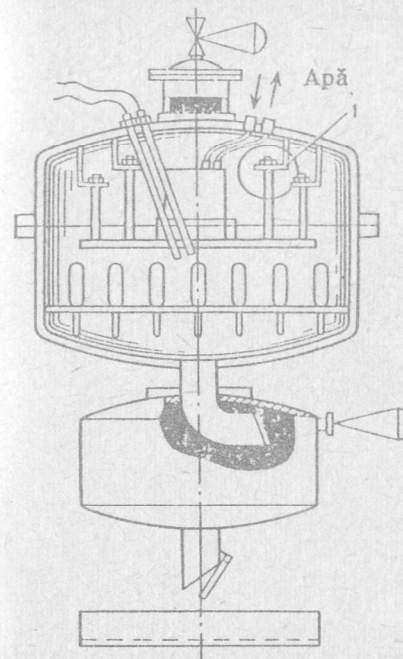


Fig. 214. Schema aparatului pentru spălarea ultrasonoră a fiolelor: 1 – nodul fixării magnetostrictorului

o sonorizare mai uniformă membrana convertorului este legată cu suprafața casetei.

Pentru intensificarea spălării cu ultrasunet se folosește și vibrația. În fig. 215 este reprezentat aparatul pentru spălarea fiolelor prin metoda vibroultrasonoră.

În multe țări sînt răspîndite pe larg mașinile de spălat cu ultrasunet ale firmei "Strunck" (Germania). Principiul de lucru al lor constă în combinarea spălării cu seringă sub presiune și prelucrarea ultrasonoră.

Mașinile RUR DO3/05; RUR DO4/07; RUR D12 sînt destinate pentru spălarea fiolelor și flacoanelor de diferite volume. Puterea generatorului ultrasonor 0,3 kVt, productivitatea 3 500–15 000 fiole/h.

RUR HO1, după spălarea ultrasonoră, efectuează siliconizarea fiolelor și a flacoanelor.

În toate construcțiile firmei "Strunck" fiolele, trecînd prin baia ultrasonoră, sînt îndreptate către emițător cu suprafața laterală.

Firma "Corning" (S.U.A.) livrează o linie de tipul APM 15M/180 care include un dispozitiv pentru curățirea ultrasonoră a fiolelor de asemenea prin combinare cu prelucrarea cu ace de seringă individual. Volumul fiolelor este de 1–5 ml, productivitatea liniei – 10 800 fiole/h.

Ciclul spălării este alcătuit din cinci spălături aparte cu apă demineralizată sau distilată cu temperatura de 80–85°C, trei din care au loc în baia ultrasonoră.

În timpul spălării fiolele se află pe acele unei tobe rotitoare. Fiolele goale se sterilizează, după răcire ele se umplu cu o soluție sterilă, în procesul umplerii e posibilă folosirea gazului inert.

Linia este alcătuită din mașina pentru confecționarea fiolelor și partu mașini pentru prelucrarea fiolelor pînă la ambalare.

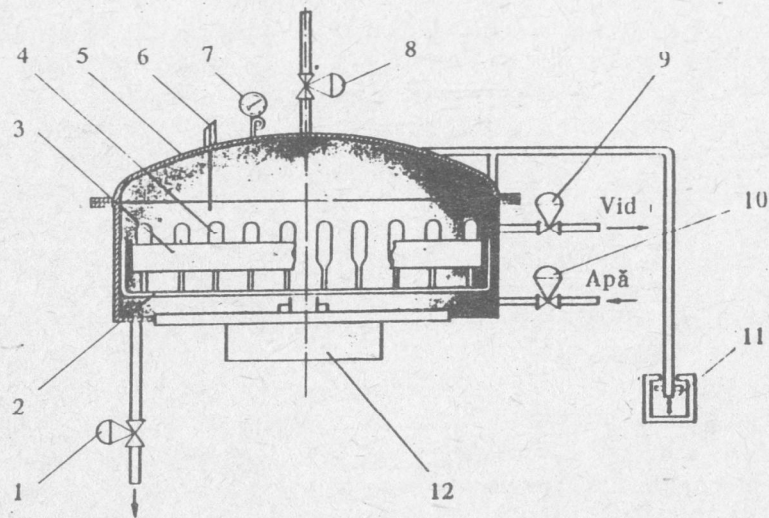


Fig. 215. Schema aparatului pentru spălarea fiolelor prin vibroultrasunet: 1, 8, 9, 10 – supape; 2 – subcasetă; 3 – casetă; 4 – fiole; 5 – capacul aparatului; 6 – captor de nivel al apei; 7 – captor de vid; 11 – mecanism de execuție; 12 – magnitostriector

Firma japoneză "Tatibana" livrează mașini din seria SAN-1, care combină acțiunea ultrasonoră cu spălarea printr-un jet de apă sub presiune a seringii. Mașinile sînt destinate pentru curățirea fiolelor de 1–20 ml (45 000–9 000 bucăți/h); flacoanelor 2,0–100 ml (14 000–2 300 bucăți/h); containerelor pentru picături oftalmice (14 000–6 500 bucăți/h). În aceste mașini este folosit sistemul de rotație, prin care casetele cu fiole și completul de ace pentru injectare efectuează o rotație deplină (fig. 216). În poziția de sus are loc prelucrarea cu un jet de apă sub presiune (zona I), în cea de jos – prelucrarea cu ajutorul convertorului ultrasonor (zona II), elaborat de firmă.

Pentru prevenirea interferenței undelor ultrasonore în procesul de lucru este posibilă amplasarea convertorului în poziție verticală. După prelucrarea ultrasonoră se prevede spălarea cu apă deionizată sub presiune, apoi cu cea distilată cu curent de aer steril. Tot procesul spălării fiolelor, cu excepția încărcării casetelor, este automat.

Astfel procesul spălării fiolelor prin orice metodă este alcătuit din două stadii principale: separarea particulelor de pe suprafața interioară și trecerea lor în stare suspendată și înlăturarea particulelor împreună cu lichidul de spălat prin evacuarea lui din fiole.

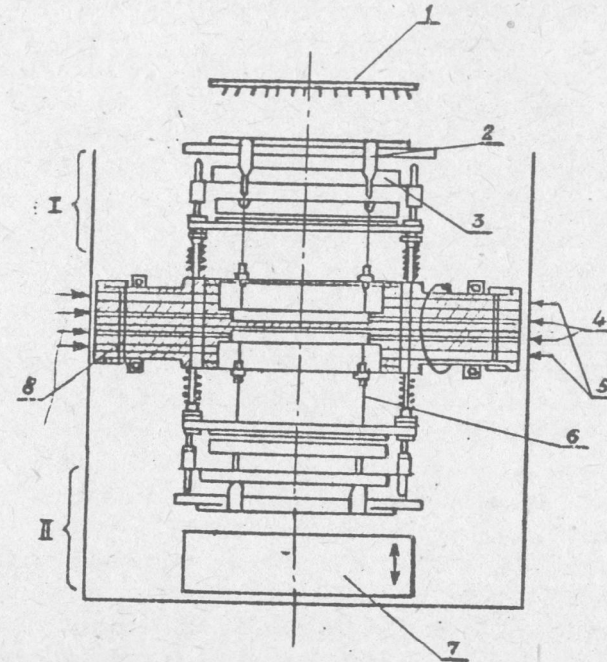


Fig. 216. Schema aparatului pentru spălat fiole de tipul SAN-1: 1 – spălare cu șuvite de apă; 2 – fiole; 3 – casetă; 4 – aer comprimat; 5 – apă purificată; 6 – ace pentru injectare; 7 – emițător ultrasonor; 8 – tobă rotitoare

Metodele spălării fiolelor cu seringă și în vid nu sînt eficiente pentru înlăturarea particulelor sudate, de asemenea nu asigură golirea completă a impurităților mecanice din fiole.

Metoda spălării prin condensarea vaporilor asigură o înlăturare mai eficace a particulelor suspendate împreună cu lichidul prin înlăturarea lui din fiole, însă nu-i îndeajuns de eficientă evacuarea particulelor sudate în zone diferite.

De aceea pentru spălarea mai eficace a suprafețelor interioare a fiolelor de particulele sudate o răspîndire din ce în ce mai largă, atît la noi, cît și peste hotare, o are metoda ultrasonoră.

Stadiul curățirii fiolelor este unul din cele mai principale în procesul preparării soluțiilor injectabile care influențează în mare măsură calitatea lor. După cum s-a arătat, sînt un șir de metode și aparate pentru efectuarea proce-

sului. Însă nu toate asigură îndeajuns calitatea spălării. Din punctul de vedere al specialiștilor ce lucrează în acest domeniu, procesul spălării trebuie să includă următoarele stadii tehnologice: spălarea exterioară, ultrasonoră, prin condensarea vaporilor sau turbulentă în vid și clătirea cu apă distilată. Astfel, mai întâi se spală impuritățile de pe suprafața exterioară; spălarea ultrasonoră permite de a înlătura impuritățile mecanice aderate puternic la suprafața interioară și trecerea lor în stare suspendată cu o înlăturare parțială din fiole; spălarea prin condensarea vaporilor este destinată pentru spălarea definitivă a fiolelor cu volum mic, iar cea turbulentă în vid – pentru fiole cu volum mare.

După cum s-a stabilit prin cercetările și practica de lucru a liniilor automate de înfiolare de tipul AP-25M, folosirea combinată a metodei de spălare prin condensarea vaporilor cu cea ultrasonoră în același aparat este puțin eficientă, deoarece temperaturile înalte, care apar în procesul spălării prin condensarea vaporilor, micșorează activitatea erozivă a cavității ultrasonore.

Este favorabil de combinat în același aparat metoda spălării ultrasonore sub presiune înaltă a fiolelor cu cea turbulentă sub vid.

Uscarea și sterilizarea fiolelor. Fiolele, fiind spălate printr-o metodă sau alta, după controlul purității se usucă în etuve de uscare cu aer fierbinte la temperatura 120–130°C timp de 15–20 min. În caz de necesitate, fiolele se sterilizează (în cazul înfiolării în condiții aseptice), temperatura în dulapul de uscare fiind ridicată la 180°C și mărirea expoziției pînă la o oră.

Dulapul de uscare se montează în peretele despărțitor între secțiunile de spălare și umplere a fiolelor. Ușile dulapului se deschid din ambele părți: pentru încărcarea și descărcarea casetelor cu fiole. După uscare și sterilizare fiolele se răcesc în aceleași dulapuri de uscare cu aer steril sau filtrat.

30.3. PREPARAREA SOLUȚIILOR INJECTABILE

Dizolvarea substanțelor medicamentoase se face în încăperi speciale (de clasa II), vopsite cu vopsea uleioasă și iradiate cu becuri bactericide.

Pentru dizolvare se folosesc reactoare de porțelan, emailate sau de sticlă (fig. 217). Materialul vasului nu trebuie să reacționeze cu soluția preparată sau să-i cedeze impurități. Înainte de lucru reactoarele se spală riguros și se clătesc cu apă distilată. Pentru fiecare soluție se folosesc reactoare separate, înzestrate cu cămăși de aburi. Amestecarea se face cu malaxoare de

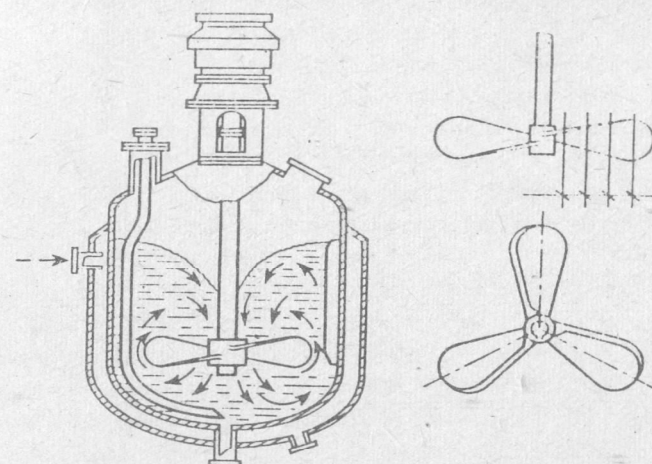


Fig. 217. Reactor cu elice

diferite construcții. Barbotoare cu acest scop nu se utilizează, deoarece aerul poate invada cu microorganisme soluția, iar unele preparate medicamentoase pot fi oxidate. Preparând soluții din substanțe ușor oxidabile de oxigenul aerului, dizolvarea se face în acest caz în prezența unui gaz inert cum sînt azotul și carbonul dioxid (fig. 218).

30.3.1. Filtrarea soluțiilor

Sistemele disperse (soluțiile substanțelor medicamentoase, apa distilată, aerul) pînă la filtrare conțin o cantitate însemnată de particule mecanice cu dimensiuni în limitele de la zecimi pînă la cîteva sute de micrometri. Filtratul soluțiilor injectabile nu trebuie să conțină particule care pot fi observate cu ochiul liber, adică particule de dimensiuni de la 10 μm în sus. Pornind de la aceasta, eficacitatea filtrelor poate fi considerată suficientă, dacă ele vor reține particulele cu mărirea de cca 10 μm . Însă este necesar de a aduce eficacitatea filtrului pînă la 5 μm , adică soluțiile injectabile nu trebuie să conțină particule de dimensiuni mai mari decît diametrul elementelor sanguine (5–9 μm). Gradul de purificare a sistemelor disperse alături de alți factori este determinat de capacitatea substanțelor suspendate de "a adera" la stratul filtrant. Astfel

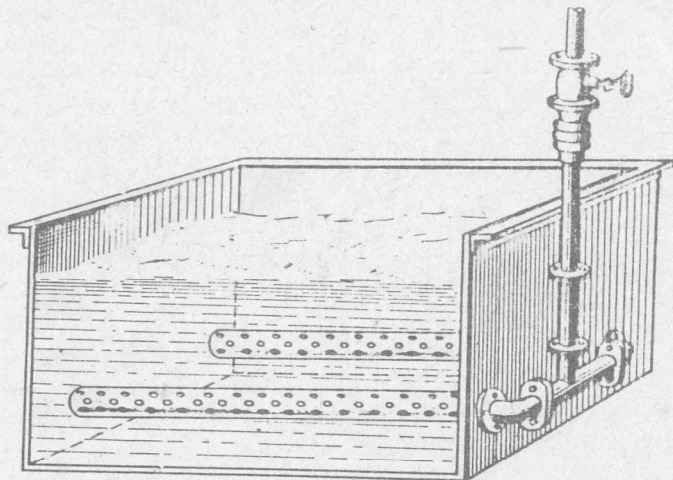


Fig. 218. Reactor cu amestecare pneumatică cu gaze inerte

părțile se rețin în acele cazuri, când forțele lor de adeziune la materialul filtrant sînt mai mari decît forțele de desprindere, ce apar la acțiunea hidrodinamică a torentului.

30.3.1.1. Materiale filtrante

În calitate de materiale filtrante se folosesc tifonul, pînza, beltingul, capronul, sticla poroasă, cărbunele. Selectarea materialului filtrant depinde de soluția ce se filtrează și tipul materialului. Din țesuturile de bumbac cel mai bine sînt purificate de pectine și substanțe grase vata și tifonul. Tifonul este întrebunțat mai des, deoarece fibrele lui sînt repartizate mai uniform și mai bine sînt cuplate între ele. În afară de aceasta, el este mai comod în întrebunțare decît vata. Filtrele din tifon prin spălare ușor se purifică de impurități organice și minerale, posedă o capacitate de filtrare însemnată și aproape nu cedează impurități mecanice (rebutul este de 1–3%, și nu 20–30% cînd se folosesc alte materiale filtrante). Se folosesc și diferite membrane fibroase ale compușilor celulozei sau esteri de celuloză. Sticla sinterizată este mai puțin folosită, comparativ cu țesuturile de bumbac, însă se impurifică puțin și ușor se regenerează de impurități prin spălarea cu apă. În unele țări, bunăoară în S.U.A., sticla și azbestul sînt interzise.

Cerințele înaintate față de filtre și materialele filtrante pentru soluții injectabile sînt cu mult mai mari decît față de cele destinate pentru soluțiile de uz intern și extern. Materialele filtrante trebuie maximal să protejeze soluția de contactul cu aerul, să rețină particulele foarte mici și microorganismele, să posedă o rezistență mecanică mare, să împiedice eliminarea perişorilor și a altor incluziuni mecanice, să poată rezista la șocurile hidraulice și să nu-și schimbe caracteristicile funcționale, să nu schimbe componența fizico-chimică și proprietățile filtratului, să nu interacționeze cu medicamentele, substanțele auxiliare și solvenții, să suporte sterilizarea termică.

Deosebim următoarele feluri de filtrare, în funcție de dimensiunea particulelor înlăturate: înlăturarea particulelor mari de peste 50 μm ; separarea particulelor fine – de la 50 la 5 μm ; microfiltrarea – de la 5 la 0,02 μm (se pot înlătura toate microorganismele), ultrafiltrarea – separarea moleculelor sau a microparticulelor (pirogenele, substanțele coloidale și macromoleculare), dimensiunile cărora sînt aproximativ de 10 ori mai mari decît moleculele solventului – 0,1 pînă la 0,001 μm , decăderea de presiune pentru efectuarea acestui proces – 1–5 kg/cm^2 ; hiperfiltrarea (osmoza indirectă) – înlăturarea din soluție a moleculelor, care au unul și același ordin cu moleculele solventului cu masa moleculară pînă la 500 și dimensiunile de la 0,0001 pînă la 0,001 μm .

În tehnologia farmaceutică osmoza indirectă se folosește pentru obținerea apei demineralizate. Astfel se înlătură toate substanțele pirogene, substanțele organice și, în dependență de selectivitatea membranei, o parte oarecare de săruri.

Filtrarea fină se folosește în tehnologia soluțiilor injectabile ca atare sau anterioară microfiltrării.

Cu acest scop se folosesc filtrele care lucrează sub presiunea stratului de lichid – filtrul de presiune și filtrul Nutsche.

Filtrul HNIHFI (fig. 219) a fost propus de F.A.Konev și D.G.Kolesnikov. El este alcătuit din corp (3) și un tub perforat (4), pe care se deapănă tifonul (5) sau materialul filtrant de tipul FPP–15–3. Prin ștuțul (2) se înlătură aerul. Lichidul filtrant se alimentează prin ștuțul (1), apoi prin stratul materialului de filtrare și orificiile din tubul perforat trece în interiorul lui și se scurge prin ștuțul (6). Corpul filtrului poate fi confecționat din oțel inoxidabil, sticlă organică etc.

Grosimea stratului de tifon trebuie să fie de 3–4 cm, iar densitatea – 0,3 g/cm^3 . Tubul perforat cu materialul filtrant se introduce în corpul filtrului și se fixează în poziție verticală, comunicînd cu conductele, care alimentează și evacuează filtratul din filtru. Filtrarea se face cu ajutorul instalației, care

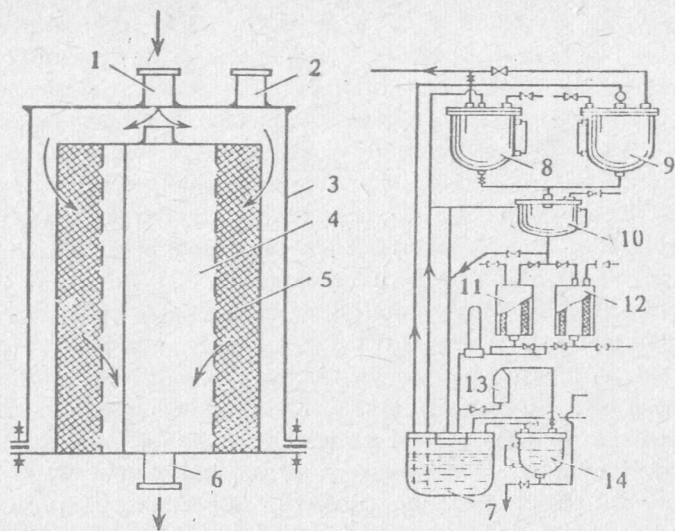


Fig. 219. Instalatiya de filtrare prin filtru HNIHFI: 1, 2, 6 – Ńtuuri; 3 – corp; 4 – tub perforat; 5 – material filtrant; 7 – soluŃia filtrantă; 8, 9, 10 – bacuri; 11, 12 – filtre; 13 – vas de control al filtraŃului; 14 – colector pentru filtrat

automat asigură o presiune constantă pe filtru. Lichidul ce se filtrează din vas (7) cu ajutorul vidului se aspiră în vase (8, 9) de unde prin scurgerea liberă prin alt vas (10) ce reglează nivelul constant, nimereste în filtrele (11, 12). Filtratul se scurge în colector (14), trecând totodată prin vasul (13) de control al impurităŃilor mecanice, de unde cu ajutorul aparatului montejiu este transmis la aparatul pentru umplerea fiolelor. Schema prezentată exclude loviturile hidraulice ce pot apărea în timpul lucrului. CondiŃia principală de lucru normal este menŃinerea nivelului constant în vas (10). Bulele de aer în soluŃie trebuie să lipsească.

Combaterea materialului filtrant, de obicei, duce la micșorarea productivității filtrului. Astfel calitatea filtrului desigur nu se reduce. Regenerarea poate fi executată fără schimbarea stratului filtrant. De aceea prin filtru se trece un torent de vapori indirect timp de 30 min., mai apoi de apă distilată. Filtrul se spală pînă se obține apă limpede. Timpul regenerării 1–1,5 ore. Apoi filtrarea se începe din nou.

Filtrele HNIHFI sînt construite cu suprafețe de filtrare diferită: de la 280 (nr. 1) pînă la 3 200 cm² (nr. 5).

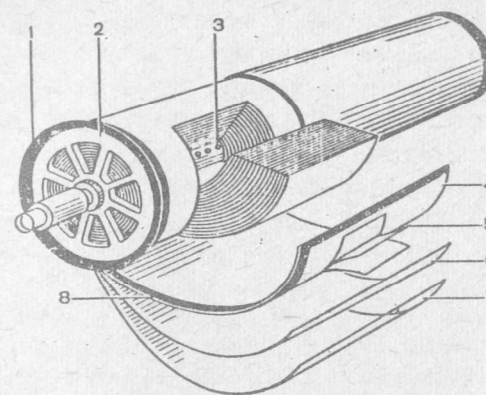


Fig. 220. Schema filtrului cu membrană cartuș "mili-por": 1 – racord conic; 2 – tub-cartuș; 3 – conductă polisulfonică inertă; 4 – membrana osmozei indirecte; 5 – garnitură pentru apa folosită; 6 – garnituri de drenaj; 7 – stratul exterior din etilenpropilenă fluorat; 8 – stratul de protecție exterior

30.3.1.2. Filtrele cu membrane

Filtrele cu membrane lucrează sub vid sau presiune. După construcția elementului de filtrare deosebim filtre disc și cartușe. Grosimea membranei –50–120 μm, diametrul porilor –0,002–1 μm. Se folosesc la filtrarea fină și sterilă a soluŃiilor. În fig. 220 este arătat un filtru cu membrană tip cartuș, membrana principală (4) a căruia se află între un șir de garnituri (5, 6) și foi de drenaj. Principiul general de protecție a membranei constă în aceea, că membrana cu dimensiunile porilor mici, de

exemplu, 0,22 μm se află între alte două membrane –0,44 μm. Filtrele Vladipor de tipul MFA–A nr. 1 au la bază membrană din acetat de celuloză.

După sterilizarea definitivă soluŃia se trece la înfiolare.

30.3.2. Filtrarea aerului

Puritatea necesară a soluŃiilor injectabile în mare măsură depinde de puritatea aerului în încăperile secției de înfiolare, mai ales, unde are loc prepararea soluŃiilor, spălarea și umplerea fiolelor. Filtrarea aerului în secția de înfiolare se face cu ajutorul filtrelor cu cadru, care se încarcă cu un strat combinat de țesut tip FPP–15–3 cu țesut din sticlă tip TSF. Aceste filtre împreună cu ventilatoarele se montează în încăperile încălzite ale podului și lucrează fără regenerare pînă la șase luni.

Aerul care se suflă în aparatele de spălare și umplere cu vid se filtrează prin filtrul HNIHFI tip FV₁, iar în colectoarele pentru filtrat soluŃii și apă pentru injecții – prin filtrul FV₂.

Stratul filtrant în aceste filtre este alcătuit din țesut tip FPP–15–3 cu țesut de sticlă TSF. Filtrul FV₁ are suprafața de filtrare 630–750 cm², care este apro-

ximativ de trei ori mai mare decât la FV_2 . Din filtrele bacteriene, mai larg răspândit în condiții de uzină este filtrul cu cadru binar de construcția lui Salnikov, în care soluția filtrantă sub presiune trece prin niște plăci speciale din azbest. După calitățile exploatare filtrele Salnikov nu cedează celor analogice ale lui Zeitz.

30.4. UMLEREA FIOLELOR

Umplerea fiolelor poate fi efectuată în două feluri: 1) lichidul se introduce în fiecare fiolă aparte cu seringi automate cu sistem dozator; 2) lichidul se introduce o dată într-o cantitate mare de fiole (metoda în vid sau cea prin condensarea vaporilor).

30.4.1. Metoda umplerii cu seringă

Lichidul injectabil sub presiunea aerului purificat prin filtrare din rezervor nimereste în sistemul de dozare și de acolo în fiole. Cu acest scop sistemul de dozare se termină cu ace pentru seringi, care se introduc automat în gîtul fiolei. Avantajul metodei constă în aceea, că capilarele fiolelor rămîn curate și

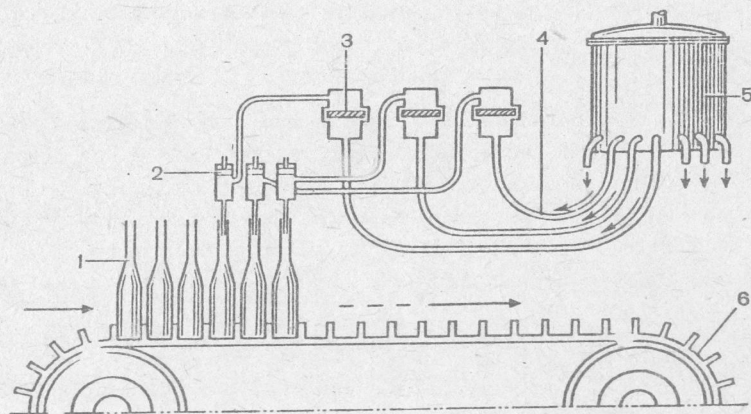


Fig. 221. Schema umplerii fiolelor cu seringă: 1 - fiole; 2 - dozator cu piston; 3 - filtru; 4 - furtun; 5 - vas cu soluție injectabilă; 6 - transportor

sudarea nu prezintă dificultăți chiar în cazul soluțiilor uleioase, suspensiilor, emulsiilor, soluțiilor de glucoză etc. Cu scopul măririi productivității au fost propuse automate speciale (fig. 221) în care se execută imediat și închiderea fiolelor.

Una din mașinile date este automatul firmei "Strunck". Funcționează în felul următor. Fiolele după uscare nimeresc în alimentator, de unde automat se îndreaptă la umplere, care se efectuează cu trei sau șase ace în același timp, confecționate din argint, materiale plastice etc. După umplere fiolele trec la sudare, care se efectuează prin întindere. În momentul sudării fiolele se rotesc. În calitate de gaz arzător se folosește gazul natural în amestec cu oxigenul. Fiolele sudate se culeg în buncăr.

30.4.2. Metoda umplerii prin vid

Metoda umplerii prin vid se face în aparatele constructiv analogice celor pentru spălare, deosebindu-se prin aceea că în ele se asigură doar mișcarea laminară a torentului soluției în fiole. Principiul de lucru al semiautomatului tip AP-4M2 este prezentat în fig. 222. În corpul aparatului (2) este fixat un rezervor înzestrat în interior cu un fund fals (1) și un robinet de evacuare cu supapă (10) pentru ieșirea în colector (11). Caseta cu fiole (6) cu capilarele în jos se instalează în interiorul aparatului pe niște suporturi, capacul se închide și se creează vid. Supapa (10) se închide, în rezervor se alimentează soluția și se creează vidul, corespunzător volumului necesar de umplere. După umplerea fiolelor vidul se stinge cu aer steril filtrat. Soluția rămasă în rezervor se varsă în bacul (11) pentru regenerare.

Cînd fiolele se umplu, în ele se toarnă un surplus de soluție, decât cel necesar după nominal, deoarece altfel cu seringă nu s-ar putea lua doza necesară.

Conform cerințelor FS XI se prevăd următoarele norme de umplere (tab. 22).

După umplere capilarele fiolelor se spală cu un șuvoi de apă distilată din pulverizatoare speciale sau se prelucrează cu vapori, pentru a spăla de pe capilare filmul soluției, care prin sudare se usucă și în caz de carbonizare poate impurifica soluția înfiolată (fig. 223).

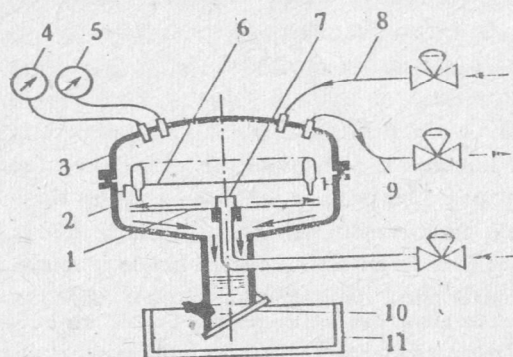


Fig. 222. Schema semiautomatului pentru umplerea fiolelor cu soluție: 1 — fund fals; 2 — corp; 3 — capac; 4 — manometru cu vid cu contact pentru golirea soluției din aparat; 5 — manometru cu vid cu contact pentru dozarea soluției la umplere; 6 — caseta cu fiole; 7 — ștuț de alimentare a soluției; 8 — conducta alimentării cu soluție; 9 — conducta de vid; 10 — supapă; 11 — bac colector

beră a aerului) și ea se umple cu soluție. Au fost determinate condițiile optime pentru umplerea fiolelor cu soluția injectabilă. Bunăoară, pentru fiolele de 1 ml astfel de condiții sînt: menținerea fiolelor în zona încălzirii (300°C) după înlăturarea din ele a apei cca 25 sec., menținerea fiolelor în afara zonei încălzirii (25°C), cînd are loc convecția liberă a aerului înainte de a fi umplute cu soluție pînă la 30 sec., timpul umplerii fiolelor cu soluție pînă la 3 sec. Exactitatea dozării soluției în fiole prin metoda condensării vaporilor corespunde celei dozate cu seringă și pentru fiolele de 1 ml, bunăoară, este de $1,0 \pm 0,03$ ml. Practic nu se folosește.

30.5. INCHIDEREA FIOLELOR

Inchiderea fiolelor trebuie să succedă imediat fața de umplere și se efectuează aîft de repede, încît conținutul fiolei să nu se încălzească. Sudarea se face automat cu aparate speciale prin două metode: prin topirea sau întinderea capilarului. În primul caz capătul capilarului se introduce în zona flăcării cu temperatura cea mai mare (conul albastru) și fiola se rotește pînă cînd nu se va topi și se va astupa orificiul capilarului. Prin cea de a doua metodă încăl-

30.4.3. Metoda prin condensarea vaporilor

F.A.Konev a demonstrat posibilitatea folosirii metodei prin condensarea vaporilor și pentru umplerea fiolelor.

Schema principală a procesului tehnologic de umplere constă în următoarele. După spălarea deplină a fiolelor prin condensarea vaporilor fiolele rămîn pline cu vapori, capilarul fiolelor se cufundă în cuiburi dozatoare, în care se află volumul exact al soluției pentru o singură fiolă, corpul fiolei se răcește (are loc convecția li-

Volumul soluțiilor injectabile în recipiente

Tabelul 22

Volumul nominal, ml	Volumul umplerii, ml		Numărul de recipiente luate pentru controlul umplerii, bucăți
	soluții neviscoase	soluții viscoase	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,50	10,70	10
20,0	20,60	20,90	10
50,0	51,00	51,50	5
mai mult de 50,0	nu mai mult de 2% ale nominalului	nu mai mult de 3% ale nominalului	

zirea se face ceva mai jos de capătul capilarului, întinzînd mai apoi pînă se formează un fir care este tăiat și topit de flacăra orizontală a arzătorului. Sudarea prin întindere se face mai ales la mașinile de umplere cu seringă. Lucrul automatelor pentru sudarea fiolelor este bazat pe principiul mișcării fiolelor în cuiburile unui disc rotitor sau transportor, care trece pe lîngă arzătoarele ce sudează capilarele. Schema lucrului semiautomatului de sudare și aranjare a fiolelor este prezentată în fig. 224.

Semiautomatul lucrează în felul următor. Fiolele din buncăr (4) nimeresc în cuiburile benzii transportorului (8) cu care se mișcă spre irigator (5). Ultimul spală capilarele fiolelor cu un șuvoi de vapori, condensatul cărora se culege în baie (6). Scutul (7) reglează capetele capilarelor astfel ca ele să fie într-un rînd, și în flacăra arzătorului (10) să nimerescă toate capilarele la o adîncime de cca 1 mm. Transportorul se pune în mișcare cu roți de curea (9). Cînd fiolele trec prin spațiul roții și mai departe pe deasupra arzătorului, ele sînt menținute în cuiburi de un limitator acoperit cu o bandă de gumă. Atîngîndu-se de el, și deoarece banda transportorului împinge nemijlocit fiolele înainte, ultimele fiind în contact cu guma încep să se rotească în jurul lor direct în cuib. Astfel, trecînd lungimea arzătorului, capilarele mai întîi se încălzesc, apoi se topesc și în sfîrșit pe baza tensiunii superficiale a sticlei lichide se sudează. Ieșind din cuiburile benzii transportorului, fiolele se rostogolesc și nimeresc în stivuitorul (3) care așază fiolele în jgheab.

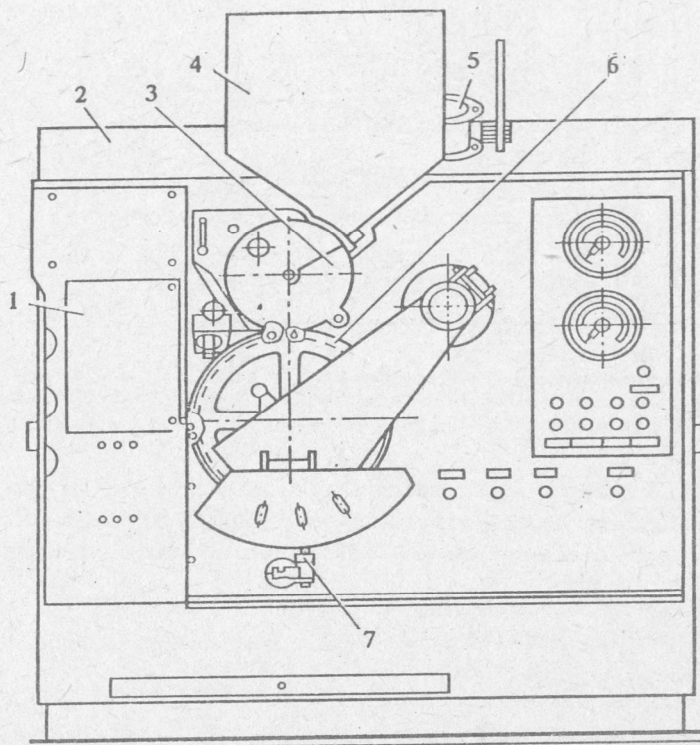


Fig. 225. Schema semiautomatului pentru sudarea fiolelor în mediu de gaz inert: 1 – buncăr colector de fiole sudate; 2 – suport; 3 – toba amestecului schimbului de aer cu gaz inert; 4 – buncăr; 5 – ștuț pentru aspirarea produselor arse; 6 – rotor; 7 – arzător

Referitor la sterilizare mai trebuie făcute o serie de precizări. Spre deosebire de sterilizare, care urmărește înlăturarea tuturor germenilor patogeni și nepatogeni, dezinfecția reprezintă măsuri pentru distrugerea germenilor patogeni. O altă operație este așa-numita conservare, care constă în o serie de măsuri pentru păstrarea unor preparate. În domeniul farmaceutic conservarea urmărește limitarea acțiunii microorganismelor prin păstrarea medicamentelor în anumite condiții: la rece, la loc răcoros etc.

Succesul acțiunii de sterilizare depinde de conținutul în germeni din materialul care urmează a fi tratat. De aceea, una din condițiile de bază pentru obținerea unor preparate sterile este ca materiile prime să aibă un conținut

de germeni pe cât e posibil mai redus sau să fie eventual sterile. Materiile prime de natură biologică trebuie să fie cercetate în prealabil, pentru a se elimina produsele puternic contaminate.

O altă recomandare este ca etapele de lucru să fie efectuate fără întreruperi și pauze, pentru a scurta cât mai mult timpul de lucru. În cursul desfășurării preparării se va evita contaminarea sau recontaminarea produsului.

Tratamentele antimicrobiene se aplică în funcție de exigența cerută de produsele finite și de proprietățile fizico-chimice ale componentelor preparatului.

Metodele de sterilizare pot fi clasificate în:

- termice – cu vapori sub presiune și aer cald;
- chimice – tratamentul cu substanțe chimice și tratamentul cu gaze;
- filtrarea prin materiale poroase;
- sterilizarea cu radiații.

30.6.1. Metodele termice de sterilizare

30.6.1.1. Sterilizarea cu vapori sub presiune

Sterilizarea cu vapori sub presiune se aplică cu vapori saturați cu presiunea de 0,11 MPa (1,1 kgs/cm²) și temperatura de 120°C; 0,20 MPa (2 kgs/cm²) și temperatura de 132°C.

Sterilizarea se face în sterilizatoare cu vapori (autoclave). Pentru a atinge un efect maxim prin sterilizare este necesar de dezlocuit tot aerul din camera de sterilizare și a obiectelor tratate, și de asemenea aranjarea lor riguroasă, ce permite contaminarea liberă a lor cu vaporii.

Sterilizarea cu vapori la temperatura de 120°C se recomandă pentru soluțiile substanțelor medicamentoase. Timpul expoziției depinde de proprietățile fizico-chimice ale preparatului, volumul soluției și utilajul folosit.

Sterilizarea soluțiilor substanțelor medicamentoase injectabile se face în flacoane sau fiole închise etanș și eventual sterilizate.

În industrie sterilizarea fiolelor se face în autoclave de mare capacitate (fig. 226) de tipul AP-7 dotate cu aparate de control care permit asigurarea unei temperaturi cât mai exacte în întreaga incintă de lucru.

Această autoclavă-sterilizatoare are două capace și se montează de obicei în pereții a două încăperi, astfel parcursul fiolelor în fluxul tehnologic este numai prin autoclavă. Într-o parte autoclava se încarcă, iar în altă parte se

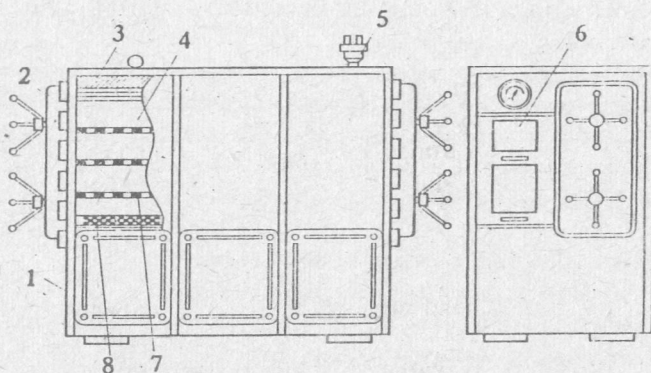


Fig. 226. Autoclavă sterilizatoare tip AP-7: 1 — corp; 2 — capac; 3 — termoizolație; 4 — cameră de sterilizare; 5 — supapă de protecție; 6 — panou de dirijare; 7 — poliță; 8 — alimentarea cu aburi acuzi

descarcă. Vaporii în autoclavă se alimentează din cazangerie. Autoclavele sînt recipiente cu pereți rezistenți care se închid etanș cu capace și sînt prevăzute cu manometru, termometru, ventil de siguranță și un robinet de evacuare. Timpul de încălzire se ia în considerare după ce fiolele, flacoanele sau materialele au atins temperatura cerută. Acestui mod de sterilizare îi sînt supuse majoritatea soluțiilor injectabile apoase condiționate în flacoane sau fiole. Prin această metodă se pot steriliza, de asemenea, dopurile de cauciuc, ustensiile de sticlă, filtrele din materiale poroase.

Metoda prezintă o serie de dezavantaje. Astfel, soluțiile apoase ale unor medicamente nu suportă încălziri peste 100°C. În timpul sterilizării, sticla fiolelor sau flacoanelor poate ceda alcalinitate. Soluțiile injectabile uleioase nu pot fi sterilizate cu ajutorul căldurii umede. La fel, nu se pot steriliza prin autoclavare pulberile închise în fiole.

30.6.1.2. Sterilizarea cu aer cald

Sterilizarea cu aer cald se face cu aer cald uscat în sterilizatoare de aer la temperatura 160, 180 sau 200°C. Eficiența metodei de sterilizare depinde de temperatură, timp, gradul de conductibilitate termică a obiectelor ce se sterilizează și de repartizarea în camera de sterilizare pentru a asigura circulația liberă a aerului cald. Se aplică la sterilizarea ustensiilor și instrumentelor

metalice, din porțelan, sticlă, a fiolelor, vaselor gradate. La acest mod de sterilizare se recurge și în cazul unor substanțe sau produse care sînt afectate de vapori de apă: unele pulberi termostabile (bolus alba, talc, natriu clorid, zinc oxid etc.), uleiurile, grăsimile, hidrocarburile.

Timpul expoziției este indicat în FS XI și se ia în considerație după ce întreg materialul a atins temperatura de sterilizare. Temperatura trebuie să fie aceeași în toată incinta dispozitivului, ceea ce se realizează mai bine în etuve cu aer circulant. Obiectele supuse sterilizării trebuie să fie uscate. Obiectele, ustensiile și produsele trebuie să fie ambalate cu grijă pentru a preveni (împiedica) recontaminarea la scoaterea din etuvă.

Sterilizarea cu aer cald se face în etuve. La etuvele simple circulația aerului nu este asigurată, de aceea nu se poate obține o egalizare a temperaturii în toată etuva, putînd exista diferențe de 20–30°C; în etuvele cu convecție forțată se asigură circulația aerului din interior, iar diferențele de temperatură sînt practic inexacte.

În interiorul etuvei mari este necesar să se efectueze un control în diferite locuri, deoarece termometrele de contact cu care sînt înzestrate etuvele sînt inexacte. În scopul amintit se folosesc benzi indicatoare a căror culoare variază, dacă se atinge temperatura de sterilizare, bioteste de sterilizare ca *B.subtilis*, *B.stearothermophilus* etc.

30.6.2. Metode chimice de sterilizare

Pentru sterilizarea cu gaze cel mai des se aplică etilenoxidul sau amestecul lui cu diferite flegmatizatoare: bromură de metil, carbon dioxid, freoni (hidrocarburi fluorurate) etc. Sterilizarea se face în sterilizatoare de gaz ori microaerostate (aparat portativ) în următoarele regimuri:

– etilenoxidul – doza de sterilizare 1200 mg/dm³, temperatura sterilizării nu mai puțin de 18°C, umiditatea relativă 80%, timpul de expunere pentru sterilizare – 16 ore (aparat portativ);

– amestecul OB (amestec de etilenoxid și bromură de metil, raport în greutate 1 : 2,5):

a) doza de sterilizare 2000 mg/dm³, temperatura sterilizării 55°C, umiditatea relativă 80%, timpul de expunere pentru sterilizare – 4 ore;

b) doza de sterilizare 2000 mg/dm³, temperatura de sterilizare nu mai mică de 18°C, timpul de expunere pentru sterilizare – 16 ore la aceeași umiditate relativă.

Etilenoxidul are punctul de fierbere 10,8°C și poate fi ușor lichefiat. Cu aerul dă amestecuri explozive, dar acest dezavantaj se evită prin utilizarea amestecurilor de etilenoxid cu carbon dioxid sau cu hidrocarburi fluorurate. Este iritant și vezicant. De aceea mănușile de cauciuc sau alte articole similare se aerisesc înainte de utilizare în atmosferă de aer steril timp de 24 de ore.

Acțiunea de sterilizare se datorește capacității de alchilare a grupelor -SH, -OH, -COOH, -NH₂ ale moleculelor celulelor (proteine, enzime, acizi nucleici). Acest tip de reacții apare și în prezența multor substanțe medicamentoase, ceea ce limitează folosirea etilenoxidului.

Aparatele de sterilizare sînt dispozitive cu închidere etanș, rezistente la presiune, cu sisteme de vid și cu valve care reglează introducerea gazului, ce se găsește în butelii sub formă lichefiată. Eficiența operației se testează cu culturi de bacterii incluse în aparatul de sterilizare.

Sterilizarea cu etilenoxid nu deteriorează materialele, este practicabilă la temperaturi reduse și este destul de eficace. Metoda este limitată, datorită reacțiilor de alchilare pe care le poate avea față de medicamente.

Sterilizarea cu etilenoxid se aplică la materialele plastice, cauciuc, mănuși chirurgicale, seringi (dar nu ace de seringă), vată, tifon, truse de perfuzie, anumite substanțe medicamentoase și unele preparate farmaceutice cum sînt o serie de perfuzii condiționate în pungi sau flacoane de material plastic.

30.6.2.1. Sterilizarea cu substanțe chimice

Cu acest scop se folosesc hidrogenul peroxidat și peroxiacizii.

Eficiența sterilizării cu aceste soluții depinde de concentrația substanței cu acțiune activă, durata expoziției și temperatura soluției de sterilizare.

Sterilizînd cu soluția de hidrogen peroxidat de 6%, temperatura soluției de sterilizare trebuie să fie nu mai mică de 18°C, timpul expoziției - 6 ore; la temperatura de 50°C - 3 ore.

Sterilizînd cu soluția 1% de dezoxon-1, temperatura soluției de sterilizare trebuie să fie nu mai mică de 18°C, timpul expoziției - 45 min.

Sterilizarea cu substanțe chimice în soluție se face în vase de sticlă, din mase plastice ori vase emailate, prin cufundarea deplină a articolului în soluție pe timpul expoziției de sterilizare. După aceasta articolul trebuie să fie spălat cu apă sterilă în aseptie.

Metoda este recomandată pentru articole din mase plastice, cauciuc, sticlă și metale rezistente corosiv.

Testul de control al parametrilor sterilizării se face prin metode chimice sau fizice, determinînd concentrația substanței active în soluția inițială și de lucru, și de asemenea temperatura soluției de lucru.

Sterilizarea cu substanțe chimice se mai aplică la anumite produse, cum ar fi unele vaccinuri, prin introducerea substanțelor bactericide sau utilizarea unor soluții antiseptice pentru dezinfectarea suprafeței spațiilor de lucru sau a utilajului.

30.6.3. Sterilizarea prin filtrare

Este o metodă de înlăturare a microorganismelor, care se practică la temperatura obișnuită și care se aplică pe scară destul de largă, de obicei, însoțită de alte metode. Soluțiile substanțelor termolabile se sterilizează prin această metodă. Se utilizează exclusiv pentru soluții apoase. Lichidul se trece printr-un material poros sau cu pori foarte mici (de cca 1 μm), care rețin microorganismele. Reținerea microorganismelor are loc nu numai prin strecurare (cernere), dar și prin fenomene de adeziune, tensiune superficială, capilaritate, absorbție, inerție, sarcini electrice, datorită cărora sînt separate și particule mai mici decît deschiderea porilor. O dată cu îndepărtarea bacteriilor se produce și o clarificare a soluției.

Desigur că filtrarea, spre deosebire de alte metode de sterilizare, îndepărtează microorganismele și nu le omoară. De aceea pentru a-și îndeplini scopul, dimensiunea porilor trebuie să fie destul de mică, ca să se poată opri trecerea microorganismelor prin filtru. Diametrul eficace al porilor este de 0,2 μm, cînd prin fenomenul de cernere sînt oprite atît formele vegetale, cît și sporii.

Sînt utile și filtrele cu diametrul de 1 μm, cînd se presupune că reținerea se face atît mecanic, cît și prin adeziune, sarcini electrostatice sau alte mecanisme.

Cînd porii filtrelor sînt destul de mici pentru a reține microorganismele, traversarea soluției înfrîmpină o rezistență apreciabilă. Pentru a se reduce timpul de filtrare, se lucrează cu ajutorul diferenței de presiune pe cele două suprafețe ale filtrului. Astfel, presiunea poate fi aplicată deasupra lichidului sau prin crearea de vid în vasul de filtrare.

Folosirea presiunii negative poate provoca pătrunderea aerului din exterior, prin eventualele mici deschideri datorită imperfecțiunii etanșeității, ceea ce are ca urmare contaminarea filtrului.

În funcție de caracteristicile soluției de sterilizat, se alege tipul de filtru corespunzător. Dintre elementele care se iau în considerare se pot menționa: dimensiunea porilor, modul de funcționare (la presiune normală sau la vid), viteza de filtrare, rezistența mecanică (la uzură) a filtrului.

Sterilizarea prin filtrare și fisionarea soluțiilor se efectuează aseptice. Eficiența sterilizării prin filtrare se controlează prin semănarea directă a probei filtratului pe un mediu nutritiv.

Principalele tipuri de filtre sînt: de sticlă, de azbest, ceramice și cu membrană.

Filtrele de sticlă. Sînt confecționate din sticlă specială pulverizată și apoi supusă la temperaturi înalte, cînd particulele se sudează între ele și rezultă așa-numita sticlă sinterizată. Discurile sinterizate se aplică pe pîlnii de formă și mărime corespunzătoare. Aceste filtre sînt clasificate în funcție de mărimea porilor (nr.1 – nr.5). Filtrul nr.5 cu dimensiunea porilor 0,7–1,5 μm se folosește pentru filtrarea sterilă. Sînt filtre relativ fragile, au o suprafață mică de filtrare și costă scump. După utilizare se supun unui tratament chimic pentru curățire, bunăoară cu soluția de 10% de kaliu bicromat în acid sulfuric concentrat. Apoi se spală cu apă demineralizată.

Filtrele de azbest sînt confecționate din fibre de azbest comprimate în amestec cu alte materiale fibroase, cum ar fi celuloza. Cele mai cunoscute după hotare sînt filtrele Seitz, categoriile EK și EKS, care au formă de discuri, ce se atașează la pîlnii speciale prevăzute cu garnituri pentru montarea la recipiente.

Aceste filtre asigură o filtrare destul de rapidă, au tendința redusă la înfundare, fiind superioare filtrelor de ceramică sau de sticlă, în special pentru soluții viscoase. Nu pot fi folosite pentru soluții alcoolice sau uleioase.

Din filtrele utilizate la noi se poate menționa filtrul Salnikov (FS). Părțile principale ale filtrului (fig. 227) FS sînt corpul, alcătuit din două capace (2, 4) cu ștuțuri de alimentare și rame (5) (3 sau 7 bucăți) cu site (1) și ștuțuri de evacuare – (3). Pentru filtrare servesc discurile de azbest cu diametrul de 300 mm. Discurile se atașează între rame și capace.

Capacele cu ramele se asamblează cu ajutorul prizonului (7) și piuliței-fluture (9). Soluția filtrantă se alimentează prin ștuț (8), trece prin discurile de azbest, nimerește în spațiul dintre site și se evacuează afară prin ștuțurile ramelor (3). Filtrul Salnikov lucrează sub presiune. Înainte de lucru filtrul etanșat se sterilizează.

Filtrele din ceramică sînt confecționate din porțelan poros sau Kizelgur. Au formă cilindrică, de aceea se numesc și bujii sau lumînări filtrante. Tipurile

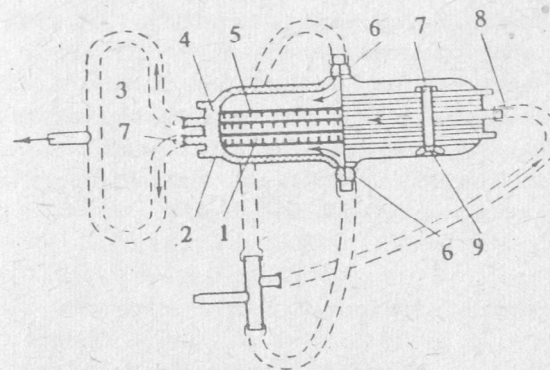


Fig. 227. Filtrul Salnikov. Lămurire în text

clasice sînt filtrele Chamberland și Berkefeld. Filtrarea se poate face de la exterior către interior (f. Chamberland) sau invers (f. Berkefeld), folosind vidul și presiunea. Filtrarea pe partea externă este mai avantajoasă pentru că filtrul se curăță mai ușor.

Industria livrează bujii de porozitate diferită: F_1 (4,5–7 μm), F_2 (2,5–4,5 μm), F_3 (1,9–2,5 μm), F_5 (1,3–1,9 μm), F_7 (0,9–1,3 μm) și F_{11} (0,9 μm). Filtrele F_1 și F_2 servesc pentru filtrarea preliminară, cu ele se obțin soluții transparente, însă nesterile. Filtrul F_3 reține microorganismele observate la microscop și sporii bacteriilor. Filtrele mai fine rețin și sporii. Bujii sînt cu atît mai eficiente, cu cît porii lor sînt mai uniformi. Microfisurile scot imediat bujiile din întrebuințare. Printr-o bujie se poate filtra numai o singură soluție. Regenerarea se face cu vapori la autoclavă sau prin calcinare.

Filtrele cu membrană. Sînt confecționate din diferite tipuri de celuloză sau esteri de celuloză. Se prezintă într-o gamă mare de porozități, cele folosite pentru sterilizare avînd dimensiuni de 0,2–3,0 μm . Sînt subțiri (100 μm) și necesită atenție la manipulare. Pot fi sterilizate prin autoclavare. Filtrele cu membrană se aplică pe suporturi metalice rezistente, de sticlă sinterizată sau de materiale plastice. Pentru a evita colmatarea, se execută o prefiltrare printr-un filtru cu dimensiuni mai mari. Se prezintă sub forme diferite de runde, foi, cartușe etc. Cele mai cunoscute sînt fabricate de Millipore și se prezintă cu 12 dimensiuni ale porilor de la 8 μm pînă la 0,01 μm .

Se produc filtre de membrane tip Vladipor în formă de discuri de diferite diametre din acetat de celuloză tip MFA.

Porii traversează vertical grosimea filtrului, iar pe fiecare cm^2 se găsesc milioane de pori capilari. Porii ocupă 80% din volumul total al filtrului.

Filtrele cu membrană au o răspîndire apreciabilă, deoarece au o capacitate mare de reținere a microorganismelor, nu influențează soluțiile, sînt disponibile într-o mare varietate de forme și porozități.

Sterilizarea prin filtrare are avantaje însemnate, deoarece se lucrează la rece, se produce în același timp o clarificare a soluțiilor și poate fi aplicată pentru volume mari de lichid. Metoda necesită însă asocierea unor manopere de lucru riguros aseptice și un personal bine pregătit.

30.6.4. Metoda sterilizării cu radiații

Radiațiile ultraviolete sînt utilizate din vremuri. În calitate de sursă se folosesc lămpile cu vapori de mercur. Această metodă este destinată îndeosebi distrugerii microorganismelor din spațiile de lucru, unde se efectuează operațiile aseptice.

Altă metodă de sterilizare prezintă iradiația articolelor în ambalajul finit, efectuată cu instalație gama, acceleratori de electroni și alte surse de radiație ionizată în doză de 25 kGr (2,5 Mrad) sau alte doze, în funcție de condițiile concrete (contaminare microbiană a producției pînă la sterilizare, radiorezistența contaminatelor, mărimea coeficientului siguranței sterilizării). Sterilizarea se face conform instrucțiilor aprobate în mod legitim pentru fiecare articol. Metoda sterilizării cu radiații este recomandată pentru articole din mase plastice, articole unidoze în ambalajul lor, materiale pentru pansament, a unor substanțe medicamentoase și alte produse medicale.

30.6.5. Lipsa particulelor insolubile

Soluțiile injectabile trebuie să fie lipsite de particule insolubile. Prin particule insolubile se înțeleg particule de substanță activă nedizolvate, particule străine, componente ale materialului filtrant (fibre de celuloză, de azbest), particule de sticlă de la fiole sau flacoane sau particule de cauciuc desprinse din dopuri. La acestea se pot adăuga contaminanți din aerul înconjurător. În toate cazurile amintite anterior avem de a face cu contaminanți exogeni. În principiu, există și așa-numiții contaminanți endogeni, impurități solide care apar după prepararea în perioada de stocare. În această categorie se

pot menționa particulele insolubile, care se precipită datorită alcalinității sticlei și se cristalizează din soluții saturate.

Soluțiile perfect limpezi sînt obținute numai cu eforturi tehnice deosebite. De aceea, există o anumită toleranță în privința limitei mărimii particulelor străine. După sterilizare fiolele spălate de metilen albastru se șterg cu un ștergar și se îndreaptă la rebutare. Se face rebutarea ambalajului (fiole, flacoane etc.) cu ochiul liber într-o incintă întunecată. Articolele sînt luminate cu un bec de 40–60 W. Fiecare fiolă este privită în raza de lumină pe fond negru și alb. Fiolele de cîteva ori se răstoarnă, apoi lin se întorc privindu-le pe fondul alb și negru la lipsa particulelor insolubile. Metoda este subiectivă, destul de greu de aplicat și nu duce la rezultate sigure.

Cu acest scop poate fi folosită instalația tip KVLC-10 de la linia automată de dozare "Strunck". Linia este înzestrată cu lentile care asigură o mărire de 10 ori. În zona de control preparatele injectabile se alimentează automat. Articolele se rotesc 2 sec., apoi se opresc, iar soluția continuă rotația. Soluțiile injectabile se luminează dedesubt cu un bec de 40 W.

În timpul cînd articolul se află între sticla mată (dedesubt) și fondul negru (dintr-o parte), controlorul rebutează soluția.

Există metode mai perfecționate cum ar fi trecerea flacoanelor de perfuzii prin fața unor celule fotoelectrice care depistează impurități solide.

Fiolele examinate se culeg direct în igheabul mașinii de ambalare și signare.

30.6.6. Controlul sterilității

Pe teste speciale de microorganisme se stabilește prezența sau lipsa acțiunii antimicrobiene a substanțelor medicamentoase sau auxiliare. Cînd se descoperă acțiunea antimicrobiană, se folosesc inactivatori, de exemplu, pentru sulfanilamide – acidul paraaminobenzoic, pentru peniciline și cefalosporine – penicilinaza ș. a. Dacă inactivatorul lipsește, se folosește metoda filtrării prin membrană pentru separarea substanțelor antimicrobiene. Pentru controlul sterilității în cazul sterilizării termice se folosesc 10 fiole, pentru alte metode cantitatea minimă a probelor se determină după formula: $n = 0,4 \sqrt{N}$, unde n – numărul fiolelor pentru control, N – numărul total de fiole în seria cercetată. Numărul probelor trebuie să fie în limitele 3–40 fiole. În funcție de volumul conținutului fiolei se schimbă cantitatea însămințării. De exemplu, la un volum de 1–4 ml pentru însămințare se ia 1 ml, 5–19 ml – 2 ml ș. a. m. d. Solu-

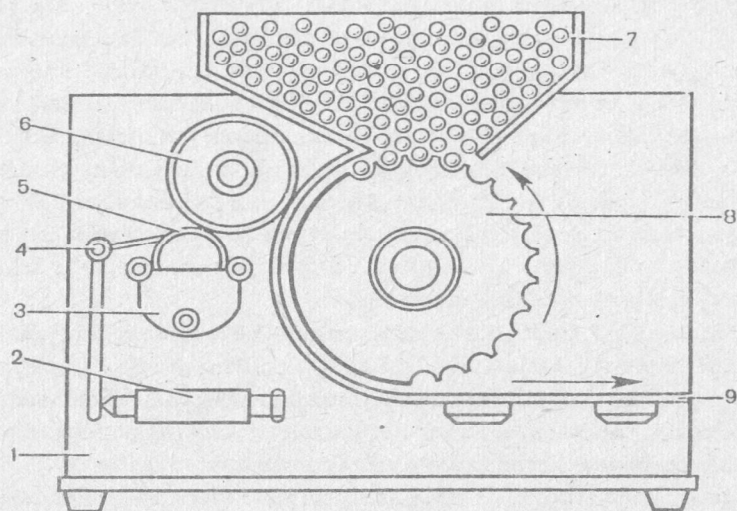


Fig. 228. Signarea fiolelor: 1 — corp; 2 — dispozitiv de reglare; 3 — baie cu vopsea; 4 — racletă; 5 — cilindru ofset; 6 — cilindru ofset; 7 — buncăr; 8 — rotorul alimentării cu fiole; 9 — ghidaje

ția se incubează 14 zile la temperaturile corespunzătoare, făcînd observații zilnic. Cînd se observă dezvoltarea microorganismelor măcar într-o eprubetă, cercetările se repetă pe același număr de fiole. Și numai în lipsa creșterii la însămînțarea repetată seria se consideră sterilă. Metoda filtrării prin membrană se recomandă în cazul cînd substanța medicamentoasă posedă o activitate antimicrobiană evidentă și pentru controlul soluțiilor în volume mari (mai mult de 100 ml).

30.7. SIGNAREA ȘI AMBALAREA FIOLELOR

Denumirea și concentrația produsului se imprimă pe peretele fiolei. În prezent pentru fiolele de 1 ml se folosesc linii automate în care sînt asamblate blocul pentru confecționarea cutiilor de tipul "capac deschis" și cel pentru signarea fiolelor. Blocul signării fiolelor este prezentat în fig. 228.

Fiolele examinate din buncărul (7) nimeresc în cuiburile rotorului de alimentare (8), de unde, trecînd zona de contact cu cilindrul ofset pe care este imprimată denumirea produsului, se signează și mai departe trec pe ghidajul (9), de unde sînt colectate în cutii de carton pentru ambalarea deplină.

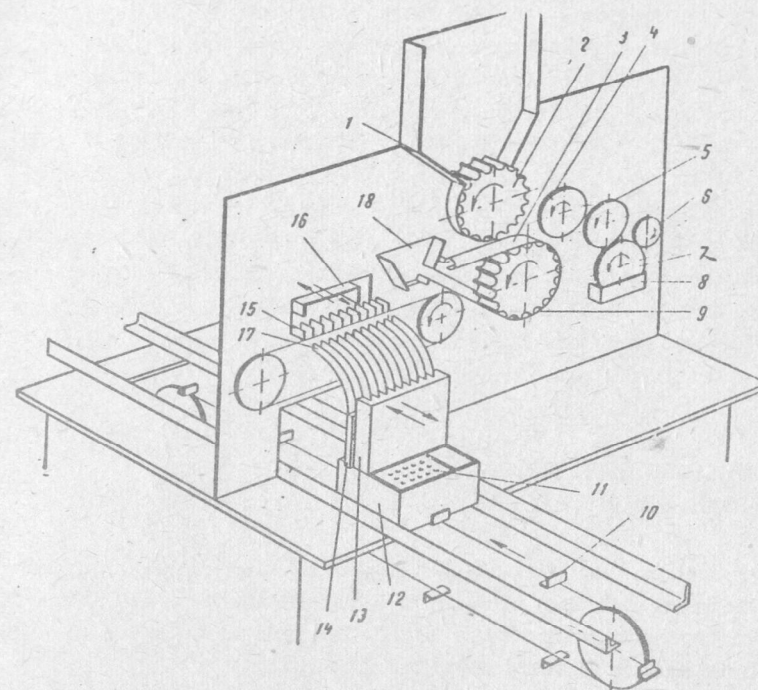


Fig. 229. Automat pentru aranjarea fiolelor în cutii. Lămurire în text

Unele întreprinderi și firme de peste hotare folosesc metoda aplicării unor etichete pe fiole în stadiul final înainte de ambalare, mai ales în cazul sticlei colorată în brun.

Pe cutii se încheie eticheta ce poartă denumirea preparatului, volumul și concentrația soluției, numărul de fiole în cutie, seria preparatului, numerele analizelor chimice și bacteriologice, de asemenea denumirea ministerului (departamentului), firma (asociația) și semnul mărfii.

Există automate originale pentru aranjarea fiolelor de 1-2 ml în cutii de 50-100 fiole. Automatul (fig. 229) este alcătuit din mașinile de signat și aranjat, asamblate între ele cu un buncăr intermediar de alimentare (18) și montate pe o masă cu panou înclinat. Toba 2 primește fiolele din buncăr (1) și le transmite tobei 9. Arcul 3 strînge fiolele la clișeu (4), care imprimă pe fiolă inscripția cu vopsea ce se usucă ușor. Vopseaua se află în baia 8, de unde se ia cu valțul plutitor (7), se curăță cu rola (6) și prin valțul de transmisie (5)

se unge pe clișeu (4). Fiola signată nimereste la buncărul intermediar (18), de aici este transportată spre împingătorul (16), care este mișcat de transportorul ciclic cu cuiburi (15). În momentul opririi transportorului, fiola se împinge în mecanismul de aruncare a ghidajului prismatic (17). În mecanismul de aruncare fiolele sînt fixate cu capilarele spre cutie (12) între o placă imobilă (14) și planca prismatică mobilă (13). Cutia (12) are două grătare (11), instalate unul deasupra altuia, cu găuri, numărul cărora corespunde numărului fiolelor de ambalat. Pe ghidajul transportorului (10) care lucrează ciclic se aduce cutia sub mecanismul de aruncare. În momentul stopării cutiei fiolele intră cu capilarele în orificiile ei. După ce un rînd de orificii este împlinit, cutia se mișcă la următorul rînd, apoi la al doilea, al treilea etc. pînă la umplere, după ce nimereste la următoarea operație.

30.8. REGENERAREA SOLUȚIILOR DIN FIOLELE REBUTATE

Fiolele depistate la diferite stadii ale procesului tehnologic (umplere, sudare, sterilizare, rebutare) se culeg în jgheaburi aparte și se transmit la regenerare. Regenerarea constă în aceea, că din fiole se scoate soluția, care, după controlul analitic și filtrare, se utilizează din nou.

Astfel, în principiu, am privit întregul ciclu tehnologic de preparare a soluțiilor înfiolate – de la începutul preparării soluțiilor injectabile pînă la cutiile cu producția finită în fiole. Schema principală a acestui ciclu este prezentată în fig. 230.

30.9. CONTROLUL CALITĂȚII PREPARATELOR INJECTABILE

Controlul de calitate cuprinde cercetarea materiilor prime, a produsului în fazele intermediare de lucru și controlul calității produsului finit.

Controlul materiilor prime se face după criteriile generale întîlnite și la alte grupe de preparate și are la bază prevederile farmacopecii, ale documentelor tehnice de normare și monografiile temporare. Pentru unele substanțe sau solvenți se urmărește și controlul pirogenității. La produsele care se lucrează aseptice se folosesc materii prime sterile.

În timpul procesului de lucru controlul este o sarcină obligatorie de mare răspundere a oricărui producător. Fiecare fază de lucru presupune respectarea

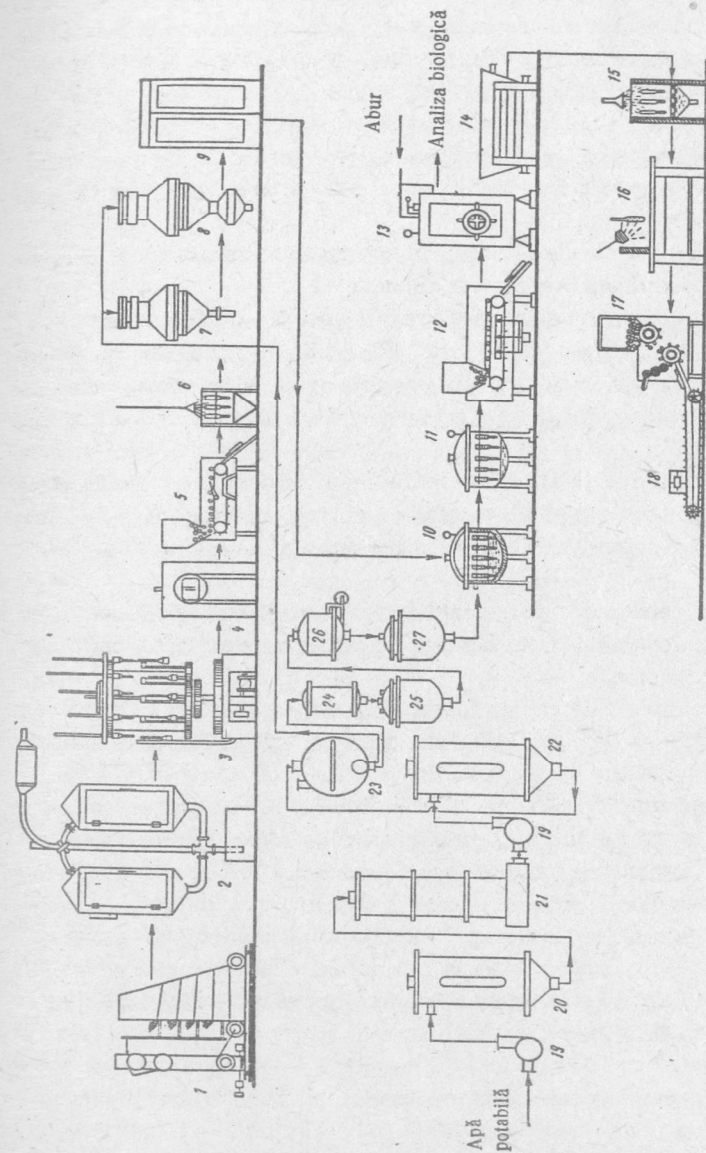


Fig. 230. Schema principală a înfiolării: 1 – calibrarea tuburilor; 2 – camera de spălare și uscare a tuburilor; 3 – semiautomat pentru fabricarea fiolelor; 4 – cuptor pentru recocerea fiolelor; 5 – automat pentru deschiderea fiolelor; 6 – spălarea exterioară a fiolelor; 7 – dispozitiv pentru umplerea fiolelor; 8 – semiautomat pentru spălarea interioară sub vid; 9 – etuvă pentru uscarea fiolelor; 10 – aparat pentru umplerea fiolelor; 11 – aparat pentru suflarea soluției din capilare; 12 – automat pentru sudarea fiolelor; 13 – autoclav sterilizatoare; 14 – baie pentru controlul etanșetății; 15 – spălarea cu duș a fiolelor; 16 – masa de control vizual al particulelor insolubile; 17 – automat pentru signarea fiolelor; 18 – linia de ambalare; 19 – pompa de apă; 20 – coloana de filtrare cu cationit; 21 – degazatorul carbonului dioxid; 22 – coloana de filtrare cu anionit; 23 – montaj pentru apa demineralizată; 24 – reactor pentru prepararea soluțiilor injectabile; 25 – filtru cu presiune; 26 – colector pentru soluția injectabilă purificată

cu strictețe a anumitor reguli pentru ca produsul să nu aibă de suferit. Deși probele la care pot fi supuse produsele finite sînt numeroase, nu în toate cazurile se pot depista defecțiuni ale modului de fabricație. De aceea se pune accentul din ce în ce mai mult pe așa-numitul control integral al produsului, a cărui calitate este garantată de producător.

Controlul produsului finit cuprinde numeroase probe de natură fizico-chimică, biologică, microbiologică sau clinică.

Testele chimice se referă la identificarea și dozarea substanțelor medicamentoase.

Testele biologice se execută pe animale pentru anumite produse, la care nu se poate face o determinare prin metode chimice.

Testele de sterilitate sînt executate după farmacopee, după normele prevăzute de monografia "Controlul sterilității" (FS. ed. XI, vol. 2, p. 187) care folosește anumite norme de cultură pentru a depista eventualele microorganisme.

Determinarea volumului fiolelor este o probă prevăzută de FS XI, vol. 2, p. 141.

Testul de claritate se referă la prezența impurităților insolubile. În afară de aceasta, soluțiile trebuie să fie transparente, în comparație cu apa pentru injecții sau solvenții corespunzători, dacă nu sînt alte cerințe în monografia particulară.

Culoarea se cercetează prin compararea cu etaloane de culoare, în dependență de monografia "Determinarea culorii lichidelor" ori a cerințelor monografiilor particulare.

Testul toxicității se determină după normele prevăzute de "Controlul toxicității" (FS XI, vol. 2, p. 182), conform cerințelor și dozelor-test, indicate în monografia particulară.

Controlul impurităților pirogene. Este o probă specifică care se aplică în mod obligatoriu la toate substanțele medicamentoase administrate parenteral cu volumul unei doze de 10 și peste 10 ml, de asemenea la doze mai mici, cînd este indicația monografiei particulare.

Controlul se face conform monografiei "Controlul impurităților pirogene" (FS XI, vol. 2, p. 183) și conform dozelor-test, indicate în monografiile particulare. Testul de depistare a substanțelor pirogene se practică pe iepuri de experiență, selecționați după anumite criterii.

În farmacopee este prevăzută metoda urmăririi temperaturii animalelor de experiență după administrarea unui medicament injectabil. Testul prevede ca temperatura să nu se ridice mai sus de 0,6°C.

O altă metodă este urmărirea numărului de globule albe după injectare. La iepuri numărul de globule albe este în mod normal 11 000/ml și scade după injectarea unui produs pirogen la 4 000/ml.

În ultimul timp s-a introdus testul *Limulus*, un test mai rapid. Se folosește un extract dintr-un crab marin *Limulus polyphemus*, care în prezența substanțelor hipertermizante se gelificiază. Testul nu este sigur, deoarece nu reacționează la toate categoriile de impurități pirogene.

30.10. ANALIZA PARTICULELOR

Analiza particulelor străine se face în condițiile prevăzute de controlul vizual al fiolelor. Încercarea de a realiza un control sistematic standardizat este greu de realizat. Analiza microscopică permite cunoașterea numărului, mărării și naturii particulelor insolubile, deși este o metodă greu de aplicat, poate fi utilă pentru supracontrol sau pentru a trage concluzii asupra sursei de impurificare.

Testele "Determinarea masei medii pentru substanțele medicamentoase solide", "Determinarea dozării uniforme", cît și "Analiza suspensiilor parenterale" se fac conform monografiilor particulare "Forme medicamentoase injectabile" (FS XI, vol. 2, p. 142-143).

30.11. NOMENCLATURA CONTEMPORANĂ A SOLUȚIILOR INJECTABILE ȘI PARTICULARITĂȚILE TEHNOLOGIEI LOR

Majoritatea soluțiilor înfiolate sînt destinate pentru injecții. Din cele administrate extern pot fi menționate soluția de iod alcoolică 5% în fiole de 1 ml, soluția de amoniac 10% cîte 1 ml și soluția de gramicidină C alcoolică 2% în fiole cîte 5 ml. Soluțiile de iod și amoniac se prepară în condiții obișnuite, cele de gramicidină - aseptice.

Aproape toate soluțiile injectabile reprezintă soluții apoase ale substanțelor medicamentoase. De aceea, de regulă, se înfiolează în fiole de marca SN-1 și SN-2.

Dacă la baza clasificării soluțiilor apoase injectabile va fi pus caracterul principal al calității - stabilitatea, atunci toate soluțiile pot fi împărțite în două grupe: 1) soluții de substanțe medicamentoase, care la înfiolare și stocare

nu cer o stabilizare specială; 2) soluții de substanțe medicamentoase care la înfiolare și stocare cer stabilizare și alte forme de protecție.

30.11.1. Soluții apoase, înfiolate fără stabilizare

Vom reveni numai la unele preparate din această grupă, deoarece ele sînt descrise pe larg în farmacopeea în vigoare și alte documente tehnice de normare.

Soluțiile de bemegridă și cianocobalamină se prepară pe soluție izotonică 0,9% natriu clorid cu scopul de a le izotoniza, soluția de natriu arsenat – prin adaos de acid arsenic în raportul: 6,8 g natriu arsenat și 1,6 g acid arsenic (în recalcul de 100% la 1 l soluție).

Sînt particularități și la prepararea soluției de calciu gluconat. Soluția acestuia înainte de înfiolare se fierbe timp de 3 ore cu refrigerent ascendent. Prin fierberea îndelungată preparatul se purifică de impurități ale calciului oxalat, care de altfel va cădea în precipitat după sterilizare.

La stocare soluția de bemegridă (mai ales la temperaturi joase) elimină în precipitat cristale de bemegridă. La încălzire pînă la 50°C cristalele se dizolvă.

Pentru a prepara soluții stabile de eufilină (2,4%) se folosește preparat special pentru injecții cu un conținut de etilendiamină de 18–22 în loc de 14–18%, iar apa pentru injecții se fierbe adăugător pentru a fi lipsită de carbon dioxid. Aceste particularități sînt necesare pentru a evita hidroliza eufilinei.

La majoritatea preparatelor din această grupă soluțiile se sterilizează cu vapori fluenți la 100°C timp de 30 min. Regimul sterilizării altor preparate este următorul.

Soluția de bemegridă – sterilizarea cu vapori sub presiune la 105–110°C timp de 30 min.

Soluția de calciu clorid – sterilizarea cu vapori sub presiune la 120°C timp de 15–20 min. (sau cu vapori fluenți – 30 min.) Soluția de calciu gluconat – sterilizarea în autoclavă, la 110°C timp de o oră.

Soluția de tiamină clorid poate fi sterilizată cu vapori sub presiune la 120°C, micșorînd astfel expoziția pînă la 15 min.

Soluția de glucoză cu albastru de metilen se sterilizează cu vapori fluenți la 100°C o oră. Procesele de oxidare nu au loc în așa soluție, deoarece rolul antioxidantului îi revine albastrului de metilen, care posedă proprietăți de oxido-reducere.

Soluțiile de hexametilentetramină la temperatura obișnuită sînt relativ stabile. La ridicarea temperaturii are loc hidroliza hexametilentetraminei, de

aceea soluțiile ei se prepară în asepsie, fără sterilizare. Preparatul folosit pentru injecții trebuie să fie de calitate mai superioară decît cel farmaceutic (lipsit de amine, săruri de amoniu și paraformă).

30.11.2. Soluții apoase care necesită diferite forme de protecție

Soluțiile substanțelor puțin stabile sînt înfiolate în curent de gaze inerte: azot, carbon dioxid, argon. Cînd înfiolarea se face cu seringă, fiolele înainte de umplere sînt suflate cu ajutorul seringii cu gaz inert.

Metoda înfiolării sub vid în mediu de gaz inert (bunăoară, CO₂) se utilizează după schema (fig. 231) propusă de F.A.Konev și I.N.Kurcenko.

Preparatul cîntărit se dizolvă în apă pentru injecții prin amestecarea pneumatică a carbonului dioxid, trecut prin soluție în vasul (1). După aducerea la nominal, soluția prin pompa (2) automat se trece în vas (4) prin filtrul HNIHFI (3). În vas (4) pe tot parcursul înfiolării se suflă carbon dioxid cu viteza de 1–1,5 l/min. Din vas (4) soluția se trece nemijlocit în aparatul cu vid (5) pentru umplerea fiolelor. Casetele cu capilarele fiolelor îndreptate în jos se introduc în

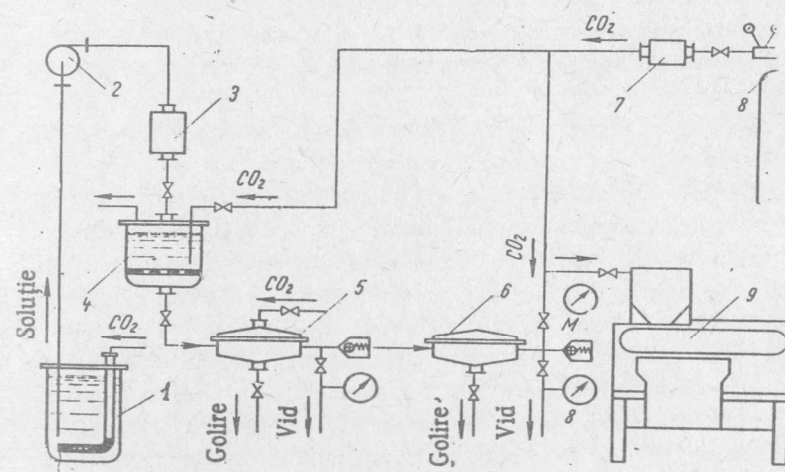


Fig. 231. Schema principală de înfiolare a soluțiilor injectabile în mediu de carbon dioxid. Lămurire în text

aparatură cu vid pentru umplere, în care se creează un vid de 53329–66661 N/m². După umplerea aparatului cu cantitatea necesară de soluție cu ajutorul carbonului dioxid se stinge vidul și fiolele se umplu cu soluție. Apoi caseta cu fiole cu capilarele în sus se introduce în aparatul (6), unde sub presiunea carbonului dioxid de 1 atmosferă tehnică se împinge din capilare soluția. Capilarele fiolelor se spală cu un duș de apă, apoi din nou se creează vid (presiune reziduală 666–1333 N/m²), care se stinge cu CO₂. Când vidul în linie este de cca 21331,5 N/m², trebuie de 5–6 ori de creat și de stins vidul cu carbon dioxid. În aparatul (6) se creează un surplus de presiune de CO₂ în valoare de 2 atmosfere tehnice, și fiolele cu soluția se mențin 2 min. La expirarea timpului presiunea se stinge, aparatul (6) se deschide și fiolele se trec la semiautomatul (9) pentru sudare. Timpul sudării nu trebuie să depășească 2 min. după extragerea fiolelor din aparatul (6). Astfel conținutul carbonului dioxid deasupra soluției nu trebuie să fie mai jos de 90%. Conținutul carbonului dioxid în fiole este mai stabil, dacă în timpul sudării în buncărul nașinii de sudare se creează un curent de gaz inert. F.A.Konev și I.N.Kurcenko au demonstrat siguranța protecției gazoase pe exemplul soluțiilor oficinale de papaverină hidroclicidă, tiamină cloridă și glucoză (40%) cu acid ascorbic (1%). Înainte de aceasta a fost stabilit că acidul ascorbic, acizii tartric și clorhidric, natriul clorid, rongalita, natriul metabisulfid, EDTA de calciu și natriu, tioureea, trilonul B nu stabilizează suficient preparatele prin înfiolarea lor după tehnologia clasică obișnuită. Eficace s-a dovedit a fi carbonul dioxid ca stabilizator, care asigură stabilitatea soluțiilor preparatelor sus-menționate timp de 2 ani.

Protecția cu aburi. Pe baza cercetărilor efectuate, F.A.Konev a elaborat o schemă principală de înfiolare în flux tehnologic continuu (fig. 232).

Fiolele după tăierea capilarelor (1) se cufundă deplin cu capilarele în sus în vasul (2) cu apă, înzestrat cu emițători ultrasonori. Sub acțiunea ultrasonoră fiolele se umplu imediat cu apă și tot aici se sonorizează adăugător. După aceasta fiolele se întorc în poziția cu capilarul în jos și se îndreaptă în cameră, unde mai întâi se spală exterior cu dușul (3), apoi prin condensarea vaporilor – suprafața interioară. În timpul ieșirii apei din fiole ultimele sînt supuse vibrațiilor (4). După spălare fiolele se îndreaptă în cameră pentru umplerea dozată cu soluție prin condensarea vaporilor (5) și sudare (6). Apa folosită la spălare se filtrează continuu (7) și se reîntoarce în lucru. Înainte de sudare fiolele se răcesc nițel, pentru ca soluția să fie înlăturată din capilare. După aceasta vârful lor se cufundă în vasul cu masa plastică (6) și imediat fiola se întoarce în pozi-

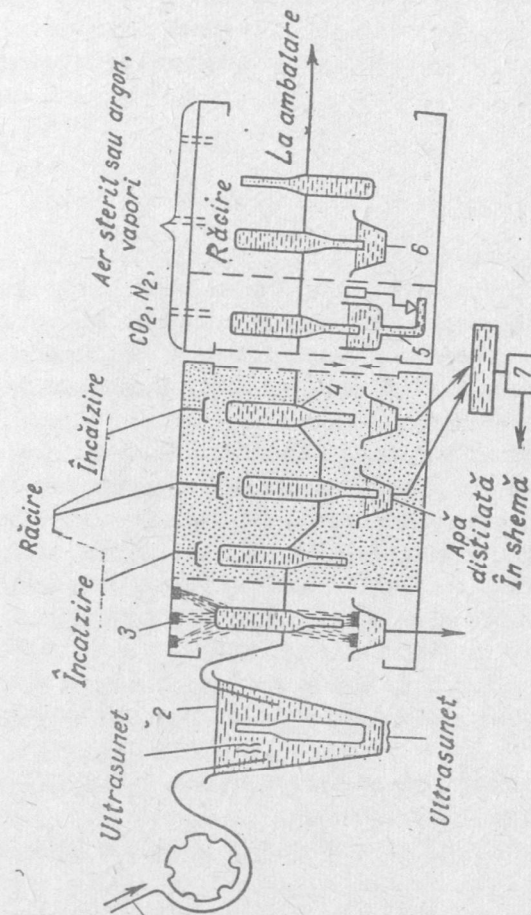


Fig. 232. Schema principală de înfiolare a soluțiilor injectabile pe baza metodei de condensare a vaporilor

ția cu capilarul în sus. Picăturile masei plastice, menținute pe vârful capilarului, se răcesc și se întăresc – fiolele se închid ermetic. Sudarea fiolelor poate fi efectuată prin metoda obișnuită și în atmosferă de gaz inert sau vapori.

Avantajul acestei metode constă în crearea unui ciclu tehnologic unic pentru cele mai responsabile stadii de înfiolare (spălare, umplere, sudarea fiolelor) pe baza metodei condensării vaporilor, utilizând și alte principii eficiente – ultrasunetul, vibrarea. De menționat că procesele tehnologice pot fi efectuate practic în condiții sterile. Pe baza tehnologiei propuse sînt construite aparate, mecanisme și linii.

30.11.3. Soluții cu stabilizatori

Stabilizator – acidul clorhidric. Soluțiile sărurilor alcaloizilor și ale unor baze organice, după cum s-a mai menționat, necesită stabilizarea cu acid clorhidric. Fiind formate din baze slabe și acizi puternici, sărurile alcaloizilor în soluțiile apoase, de obicei, provoacă o reacție slab acidă, care este condiționată de hidroliza sărurilor alcaloizilor.

Pe măsura spălării sărurilor dizolvate din sticla silicată și hidroliza lor concentrația ionilor de hidrogen în soluție începe să se micșoreze; totodată are loc acumularea ionilor de hidroxil, ca rezultat pH-ul soluției crește. Procesul dat este activat prin sterilizarea posterioară și la stocare. Dacă procesul nu va fi oprit, atunci bazele de alcaloizi acumulate în soluție încep să cadă în precipitat. Totodată mediul bazic va duce la distrugerea alcaloizilor baze, care decurge diferit. De aceea la soluțiile sărurilor alcaloizilor trebuie de adăugat la vreme acid liber; atunci surplusul de ioni de hidrogen va micșora disocierea apei, va neutraliza hidroliza sărurilor și astfel va îndrepta echivalentul reacției în stînga.

Prin adaosul acidului clorhidric se prepară soluțiile următoarelor săruri de alcaloizi și ale unor baze organice (tab. 23).

Toate soluțiile enumerate se sterilizează cu vapori fluenți la 100°C timp de 30 min.

În mod original se prepară soluția de tetacină de calciu, utilizată în calitate de detoxicant.

Sarea dinatriu a EDTA se ia în recalcul după substanță uscată. Ionul de calciu se introduce sub formă de calciu carbonat (34 g la 1 l). Acidularea se face cu 8 ml de acid clorhidric diluat.

Tabelul 23

Soluția de acid clorhidric

Preparatul	Concentrația, %	Volumul, ml	pH-ul soluției	Cantitatea acidului de 0,1M, ml/l
Atropini sulfas (A)	0,1	1	3,0–4,5	10
Cytitonum	0,15	1	7,0–7,5	55
Novocainum	0,25; 0,5;	1; 2	3,8–4,5	q.s. pînă la pH
	1,0; 2,0	5; 10	– " –	3,8–4,5
Omnoponum (A)	1	1	2,5–3,5	9,7–9,8
Strychnini nitras (A)	0,1	1	3,0–3,7	10
Tetacinum calcii	10	10; 20	5,0–7,0	8 ml HCl
Scopolamini hidrobromidum (A)	0,5	1	2,8–3,0	20

30.11.3.1. Stabilizarea cu acid clorhidric și natriu clorid

Se folosește pentru soluția de glucoză de 5%, 10%, 25% și 40% pentru injecții (cite 10, 20, 25 sau 50 ml).

Soluțiile de glucoză sînt comparativ instabile la stocare îndelungată. Factorul primordial care determină stabilitatea glucozei în soluție este pH-ul mediului. La pH de 1,0–3,0 se formează o aldehydă heterociclică – oximeilfurfurrolul, care condiționează colorarea soluției în galben. Între pH-ul 3,0–5,0 toate reacțiile de descompunere a glucozei sînt mai lente. O dată cu creșterea pH-ului (peste 5,0) mecanismul descompunerii se complică și mai mult (ruperea lanțului glucozei și formarea acizilor organici). În afară de aceasta, procesul descompunerii glucozei în soluție se accelerează de urmele metalelor grele (Fe, Cu). Cu scopul măririi stabilității glucozei soluțiile ei preliminar sînt prelucrate cu cărbune activat (pentru o purificare de metalele grele și de produsele descompunerii colorate a glucozei) și se acidulează cu acid clorhidric pînă la pH 3,0–4,0.

Tehnologia preparării soluției este următoarea. În apa pentru injecții se dizolvă glucoza anhidră și natriu clorid (la 1 l soluție 0,26 g natriu clorid și 0,1 N soluție de acid clorhidric pînă la pH 3,0–4,0). Se încălzește soluția pînă la fierbere și se fierbe 15 min., apoi se răcește pînă la 60°C, se prelucrează cu cărbune activat timp de 30 min. amestecînd-o și se filtrează cărbunele cu filtrul Nutsche. Filtratul se acidulează cu acid clorhidric pînă la pH 3,0–4,0, din nou se filtrează prin filtrul HNIHFI și se dozează în fiole de sticlă neutră. Sterilizarea – cu vapori sub presiune la 119–121°C timp de 5–7 min.

30.11.3.2. Stabilizatorii natriului hidroxid și natriul hidrocarbonat

Acești stabilizatori sînt folosiți la înfiolarea soluțiilor sărurilor acizilor slabi și bazelor puternice. Prin adăugarea bazelor se neutralizează reacția de hidroliză a acestor săruri în soluții apoase.

Soluția de acid nicotinic 1% pentru injecții (1 ml). Mediul acid al soluției se neutralizează prin adăugarea a 7 g de natriu hidrocarbonat la 1 l de soluție; pH 5,0–7,0.

Soluția de cafeină natriu benzoat de 10 sau 20% pentru injecții (1 ml). Se stabilizează cu 4 ml de natriu hidroxid 0,1 N la 1 l soluție; pH 6,8–8,5. Lista B.

Soluția de natriu tiosulfat 30% pentru injecții (5, 10 și 50 ml). Se stabilizează cu 20 g natriu hidrocarbonat la 1 l soluție; pH 7,8–8,4.

30.11.3.3. Stabilizatori antioxidanți

Reacția de oxidare (autooxidare) în soluțiile injectabile are loc sub acțiunea oxigenului din atmosferă. Ca rezultat în soluții pot apărea așa fenomene ca schimbarea culorii, căderea precipitatelor substanțelor nou-formate etc. Autooxidarea este caracteristică substanțelor care conțin atomi de hidrogen mobili, care sub acțiunea factorilor energic sensibili (lumină, căldură etc.) se desprind de la molecula substanței, formînd așa-numiții radicali liberi.

Dinamica reacțiilor de autooxidare depinde de un șir de factori: pH-ul mediului, cantitatea oxigenului, acțiunea agenților de sensibilitate, prezența impurităților ce acționează catalic. Alegerea unui pH optim, asigurarea protecției de lumină, micșorarea cantității de oxigen dizolvat în faza lichidă – iată metodele de protejare a substanțelor medicamentoase de autooxidare. După cum s-a menționat mai sus, micșorarea cantității oxigenului dizolvat în mediul lichid se atinge de asemenea prin înfiolarea în mediu de gaze inerte și vapori.

Se practică pe larg de asemenea folosirea așa-numiților antioxidanți: 1) reducători – substanțe cu un potențial negativ de oxidoreducere; 2) catalizatori negativi.

Dintre agenții de reducere fac parte: compuși anorganici ai sulfului (sulfiți și pirosulfiți), compuși organici ai sulfului – substanțe ce conțin grupa hidrosulfidă SH (acidul L-tiolactic, acidul tioglicolic, tiourea etc.), alcooli și enoli (clorbutanolul, acidul ascorbic), fenoli (hidrochinona, pirogalolul) și alte substanțe. Efectul antioxidanților se bazează pe aceea, că ei posedă atomi de

hidrogen mai mobili decît substanțele care trebuie să fie protejate de oxidare. Energia necesară pentru formarea radicalilor liberi din antioxidanți este cu mult mai mică decît energia cheltuită la acest proces al substanțelor autooxidabile, iar radicalii liberi formați din antioxidant, adsorbînd oxigenul, formează compuși mai stabili. Energia eliberată în timpul descompunerii acestor forme peroxide stabile este cu mult mai mică decît cea eliberată de peroxizii obținuți din substanța autooxidabilă. Astfel, această energie este insuficientă pentru a iniția reacții noi; reacțiile lanț, care de obicei au loc la descompunerea peroxizilor, obținuți din substanțe autooxidabile, nu vor avea loc.

Catalizatorii negativi prezintă substanțe, ce formează compuși complecși cu ionii metalelor grele, care sînt catalizatori ai proceselor de oxidare. Dintre ei fac parte EDTA și sărurile lui, 8-hidroxiolinolol etc.

Mai jos vom lămuri particularitățile unor soluții ale substanțelor medicamentoase din grupa dată.

Soluția de adrenalină hidrotartrată 0,18% pentru injecții (1 ml) și soluția de noradrenalină hidrotartrată 0,2% pentru injecții (1 ml). Avînd în vedere instabilitatea soluțiilor apoase ale ambelor preparate, FS X propune pentru stabilizare de adăugat natriu metabisulfid (0,1%) și natriu clorid (0,8%). Pentru prepararea soluțiilor stabile se folosește apă pentru injecții proaspăt fiartă, din care este înlăturat oxigenul și alte gaze. Prepararea soluțiilor trebuie efectuată în reactoare, care nu elimină în mediul lichid urme de fier sau alte metale grele. Filtrele de hîrtie preliminar se spală cu apă fiartă acidulată, apoi cu apă curată pentru injecții. Soluțiile apoase ale acestor preparate sînt sensibile la lumină, de aceea ele se dozează în fiole de sticlă neutră brună; pH 3,0–4,5. Lista B.

Soluția de etazol – natriu 10% sau 20% pentru injecții (5 și 10 ml); pH 7,0–8,5. În calitate de stabilizator FS X recomandă de adăugat la soluție rongalită (0,5%), care asigură inoxidarea soluției. Se sterilizează cu vapori fluizi la 100°C timp de 30 min. Rongalita prezintă o substanță cu proprietăți de reducere puternic active.

Soluția de novocainamidă 10% pentru injecții (5 și 10 ml); pH 3,8–5,0. Lista B. Pentru stabilizare se adaugă antioxidant – natriu metabisulfid (0,5%). Sterilizarea cu vapori acuzi la 100°C timp de 30 min.

Soluția de vicasol 1% pentru injecții (1 ml); pH 2,5–3,5. Soluția se prepară cu antioxidanți – natriu metabisulfid (0,1%) și natriu bisulfid (0,2%). În afară de aceasta, în FS X se recomandă de adăugat 1,84 ml soluție de acid clorhidric 0,1 N la 1 l. Se sterilizează cu vapori fluenți la 100°C timp de 15 min.

Un exemplu de soluție injectabilă folosită cu scop diagnostic este soluția de bilignost 50% (20 ml); pH 7,0–8,0. Pentru prepararea soluției de bilignost de concentrația 50% se iau (la 1 l soluție) 373 g bilignost și 123 metilglucamină. Stabilizarea cu soluția de tetacin de calciu (2 ml la 1 l) și 1 g de natriu hidrogenfosfat. Sterilizarea: cu vapori acuzi la 100°C timp de 30 min. La stocare este posibilă căderea în precipitat a cristalelor. În așa cazuri fiolele trebuie încălzite pe baia de apă. Dacă cristalele vor dispărea și soluția va deveni străvezie, iar la răcire pînă la 36–38°C cristalele nu vor apărea din nou, soluția este aptă pentru administrare.

Soluțiile unor substanțe nu se sterilizează. În astfel de cazuri se limitează numai la adăugarea antioxidantilor. Din grupa aceasta fac parte soluțiile preparatelor care sînt derivați ai fenotiazinei:

Soluția de aminazină 2,5% pentru injecții (1, 2, 5 și 10 ml); pH 3,5–5,0. Lista B.

Soluția de diprazină 2,5% pentru injecții (2 ml); pH 3,9–4,9. Lista B.

Soluția de imizină 1,25% pentru injecții (2 ml); pH 3,7–4,5. Lista B.

În soluțiile apoase ale acestor substanțe cu scopul stabilizării se adaugă antioxidanți după prescripția: acid ascorbic 2 g, natriu sulfat anhidru – 1 g, natriu metabisulfat – 1 g și natriu clorid – 6 g la 1 litru soluție. Soluțiile de aminazină, diprazină, imizină posedă proprietăți bactericide, de aceea nu e nevoie de sterilizare. Se prepară pe apă proaspăt fiartă pentru injecții în asepsie.

Stabilizarea soluțiilor de aminazină și diprazină se poate efectua cu rongalită și natriu citrat. Rongalita (0,5%) asigură inoxidabilitatea soluției, iar natriul citrat (0,5%) – mărimea constantă a pH-ului 6,0–6,2. Soluțiile sînt valabile 5 ani.

Aminazina, diprazina și imizina au acțiune iritantă și pot provoca dermatite și irita mucoasele. Cu substanțele date se poate lucra numai sub nișa de ventilare și în mănuși de cauciuc. La sfîrșitul lucrului mîinile se spală cu apă rece (acidulată) fără săpun.

30.11.3.4. Soluții cu conservanți

Din grupa aceasta fac parte soluțiile glicozidelor cardiotonice care pot hidroliza și autooxida. Așa procese, în mare măsură, se accelerează o dată cu creșterea temperaturii. De aceea pentru soluțiile glicozidelor cardiotonice uneori puțin se schimbă regimul sterilizării și se folosesc conservanți.

Soluția de celanidă 0,02% pentru injecții (1 ml). Un litru de soluție conține 148 ml etanol 95% și 150 g glicerol. Sterilizarea cu vapori fluenți la 100°C timp de 30 min.; pH 5,5–6,5. Lista A.

Soluția de strofantină 0,05% pentru injecții (1 ml). Conservarea cu 0,1% nipagină și etanol 95% (20 ml la 1 l soluție). Soluțiile, fiind mai puțin stabile, se tindalizează la 70°C cîte o oră de cîteva ori la un interval de 24 ore; pH 5,0–6,5. Lista A.

Soluția de corgliconă 0,06% pentru injecții (1 ml). Conservarea cu 0,4% clorbutanolhidrat, după ce se sterilizează la 70–80°C cîte o oră de două ori la un interval de 24 ore. Lista B.

30.11.3.5. Soluții de substanțe ce au nevoie de protecție combinată

Soluțiile unui șir de substanțe nu pot fi stabile îndeajuns, atunci cînd la prepararea lor se folosește numai o metodă de protecție. În așa cazuri se trece la forme combinate. Combinarea factorilor de stabilizare poate fi diferită.

Soluția de natriu sulfat 30% pentru injecții (5 ml). Stabilizarea cu soluție de natriu hidroxid 1 N pînă la pH 7,5–8,5 și natriu metabisulfat (3 g la 1 l soluție). Sterilizarea cu vapori fluenți – 30 min.

Soluția de adrenalină hidroclohidă 0,1% pentru injecții (1 ml); pH 3,0–3,5. Lista B. În calitate de solvent se folosește soluția de acid clorhidric 0,01 N. Soluția este izotonizată cu 0,8% natriu clorid. Ca antioxidant se ia 0,1% natriu metabisulfat. Conservarea – cu 0,5% clorbutanolhidrat. Infiolarea se face în asepsie. Fiolele de culoare brună.

Soluția de morfină hidroclohidă 1% pentru injecții (1 ml); pH 3,0–3,5. Lista A.

Trebuie de menționat unele particularități la prepararea soluției de morfină. Proprietățile principale ale morfinei, după cum se știe, depind de prezența în moleculă a azotului terțiar. În molecula morfinei există grupa liberă fenolică, care condiționează oxidarea ușoară a preparatului de către oxigenul aerului. Astfel se formează un compus toxic oxidimorfina. Cu scopul de a preîntîmpina oxidarea morfinei soluțiile ei se înfiolează în mediu de gaz inert (CO₂). Oxidarea morfinei, în mare măsură, depinde de pH-ul mediului. În soluțiile acide procesul oxidării încetinește, de aceea pentru stabilizare farmacopeea recomandă de adăugat soluția de 0,1 N de acid clorhidric (10 ml la 1 l de soluție). Soluția se filtrează, se toarnă în fiole de sticlă neutră în curent

de carbon dioxid și se sterilizează, cum a fost arătat mai sus, cu vapori fluenți la 100°C 30 min.

Soluția de izoniazidă 10% pentru injecții (5 ml) cu scopul măririi stabilității trebuie înfiolată în mediu de carbon dioxid cu adaos de metionină (0,1%).

Soluția de acid ascorbic 5% pentru injecții (1, 2, și 5 ml). Datorită prezenței în molecula acidului ascorbic a grupei enole, el are proprietăți puternice de reducere și de aceea în soluții sub acțiunea oxigenului se oxidează ușor, transformându-se în acid dihidroascorbic. În soluții acide la un pH 1,0-4,0 acidul ascorbic se descompune cu formarea aldehidei furfurool, care condiționează culoarea gălbuie a soluțiilor descompuse. De aceea soluțiile acidului ascorbic se prepară în prezența natriului hidrocarbonat, care se adaugă pînă la pH 6,0-7,0 (se formează sarea acidului ascorbic - natriu ascorbinat). În calitate de antioxidanți se folosesc natriulsulfid (1%) și înfiolarea în curent de carbon dioxid. Sterilizarea - cu vapori fluenți la 100°C 15 min.

30.11.4. Soluții injectabile ale substanțelor radioactive

Soluțiile injectabile ale substanțelor radioactive cu ioni marcați prezintă preparate farmaceutice radioactive, organice sau neorganice, în componența cărora în calitate de "semn" sînt incluși nuclizi radioactivi. Asemenea soluții se numesc preparate radioactive farmaceutice (PRF).

Denumirea PRF este alcătuită din denumirea substanței, pe baza căreia este creat preparatul, și a radionuclidului, cu care este marcată această substanță. Bunăoară, proteinele marcate cu tehnétiu (99 talbumin), albumina, marcată cu iod (1251 - albumin).

PRF pot fi atât diagnostice, cît și curative.

Cu scop diagnostic indicatorii radioactivi pentru prima dată au fost folosiți în 1927 (Blumgart și Veiss), iar din anii 1940 radionuclizii au început să fie folosiți sistematic în medicină.

PRF diagnostice trebuie să aibă o limită optimă de energie γ -iradiere, egală cu 100-200 keV (kiloelectron-volt). La unități mai mici de energie se mărește absorbția ei de către țesuturi. O dată cu mărirea energiei se micșorează eficacitatea înregistrării iradierii.

PRF curative conțin un nuclid, care posedă β -iradiere, și care dă posibilitate de a concentra acțiunea lui în zona patologică la destrucția minimă a țesuturilor.

Folosirea PRF diagnostice se bazează pe principiul indicării compușilor chimici radioactivi. Incorporînd în componența compușilor chimici radionu-

clizii, ultimii nu schimbă componența lor, însă permit a urmări mișcarea PRF în organism prin înregistrarea externă a radiației. Radionuclizii permit a studia direct procesele fiziologice și biochimice, fără a încălca decurgerea lor naturală.

Actualmente se folosesc mai mult de 50 PRF cu scop diagnostic, majoritatea cărora sînt administrate subcutanat și intramuscular. Cercetările în acest domeniu continuă.

Folosirea PRF terapeutice se bazează pe distrugerea țesuturilor patologice prin iradierea lor. Principalul în cazul dat este problema concentrării PRF în zona patologică, ce se atinge ori prin absorbția lui selectivă. ori, de exemplu, prin administrarea lui direct în locul patologic. Se folosesc pe larg circa 5 preparate radioactive terapeutice, care se administrează sub formă de injecție în țesuturi, vasele limfatice și intravenos. Acestea sînt coliatul (și alte soluții coloidale) marcat cu itrii 90, (^{90}It -coliat), soluția coloidală marcată cu aur (^{190}Au -soluție coloidală), soluția de natriu iodid marcată cu iod (^{131}J -soluție de natriu iodid) ș. a.

Utilizarea PRF este admisă numai în secții speciale radiodiagnostice prin asigurarea regulilor de securitate radioactivă atât în privința personalului medical, cît și a mediului ambiant.

PRF destinate pentru administrarea parenterală sînt supuse unui control strict. Ele trebuie să fie sterile și să aibă nivelul corespunzător de puritate chimică, radiochimică și radionuclidă.

În practica farmaceutică se folosesc următoarele metode de sterilizare.

Sterilizarea cu vapori este folosită pentru soluțiile apoase etanșate în recipiente în care soluția va fi mai departe transportată și stocată. Pentru sterilizare sînt de ajuns 30 min. la 115°C sau 15 min. la 121°C. Substanțele termolabile, cum sînt, de exemplu, proteinele, nu se pot steriliza în autoclave.

Sterilizarea cu căldură uscată se efectuează la 160°C timp de o oră. Metoda numai în unele cazuri este folosită la PRF, însă este bună pentru sterilizarea vaselor de sticlă.

Sterilizarea prin filtrare. Se folosesc filtre din celuloză sau policarbonat cu dimensiunile porilor 120-450 nm. Pentru PRF mai preferată este filtrarea sub vid în condiții aseptice.

Sterilizarea radioactivă cere iradierea în doze 2,5-3 megarad (25-30 kGr), are întrebuițare limitată în radiofarmaceutică. Metoda este bună pentru sterilizarea seringilor plastice unidoze și a altor materiale analogice, folosite pentru obținerea PRF.

Pirogenele nu pot fi separate sau descompuse complet nici printr-o metodă de sterilizare, de aceea apirogenitatea este asigurată prin folosirea reagenților

apirogeni, solvenților și a vaselor și respectarea cerințelor corespunzătoare la producerea preparatelor injectabile.

Puritatea chimică înseamnă, ce parte din substanța de bază există în preparatul forme chimice cerute.

Puritatea radiochimică este partea radionuclidului, aflat în formă necesară chimică, de exemplu, în ^{131}I -ghipuran. Folosit cu scopul cercetării funcțiilor rinichilor, nu mai puțin de 98% ^{131}I trebuie să fie în formă de ghipuran marcat. Determinarea purității radiochimice se efectuează cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie fină, schimbului de ioni sau al gelcromatografiei, care permite de a separa diferite forme chimice de radionuclid. Deseori un astfel de control cere numai cîteva minute.

Puritatea radionuclidă este partea generală activă a preparatului înnoită cu radionuclidul necesar. Impuritățile radionuclide pot crea supradozarea nedorită și radiația organismului bolnavului, micșorînd exactitatea și distorsionînd rezultatele experimentului. Prezența lor se controlează prin metodele gamaspectrometrice.

Necesitatea preparării urgente a PRF de înaltă calitate, care ar fi administrate fără controlul chimic și biologic, a dus la crearea unor seturi de reagenți. Ultimii conțin toate ingredientele neradioactive necesare pentru aceasta în stare sterilă și se supun analizei depline pînă la utilizarea lor.

Prepararea PRF pe baza unui astfel de set de reagenți cere, de obicei, niște manipulări simple, care trebuie să fie efectuate prin respectarea regulilor aseptice.

Principiile care stau la baza creării și folosirii seturilor de reagenți, sînt ilustrate prin exemplul următor.

Setul pentru soluția coloidală ^{99}Te este alcătuit din trei flacoane cu reagenți apirogeni sterili. Flaconul A conține natriu tiosulfat și gelatină, B – soluția de acid și C – soluția tampon. Pentru prepararea soluției coloidale flaconul A se introduce într-un container de plumb, dopul lui se prelucrează cu un anti-septic și se adaugă la el 5 ml de eluat steril din generatorul ^{99}Te . Amestecul se agită timp de 10–15 sec., din flaconul B se adaugă 1 ml acid, din nou se agită (10–15 sec.) și se introduce flaconul A în baia de apă fierbinte pe 5 min., apoi în timpul următoarelor 5 min. se răcește în apă la temperatura camerei. În sfîrșit, din flaconul C se adaugă 1 ml soluție tampon și peste 15 sec. de agitare preparatul este gata pentru administrare. Principiul setului este bazat pe descompunerea tiosulfatului sub acțiunea acidului și formarea particulelor coloidale ale sulfului, pe care se adsoarbe ^{99}Te . Gelatina are rolul de stabilizator al sistemului coloidal.

PRF nimeresc la consumator în stare sterilă. Prepararea fiecărei porții de PRF pentru administrarea intravenoasă se efectuează sub un control radiometric prin respectarea regulilor aseptice și antiseptice. PRF sînt administrate în organism în cantități reglementate strict, care asigură garanția rezultatelor la o radiație minimă, care nu va depăși limitele dozelor de radiație permise.

30.11.5. Produse uscate în fiole

O serie de antibiotice, derivați arsenicali, hormoni hipofizari, enzime, care se descompun în prezența apei, se condiționează sub formă uscată în flacoane speciale cu gît larg și dop de cauciuc. Dizolvarea se face în momentul administrării lîngă patul bolnavului. De asemenea o serie de produse opoterapice se deshidratează, se usucă sub vid și se livrează în stare uscată în fiole.

O altă metodă este liofilizarea unor soluții în fiole care se închid. Alte exemple se întîlnesc la preparatele de plasmă, uree etc.

30.11.6. Preparate parenterale cu acțiune prelungită

Preparatele medicamentoase de uz parenteral cu acțiune prelungită (depo.) se administrează în majoritatea cazurilor intramuscular și uneori subcutanat. Substanța activă cedează treptat, produce efectul terapeutic prevăzut într-o perioadă de timp mai lungă.

Preparatele parenterale cu acțiune prelungită sînt avantajoase, deoarece administrarea se face cu frecvența redusă și efectul acțiunii este asigurat. Ca dezavantaj se poate aminti sensibilizarea eventuală la locul de injectare.

În locul injectării se formează un depozit care asigură o concentrație uniformă. Injectarea intramusculară profundă în regiunea lombară este practică atît pentru preparate hidrofiele, cît și pentru cele lipofile. Sub formă de injecții subcutanate nu pot fi administrate decît preparate apoase.

Modul de acțiune este determinat de calea de administrare, de compoziția medicamentului și de farmacocinetica substanței active.

Irigarea locului de injectare are un rol important. Astfel, medicamentele sînt cedate mai repede dintr-un țesut muscular gras la care irigarea este mult mai redusă. Cînd trecerea în circulația generală se face prin limfă, efectul este întîrziat datorită fluxului mai lent al sistemului limfatic. Este cazul medicamentelor cu greutate moleculară mare. Dintre factorii fiziologici care influ-

ențiază ritmul de cedare se pot menționa: starea țesutului la locul de injectare, felul maladiei, vârsta pacientului.

Trecerea în circuitul sanguin este determinată de o serie de proprietăți fizico-chimice ale substanței medicamentoase cum sînt: solubilitatea, mărimea moleculei, comportarea la difuziune, pH-ul. Formularea preparatului va ține seama de stabilirea unei mărimi optime a particulelor suspendate, de concentrația substanței active, de alegerea vehiculului și a substanțelor ajutătoare.

Clasificarea preparatelor parenterale cu acțiune prelungită în dependență de forma galenică este următoarea:

- suspensii de substanțe active greu solubile în vehicule apoase;
- soluții de substanțe active în vehicule hidrofile sau lipofile, care produc întîrzierea difuziunii în țesuturi;
- suspensii de substanțe greu solubile în vehicule care întîrzie cedarea (suspensii uleioase, suspensii cu hidrogeluri sau lipogeluri);
- implantate.

30.11.7. Suspensii apoase

Suspensiile apoase ale unor substanțe greu solubile trebuie să îndeplinească o serie de condiții: mărimea particulelor între 5 și 80 μm ; omogenizarea prin agitare să fie obținută în cîteva secunde; preparatul trebuie să poată fi administrat cu acul de seringă; stabilitatea în timpul stocării.

Suspensiile injectabile pot conține sub 0,5%, între 1 și 5 și peste 5% substanță activă.

Suspensiile care conțin sub 1% substanță activă se prepară destul de dificil. Cele mai cunoscute sînt suspensiile cu insulină, ACTH și hidrocortizon.

Preparatele cu insulină pot avea acțiune medie (14–24 ore) sau lungă (36 ore). Acestea conțin insulină cuplată cu zinc sau sulfat de proteină și se obțin prin procedee speciale.

Suspensiile care conțin între 1 și 5% substanță activă se obțin din microcristale de mărime determinată. Alegerea metodei de precipitare este esențială. Vehiculul conține agenți de suspendare, umectanți, pectizante, coloizi protectori și conservanți.

Suspensiile cu peste 5% substanță activă se prepară cu atenție. Alături de problemele obișnuite se ia în considerație vîscozitatea crescută datorită concentrației ridicate de substanță insolubilă care poate îngreua administrarea. Cînd cantitatea de substanță depășește limitele convenabile, substanța

activă este condiționată separat de vehicul în flacoane sau fiole separate sau fiole cu două compartimente. Dispersia se face înainte de injectare. În acest fel nu mai apar mici dificultăți în ce privește stabilitatea în timpul stocării. Antibioticele care sînt instabile în mediu apos se prelucrează în acest mod. Ca vehicule se folosesc soluțiile fiziologice de natriu clorid sau soluții-tampon, care conțin și substanțe antiseptice.

30.11.7.1. Soluții în vehicule hidrofile sau lipofile cu difuziune lentă în țesuturi

Prelungirea acțiunii unor soluții apoase poate fi realizată prin adaosul de substanțe macromoleculare. Datorită creșterii vîscozității vehiculului, difuziunea substanței din depozitul aflat la locul de injectare este mult mai lentă. Ritmul de cedare este influențat de mărimea moleculei și concentrație, caracterul ionogen al substanței active și al aditivilor, valoarea pH-ului. Pentru prelungirea acțiunii se folosesc natriul carboximetilceluloza pentru ACTH și heparina, polivinilpirolidona pentru procaină cloralhidrat și insulină, gelatina pentru ACTH.

O altă metodă de întîrziere a difuziunii medicamentelor în organism este folosirea unui solvent lipofil. Soluțiile injectabile uleioase ale hormonilor steroizi și mai ales esterii acestora sînt exemplele cele mai frecvente. Solubilitatea redusă în apă a substanței active și hidrofobia vehiculului duc la cedare lentă. Ca solvenți se utilizează uleiurile vegetale sau produse lipofile neutre semisintetice sau sintetice, etil oleatul etc., descrise mai sus.

Substanțele medicamentoase, aflate în fiole sub formă de soluții uleioase, nu cer stabilizare, deoarece nu reacționează cu sticla și deci influența lor se exclude.

În legătură cu aceasta soluțiile uleioase pot fi livrate în fiole, preparate, bunăoară din sticlă mai puțin rezistentă chimic (AB-1). Cerința de asepsie rămîne în vigoare.

Dizolvarea preparatelor se face în ulei cald (40–50°C), preliminar sterilizat. La umplere există pericolul de a murdări capilarul cu ulei, care la sudare va arde. De aceea soluția trebuie să fie dozată cu seringă. Nomenclatura soluțiilor uleioase cuprinde:

- 1) Sol. Camphorae oleosa 20% pro injectionibus (1,2 ml);
- 2) Sol. Dezoxicorticosteroni acetatis oleosa 0,5%;
- 3) Sol. Progesteronae oleosa 1% aut 2,5% pro injectionibus (1 ml);

- 4) Sol. Synoestrololi oleosa 0,1% aut 2% pro injectionibus (1 ml);
- 5) Sol. Testosteroni propionatis oleosa 1% aut 5% pro injectionibus (1 ml);
- 6) Sol. Testosteroni oleosa pro injectionibus (1 ml);
- 7) Sol. Tocoferoi acetatis oleosa 5%, 10% aut 30% pro injectionibus (1 ml).

Soluțiile de camfor, dezoxicorticosteron *propionat* se sterilizează cu vapori fluenți la 100°C o oră, iar soluțiile celorlalte preparate – în autoclavă la 110°C timp de 30 min.

30.11.7.2. Suspensii uleioase și suspensii în geluri hidrofile sau lipofile

Asocierea unui medicament greu solubil în apă cu vehicule care încetinesc difuziunea duce la o cedare foarte lentă. La suspensiile uleioase cedarea depinde de mărimea și forma particulelor și de vâscozitatea uleiului. O mărire a vâscozității se realizează cu 2% aluminiu stearat. Prin încălzire la 130°C și răcire rapidă se formează un gel tixotrop care prin agitare se fluidifică.

Dintre suspensiile uleioase industria medicală produce bijochinola (*Bijochinolum*) care reprezintă suspensia de 8% chinină iodvismutat, și bismoverola (*Bismoverolum*) – suspensia sării bazice de monovismut a acidului tartric. Suspensiile se prepară în ulei steril filtrat în aseptie. Nu-i nevoie de sterilizat.

30.11.8. Implante

Comprimatele constituite din substanță activă și aditivi biodegradabili, introduse sub piele, sînt preparate cu acțiune prelungită aplicate pentru administrarea unor hormoni.

Recent au fost elaborate implante care nu degradează folosind polimeri insolubili. Se folosește un derivat de silicon de consistență semisolidă în care se dispersează substanța activă. Preparatul se introduce în capsule gelatinoase mici care se implantează sub piele. Cu astfel de produse se obțin o difuzie controlată și o concentrație sanguină constantă, posibilitatea de a administra implantul acolo unde este necesar, pentru a intensifica acțiunea și a reduce efectele secundare și posibilitatea de a îndepărta medicamentul, dacă este cazul. Inconvenientul cel mai important constă în necesitatea de a scoate capsula după epuizarea substanței active. De aceea s-au obținut și sisteme complet biodegradabile folosind o matriță dintr-un polimer al acidului lactic.

30.11.9. Perfuzii

Perfuziile sînt preparate parenterale lichide, sterile, care se administrează intravenos în volume mari, picătură cu picătură cu ajutorul unor dispozitive speciale.

Se folosesc îndeosebi soluții apoase care pot fi vehiculate ușor în circuitul sanguin și asimilate de organism. În mod excepțional se folosesc emulsii nutritive de tipul U/A. Administrarea perfuziilor duce la un efect sistemic direct, putîndu-se asigura nivelul sanguin dorit. Toleranța medicamentelor este, în general, mai bună, comparativ cu alte forme de administrare.

Deoarece utilizarea perfuziilor a dat posibilitate de a salva viața multor bolnavi aflați în stare critică, consumul preparatelor perfuzabile a crescut în ultimul timp. Circa 40% din preparatele folosite în spitale sînt perfuziile. Soluțiile parenterale de mare volum sînt indicate mai ales pentru înlocuirea lichidelor pierdute și pentru a reface homeostaza organismului.

Tratamentul cu ajutorul perfuziilor intravenoase, indispensabil pentru anumiți bolnavi, este un mijloc temporar de tratament, care se aplică, de obicei, cînd administrarea prin alte căi este neeficientă. Exemplele cele mai frecvente sînt: înlocuirea unor pierderi masive de sînge ca urmare a unor hemoragii grave sau a unor intervenții chirurgicale majore, restabilirea electroliților și nutriția parenterală totală.

Perfuziile pot să prezinte o serie de inconveniente: apariția de tulburări cardiovasculare și pulmonare datorită volumului mare de lichide care se aplică; sclerozarea venelor și apariția tromboflebitelor; riscul infecției datorită administrării unei soluții contaminate sau unei injectări incorecte.

Între preparatele injectabile și perfuzii există o serie de diferențieri.

Perfuziile se prepară numai cu apă ca dizolvant, iar substanțele sînt dispersate molecular, coloidal și mai rar sub formă de emulsie, în timp ce medicamentele injectabile pot avea ca vehicul, în afară de apă, uleiul de floarea-soarelui, diverși dizolvanți organici, iar substanțele pot fi dispersate și sub formă de suspensii.

Perfuziile se prepară și se administrează în volume mari, de la 100 ml pînă la cîteva litri, în timp ce medicamentele injectabile se administrează în volume de la 1 ml pînă la 20 ml. Administrarea perfuziilor se face numai în spitale.

Perfuziile se administrează intravenos și foarte rar intraarterial sau peritoneal, în timp ce medicamentele injectabile se administrează intravenos, intravascular, intradermic, intrarahidian. Durata de administrare a perfuziilor este de la 30 min. pînă la cîteva ore, în funcție de volum, în timp ce medicamen-

tele injectabile se administrează în câteva secunde sau minute. Spre deosebire de soluțiile injectabile, la care administrarea se face cu seringă, perfuziile se administrează cu dispozitive speciale, denumite perfuzoare.

Perfuziile trebuie să fie izotonice, să aibă un pH apropiat de 7,4 și o compoziție ionică aproape identică cu lichidele organismului, în timp ce la medicamentele injectabile aceste condiții nu sînt absolut necesare.

La prepararea perfuziilor nu este admisă folosirea conservanților.

Perfuziile se obțin atît industrial, cît și în farmacii.

În general, prepararea perfuziilor se face respectînd aceleași reguli ca și pentru soluțiile injectabile. Operațiile de preparare se efectuează fără întreruperi. Anumite particularități apar datorită volumului mare de soluții cu care se lucrează.

Introducerea unor cantități mari de soluție în circuitul sanguin fără perturbări presupune realizarea unor soluții cu proprietăți fizico-chimice cît mai apropiate de cele ale sîngelui.

O problemă deosebit de importantă este filtrarea, sterilizarea preparatelor și lipsa pirogenelor. Perfuziile trebuie să se filtreze pînă la îndepărtarea impurităților și se introduc în recipiente gradate de sticlă sau din material plastic. Recipientele de sticlă se închid cu dopuri de cauciuc peste care se aplică de obicei o garnitură metalică. Recipientele din material plastic se închid prin termosudare.

Soluțiile pentru perfuzii trebuie să fie limpezi, fără particule în suspensie.

Emulsiile perfuzabile trebuie să aibă un aspect omogen, diametrul particulelor nu trebuie să depășească 1 μm și să-și păstreze stabilitatea la temperaturi cuprinse între 4 și 25°C.

Pentru asigurarea nutritivă a celulelor organismului și crearea unui potențial de oxido-reducere necesar perfuziile de obicei conțin glucoză.

Pentru a apropia și mai mult perfuziile de plasma sanguină, după proprietățile fizico-chimice, lor li se adaugă unele substanțe macromoleculare, pentru a face vîscozitatea echivalentă celei sanguine.

Deci, în calitate de perfuzii se folosesc lichide, care posedă atît acțiune selectivă, cît și generală asupra organismului bolnavului. Unele din ele servesc de obicei pentru: a) a compensa volumul sîngelui circular, b) a asigura necesitatea bolnavului în apă și electroliți, c) a conduce materialele plastice – aminoacizii substituenți și nesubstituenți, d) surse de asigurare a consumului energetic.

Cu scop dezintoxicant se administrează așa preparate ca hemodeza, neo-compensanul, peristonul. Conform clasificării, după principiul funcțional,

lichidele substituențe ale sîngelui se împart în șase grupe:

1) hemodinamice (antișoc) – pentru tratarea șocului de diferită proveniență și normalizarea dereglării hemodinamice (dextranul, poliglucina, reopoliglucina, gelatina);

2) dezintoxicante – pentru tratarea intoxicațiilor de diferită etiologie (PVP, PVS, hemodeza, polideza);

3) preparate pentru alimentarea nutritivă (hidrolizatul de cazeină, hidrolizina și aminopeptida, poliamina);

4) perfuzii pentru restabilirea echilibrului hidric, acidobazic sau ionic al organismului: soluția izotonică de natriu clorid, perfuzia Ringer, perfuzia Ringer-Löck, lactasolul, acesolul, manitolul, sorbitolul, soluția Gartmann, soluția Batler, soluția Darrou etc.;

5) perfuzii substituenți ai sîngelui cu funcția de transport al oxigenului (fluorura de carbon);

6) perfuzii substituenți ai sîngelui avînd acțiuni complexe.

Cerițele față de perfuzii se împart în generale și pentru grupa dată.

Cerițele generale: ele trebuie să se elimine deplin din organism fără a trauma țesuturile și nedereglînd funcțiile organelor interne sau să fie metabolizate de sistemele enzime; proprietățile lor fizico-chimice trebuie să fie constante; preparatele nu trebuie să ducă la sensibilizarea organismului fiind administrate repetat; trebuie să fie apirogene, sterile, stabile la stocare și să nu fie toxice.

Cerițele înaintate la diferite grupe:

Substituenții de sînge cu acțiune hemodinamică (antișoc) trebuie să fie reținuți în albia sanguină, să restabilească presiunea sanguină, să îndeplinească rolul proteinelor plasmei pentru restabilirea echilibrului hidric, acidobazic al organismului și apoi treptat se elimină din organism.

Crearea substituenților de sînge pe baza dextranului (a. 1943) a fost un eveniment remarcabil în perfuziologie. Soluțiile de dextran au fost aprobate unanim ca înlocuitori de sînge cu acțiune activă hemodinamică. Dextranul este un polimer macromolecular al glucozei, care se formează din zaharoză în urma fermentării cu bacteriile genului *Dextranicus*. Prin aceasta se formează așa-numitul dextran natural cu masă moleculară de câteva sute de milioane. Pentru obținerea soluțiilor de dextran cu masa moleculară 30 000–60 000, bune pentru administrarea clinică, produsul inițial se supune hidrolizei acide.

Actualmente preparatele dextranului sînt răspîndite pe larg în diferite țări ale lumii: macrodexul (Suedia), dextranul (Polonia), hemodexul, hemodexul–10

(Bulgaria), intradexul și dextravenul (Marea Britanie), oncovertinul (Germania) și în Rusia pe baza dextranului – poliglucina și micromolecular – reopoliglucina.

Poliglucina – preparat steril antișoc substituent al plasmiei. Se livrează în formă de soluție și în stare uscată, este lipsit de proprietățile toxice și pirogene. Poliglucina lichidă reprezintă o soluție de 6% dextran cu masa moleculară $60\,000 \pm 10\,000$ în soluția izotonică de natriu clorid.

În soluție aceasta prezintă un lichid incolor sau puțin gălbui fără miros. Viscositatea relativă la 20°C de la 2,8–4,0; pH-ul 4,5–6,5.

Livrarea – în flacoane închise etanș din sticlă SN–2 câte 400 ml. Conservarea – la temperatura camerei. Termenul valabil al unei serii 5 ani. În cazul dezetașeității, apariției opalescenței și a precipitatului preparatul nu poate fi administrat. Poliglucina înghețată și dezghețată nu-și pierde proprietățile curative și este aptă pentru întrebuințare, dacă nu-i dereglată etanșarea ambalajului.

Reopoliglucina este un preparat al dextranului micromolecular, analogic celui suedez reomacrodex. El reprezintă o soluție coloidală de 10% a dextranului parțial hidrolizat cu masa moleculară 30 000–40 000 în soluția de natriu clorid izotonică. Preparatul este un lichid incolor sau slab gălbui. Viscositatea relativă 4,0–5,5; pH-ul soluției 4,0–6,5. Preparatul este steril, netoxic și lipsit de substanțe pirogene. Livrarea – în flacoane câte 400 ml.

Dintre alte preparate antișoc înlocuitoare de sânge, însă după acțiune mai slabe decât poliglucina, dar care au întrebuințare, pot fi numite preparatele gelatinei, conservate în stare lichidă la temperatura camerei: Plasmagel (Franța), Gemogel (Germania) și preparatul din Rusia Gelatinol (a. 1962). El reprezintă o soluție de gelatină parțial hidrolizată în soluție izotonică de natriu clorid. Acesta este un lichid transparent de culoarea chihlimbarului, spumos puternic la agitare. Viscositatea relativă – 2,4–3,5. Conținutul azotului general în gelatinol 1,1–1,5%, azotului peptidelor – 0,9–1,1%. Preparatul nu formează gel la temperatura mai sus de 40°C . După componența sa gelatinolul este un preparat polidispers – conține peptide de greutate moleculară diferită 5 000–100 000. Greutatea moleculară medie a gelatinolului – $20\,000 \pm 5\,000$. Preparatul nu conține aminoacizi liberi, pH-ul în limitele 6,8–7,4. Greutatea specifică 1,033–1,034.

Preparatul se livrează în flacoane câte 250–500 ml, se păstrează la temperatura nu mai mare de 22°C .

Substituenții de sânge cu acțiune dezintoxicantă, folosiți cu scopul dezintoxicării organismului, trebuie să lege cât mai accelerat substanțele toxice.

Această proprietate o au mai ales preparatele moderne înlocuitoare de sânge, ca soluții de PVP micromoleculară – hemodezul și soluția macromoleculară a alcoolului polivinilic – polidezul.

În alte țări se livrează preparate analogice denumite periston-n, neocompensan ș. a.

Hemodezul prezintă o soluție de PVP micromolecular 6% dizolvat în soluția Ringer. Masa moleculară $12\,000 \pm 2\,700$. Lichid transparent slab gălbui, fără miros.

Prepararea: toate componentele se dizolvă în apă pentru injecții, soluția se filtrează, se toarnă în flacoane și se sterilizează în autoclavă. Viscositatea relativă $1,5 \pm 2,1$; pH-ul 5,2–7,0.

Livrarea – în flacoane închise etanș din sticlă SN–2 câte 100, 200 și 400 ml. Flacoanele se astupă cu dopuri din cauciuc 25–P sau R–21. Dopul se fixează cu un căpăcel de aluminiu înșurubat, iar pe deasupra se vâlțuiește un alt capac. Conservarea – la temperatura $0\text{--}20^\circ\text{C}$.

În cazul dezetașeității, apariției opalescenței sau a precipitatului soluțiile sînt interzise pentru administrare.

Înghețarea repetată pînă la -20 și -40°C nu are nici o influență asupra calității preparatului.

Se administrează hemodezul cu o viteză de 40–80 picături pe minut. Dacă nu este posibilitate de a introduce preparatul intravenos, se admite perfuzia subcutanată, însă efectul în cazul dat este mai slab.

Dintre preparatele dezintoxicante mai pot fi menționate: disolul, trisolul, acesolul, clorosolul – soluții pentru administrare specială, destinate tratării bolnavilor de holeră El-Tor (Inaba), dizenterie acută, intoxicații alimentare.

Toate preparatele sus-menționate reprezintă soluții compuse ale sărurilor folosite pe larg în practică. Bunăoară, clorosolul conține: natriu acetat 3,6 g, natriu clorid 4,75 g, kaliu clorid 1,5 g, apă pentru injecții pînă la 1 l. Clorosolul este o soluție limpede incoloră cu mediu slab bazic (pH 6,5–7,5). Tehnologia preparării este obișnuită. Sterilizarea – în autoclave. Livrarea – în flacoane SN–2 câte 400 ml.

30.11.10. Seturi de administrare

Recipientele și trusele pentru condiționarea și administrarea perfuziilor trebuie să asigure menținerea clarității, sterilității și apirogenității în timpul stocării și aplicării clinice. Închiderile recipientelor trebuie să faciliteze inserția seturilor de administrare și un flux corespunzător al perfuziilor.