

2,0 g extract uscat de lemn dulce, 1,0 g glicerol și 0,5 g apă. Totul se emulsionează; emulsia rezultată se îndeasă cu pulbere de lemn dulce, pînă la obținerea unei mase de consistența aluatului.

Vom menționa, spre sfîrșit, că la prepararea pilulelor este necesară respectarea strictă a cerințelor igienice:

mîinile farmacistului și pilularul trebuie să fie curate;

pilularul trebuie șters prealabil cu un șervețel de tifon îmbibat cu alcool sau amestec de alcool și eter, iar după prepararea pilulelor — spălat minuțios cu apă caldă, săpun și uscat;

masa pilulară se trece din mojar pe pilular numai cu hîrtie pergaminată, cerința în cauză fiind valabilă și în cazul cînd e nevoie de a atinge magdaleonul.

Conservarea și perfecționarea pilulelor

Cauzele de alterări ale pilulelor se datorează agenților sau reacțiilor dintre componente. Pilulele pierd în timp umiditatea, se întăresc, influențînd astfel dezagregarea. Ele pot absorbi umiditatea din atmosferă, în urma cărui fapt se înmoaie, devin plate, procesul fiind accelerat și de căldură. De asemenea, pot surveni descompuneri și inactivări ale substanțelor medicamentoase.

Se păstrează pilulele în vase uscate, bine închise, la loc ferit de lumină, amestecate, de regulă, cu pulberi conspergante. Se expediază în cutii mici de carton sau material plastic, în care se adaugă o mică cantitate de pulbere conspergantă.

Pilulele cu conținut de substanțe medicamentoase volatile, mirositoare, higroscopice se păstrează în vase ermetic închise. Cele preparate pentru termen mare se verifică în fiecare lună privind gradul de dezagregare.

Ca formă medicamentoasă, pilulele pot fi perfecționate prin folosirea unui sortiment satisfăcător de excipienți pilulari (aglutinanți, dezagreganți, diluanți, de reținere a uscării). Sporirea procentului pilulelor în receptura magistrală poate fi atinsă prin prepararea acestora prin metodele de turnare, drajefiere.

CAPITOLUL 10.

FORME MEDICAMENTOASE STERILE ȘI PREPARATE ASEPTIC

Condiții aseptice de preparare necesită: formele medicamentoase injectabile, oftalmice, pentru nou-născuți și sugari, precum și cele cu antibiotice.

CREAREA CONDIȚIILOR ASEPTICE

Formele medicamentoase sterile se prepară în farmacii exclusiv în blocuri aseptice (fig. 100), care prezintă în ansamblu complexe distincte în activitatea farmaciilor. Blocul aseptice este compartimentat în camere pentru desfășurarea circuitului tehnologic: compartimentul de intrare și echipare, compartimentul de preparare a forme-

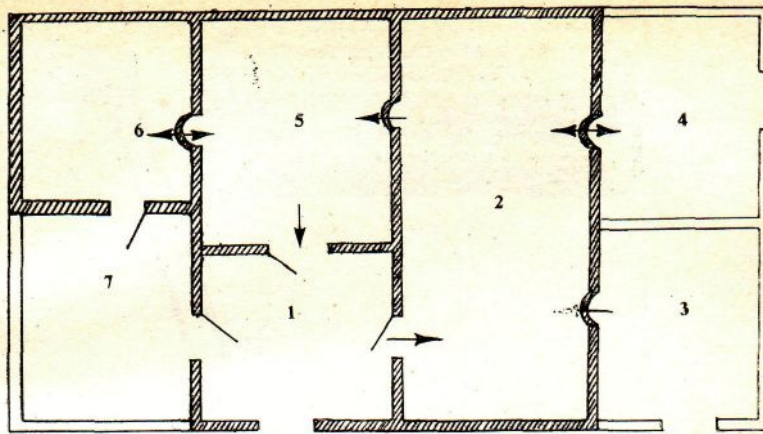


Fig. 100. Schema de comunicare a blocului aseptice cu alte compartimente:

1 — compartiment de intrare și echipare; 2 — compartiment de preparare a formelor medicamentoase; 3 — spălător; 4 — compartiment analitic; 5 — compartiment pentru etanșare și etichetare; 6 — compartiment pentru sterilizare; 7 — compartiment de preparare a apei pentru injecții.

lor medicamentoase, compartimentul de sterilizare. Spațiile pentru prepararea formelor medicamentoase sterile se stabilesc în corelație cu volumul de activitate a farmaciei, toate compartimentele având menirea să asigure funcționalitatea optimă a procesului de preparare evitând contaminarea microbiană.

Toate încăperile blocului aseptice trebuie să corespundă normelor tehnico-sanitare, iar pereții lor să fie faianțați pînă la 2 m de la bază, restul suprafeței lor, precum și plafonul — vopsite în ulei.

Lămpile în blocul aseptice se instalează la 1,8—2 m de la podea. Printre ele distingem: iradiatori bactericizi fixați în perete, înzestrați cu două lămpi din sticlă uviolă, cu capacitatea nominală 30 W; iradiatori bactericizi suspendați alcătuiți din două lămpi bactericide ecranate și două neecranate avînd capacitatea de 30 W fiecare (fig. 101).

În farmacii se folosesc de asemenea iradiatoare bactericide mobile de dimensiuni mici, înzestrate cu 6 lămpi bactericide avînd capacitatea nominală de 30 W fiecare. Aceste iradiatoare se folosesc numai în lipsa personalului.

Deoarece toți iradiatorii cu gaze ultraviolete emană în mediul ambiant produse toxice (ozon, oxizi de azot etc.), în procesul funcționării acestora este necesară ventilarea încăperilor.

Compartimentele blocului steril comunică între ele prin intermediul ecluzei, care împiedică impurificarea aerului din exterior. Podelele se acoperă în ele cu linoleum sau relinum, ușile și ferestrele se ajustează bine, ca să nu aibă găuri, pentru a evita pătrunderea prafului.

Blocul aseptice este prevăzut cu instalații de ventilație și aerisi-

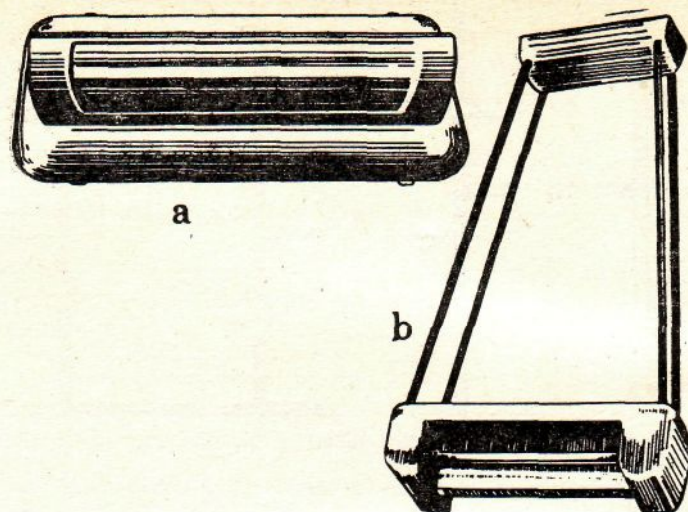


Fig. 101. Lămpi bactericide pentru sterilizarea aerului:
a — fixate de perete; *b* — suspendate de tavan

re. În scopul sterilizării aerului, compartimentul de preparare a apei pentru injecții și cel de sterilizare se înzestreaază cu ventilație prin refulare și aspirație.

Pentru micșorarea la maximum a gradului de contaminare microbiană, în blocul steril se recomandă folosirea instalației de epurare a aerului mobil-recirculatoare IEAMR-0,9 sau IEAMR-1,5. Cu același țel se montează lămpi bactericide cu sau fără ecran protector (iradiatori bactericizi ai aerului), reieșind din calculele 2—2,5 W la 1 m³ de încăpere. Aceste lămpi se conectează cu 1—2 ore înainte de prepararea formelor medicamentoase injectabile, folosirea lămpilor cu ecran fiind mai convenabilă dat fiind că aerul poate fi sterilizat și în prezența personalului.

Activități contra poluării bacteriene și cu particule de praf a formelor medicamentoase injectabile trebuie întreprinse și de către personal. Astfel, farmacistul va purta încălțăminte specială (ciupici de piele și huse pentru încălțăminte), va îmbrăca halat chirurgical steril, bonetă, își va acoperi gura și nasul cu brasardă de tifon în patru straturi. Ultima se schimbă după fiecare 4 ore de lucru; tot echipamentul se sterilizează în conformitate cu cerințele Farmacopeii.

Pentru dezinfectarea mâinilor se folosesc soluții de etanol 80%, clorhexidină 0,5% preparată pe alcool 70%, cloramină B 0,5% (când lipsesc soluțiile de etanol sau clorhexidină mâinile se spală prealabil cu săpun, se curăță cu peria, apoi se șterg cu tampon de tifon îmbibat cu soluție de dezinfectant).

Este strict interzis a intra în blocul aseptice în echipament nesteril, precum și a ieși în afara lui în echipament steril.

Dereticarea curentă a blocului steril se înfăptuiește nu mai rar de o dată pe schimb, cea generală — o dată în săptămână, folosind agenți de dezinfecție: soluție de cloramină B 1%, soluție de cloramină B 1% cu adaos de 0,5—0,7% detergenți (*Astra, Lotos, Novosti, Progress etc.*). Poate fi folosită și soluția de hidrogen peroxidat 3% cu conținut de 0,5% detergenți.

CALITATEA SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE

Substanțele medicamentoase folosite la prepararea medicamentelor trebuie să corespundă condițiilor Farmacopeii sau normelor în vigoare (pentru substanțele ce nu sînt incluse în Farmacopee). Ele trebuie să fie pure, în scopul asigurării efectelor terapeutice constante, înlăturării reacțiilor secundare și eventualelor combinații dintre impuritățile posibile din substanțele cu care ar fi asociate.

Uneori este necesar de a stabili condiții de calitate diferite pentru una și aceeași substanță medicamentoasă folosită în două formulări diferite. Condițiile cele mai riguroase privind stabilitatea sînt întîlnite la soluțiile apoase, mai ales cînd se aplică sterilizarea la temperaturi mari.

Astfel de substanțe medicamentoase ca calciul clorid, glucoza, magneziul sulfat, cafeina-natriu benzoat, hexametilentetramina, eufilina, gelatina etc. se supun unei purificări adăugătoare și se livrează cu grad de purificare mărit, avînd inscripția: «Valabil pentru prepararea medicamentelor injectabile».

Pentru un șir de substanțe medicamentoase trebuie să se cunoască exact gradul de hidratare (numărul de molecule de apă cristalizate), în scopul obținerii concentrației prevăzute.

Substanțele medicamentoase folosite la prepararea soluțiilor injectabile sînt supuse unui control adăugător la puritate: de exemplu, se verifică lipsa de substanțe pirogene în glucoză, solubilitatea în etanol a calciului clorid și conținutul de fier în el, lipsa de amine, paraform și săruri de amoniac în hexametilentetramină, precum și lipsa de impurități organice în cafeina-natriu benzoat. Soluția de cafeină-natriu benzoat, pe lîngă cele expuse, nu trebuie să se tulbure sau să formeze precipitat la încălzire timp de 30 min.

Magneziul sulfat se folosește numai dacă nu conține mangan, iar eufilina trebuie să conțină o cantitate sporită de etilendiamină (22% în loc de 14—18%), fiind supusă unui control adăugător la solubilitate.

Natriul hidrocarbonat sub formă de soluție 5% trebuie să corespundă cerințelor adăugătoare la proba de limpezime.

Soluția de gelatină medicinală 10% se supune controlului la pirogenitate.

Antibioticele se verifică privind pirogenitatea, toxicitatea și lipsa substanțelor cu acțiune histaminică.

Atropina sulfat se va folosi numai de calitatea «pentru injecții».

Substanțele medicamentoase întrebuintate la prepararea soluțiilor injectabile se vor păstra în dulapuri aparte, în recipiente sterile

închise cu dopuri rodate. La umplerea recipientelor cu cantități noi de substanțe medicamentoase, primele se vor spăla minuțios de fiecare dată și se vor steriliza.

O cerință deosebită față de unele substanțe medicamentoase, precum și față de solvenți, este lipsa în ele a substanțelor pirogene, produse ale metabolismului și descompunerii microorganismelor și celulelor microbiene moarte. Chimic, pirogenele bacteriene prezintă substanțe macromoleculare (masa moleculară circa 8000; sînt de origine lipopoliglucidică, moleculele lor dimensionale fiind cuprinse între 50 nm — 1 μ m).

Substanțele pirogene se împart în două grupe: exogene (în temei, bacterii) și endogene (celule-țesuturi). S-a stabilit că lipopoliglucidele sînt parte componentă a membranelor celulare ce poartă sarcini negative și că anume ele generează efectul pirogenic, în timp ce microorganismele care poartă sarcini pozitive nu conțin lipopoliglucide și nu sînt pirogene. Introduse în organism, substanțele pirogene duc la scăderea tensiunii arteriale, cianoză, frisoane, grețuri, vomitări, creșterea temperaturii corpului etc.

Substanțele pirogene sînt termostabile, solubile în apă și trec prin filtrele obișnuite, pot dializa, însă sînt reținute de ultrafiltre. Deși apa pentru injecții se obține prin distilare și poate conține aceste substanțe: ultimele nu sînt volatile, însă pot nimeri în colector cu picăturile de apă pe care le conțin vaporii.

Substanțele pirogene pot fi înlăturate din vehicul și substanțele medicamentoase prin metode fizico-chimice și chimice. Depirogenizarea poate fi înlătuită atunci cînd lichidul este trecut prin dispozitivele de filtrare (coloanele de absorbție) cu agenți chimici (cărbune activat, celuloză, rășini schimbătoare de ioni), precum și prin membrane din acetat pentru ultrafiltrare de tipul *Vladipor*.

Apa pentru injecții poate fi purificată și cu ajutorul electrofiltrelor, utilizînd electrozi de argint și de staniu.

Principiul metodei chimice de purificare constă în descompunerea și oxidarea substanțelor pirogene cu hidrogen peroxidat, kaliu permanganat etc. Tuburile și vasele de sticlă se prelucrează cu soluție fierbinte acidulată de kaliu permanganat 1% timp de 25—30 min (pentru prepararea ei, la 10 părți de soluție kaliu permanganat 1% se adaugă 6 părți de soluție acid sulfuric 1,5%).

Substanțele pirogene pot fi degradate și prin iradiere cu raze ultraviolete.

Apa pentru injecții nu este singura sursă de substanțe pirogene. Ultimele pot fi prezente și în substanțele medicamentoase, precum și în recipientele folosite la prepararea formelor medicamentoase, în materialul de cauciuc întrebuițat la ambalarea acestora.

Conform datelor întîlnite în literatura de specialitate, controlului la pirogenitate sînt supuse formele medicamentoase lichide ce se introduc în organism în volume ce depășesc 10 ml, uneori — 5 ml. Aceasta se referă la soluțiile de glucoză, natriu clorid 0,9%, gelatină, soluțiile saline și substituențele singelui, ele fiind introduse în cantități mari.

Controlul pirogenității se înfăptuiește conform cerințelor Farmacopeii, aplicînd metoda biologică. Proba constă în urmărirea ridicării temperaturii la animalele de experiență după administrarea intravenoasă a unor soluții injectabile. Metoda însă nu caracterizează reacția din punct de vedere cantitativ și nu poate fi utilizată în condiții de farmacie.

Actualmente, se efectuează cercetări în scopul elaborării unor metode fizico-chimice de determinare a pirogenilor. Ele oferă posibilitatea de a determina experimental cantități de pînă la 10 microorganisme în 2 ml soluție. Drept comparație vom menționa că animalele de laborator (iepurii) nu reacționează la așa cantități de microorganisme.

A fost elaborată o metodă nouă de determinare a pirogenilor, bazată pe reacția formării de gel. Pentru determinare, 1 ml de soluție a modelului studiat se introduce în mediul agar-peptonă, se termos-tatează la 37°C timp de 3 ore. Pe o lamă de sticlă se picură trei picături separate de soluție kaliu hidroxid 3%: în două se introduc coloniile obținute, iar a treia servește drept test-control. Soluția se amestecă timp de 60 s, apoi se constată vizual obținerea gelului, care rezultă atunci cînd în probe există pirogene. Metoda poate fi utilizată în condiții de farmacie și posibil că le va substitui treptat pe cele neadecvate.

CALITATEA SOLVENȚILOR

La prepararea formelor medicamentoase sterile se utilizează diferiți solvenți: apă pentru injecții, uleiuri vegetale, mai rar — amestecuri de apă — alcool — glicerol, ulei — eter etilic și solvenți organici anhidri (etilen și propilen glicol). Ultimii sînt folosiți în cazul substanțelor medicamentoase ce se descompun sau se inactivează repede în soluțiile apoase. Solvenții se aleg în funcție de capacitatea de dizolvare a substanțelor medicamentoase și viteza de resorbție necesară. Dacă avem nevoie de o resorbție rapidă, se folosește apa pentru injecții, iar pentru a obține o resorbție lentă, cu acțiune de lungă durată se folosește uleiul vegetal, în care substanțele medicamentoase se dizolvă sau se aduc în stare de suspensie.

Solvenții folosiți la prepararea formelor medicamentoase injectabile trebuie să fie puri, să dizolve sau să mențină în suspensie substanțele medicamentoase, să se supună sterilizării fără descompunere, precum și să fie conservabili, asigurînd stabilitatea și păstrarea integrității substanțelor active. Ei trebuie să nu reacționeze cu substanțele medicamentoase și să nu posede la resorbție efecte terapeutice proprii, reacții locale etc.

Apa pentru injecții (*Aqua pro injectionibus*)

Acest solvent corespunde cerințelor monografiei farmaceutice «Aqua pro injectionibus». Spre deosebire de apa purificată, apa pentru injecții trebuie să fie și apirogenă.

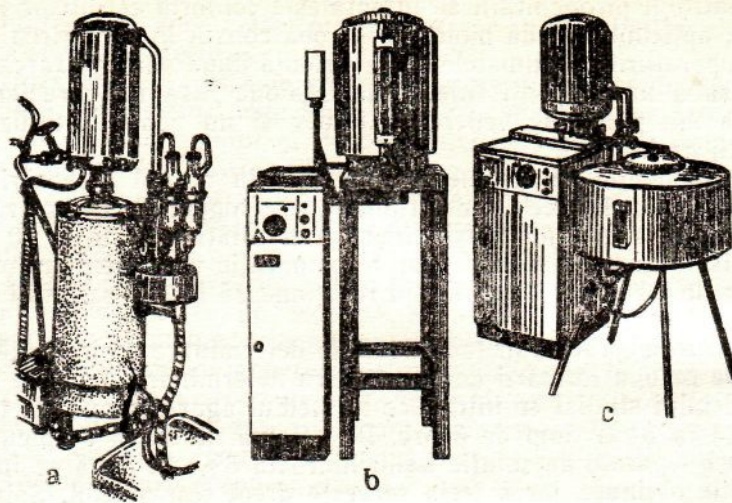


Fig. 102. Acvadistilatoare pentru obținerea apei pentru injecții:
a — model AA-1; *b* — model AEVS-4; *c* — AEVS-25.

La prepararea formelor medicamentoase injectabile în condiții aseptice fără sterilizare ulterioară se folosește apă pentru injecții sterilizată, care se păstrează timp de 24 ore la temperatura 5—8°C sau 80—90°C.

La prepararea apei pentru injecții se folosesc acvadistilatoare prevăzute cu dispozitive speciale — separatoare (centripete, peliculare, de volum, combinate) — menite să fixeze substanțele pirogene, microorganismele și toxinele ce pot fi antrenate în colector cu picăturile de apă conținute de vapori. Se aplică aparate de diferite modele: AA-1, AEVS-4, AEVS-25 etc.* (fig. 102).

Să examinăm unul dintre aparatele numite, AEVS-4. El este alcătuit din cazan sau cameră de evaporare, conductă de vapori (acoperiș și tuburi de conectare), colector, dulap electric și dispozitiv magnetic anticrustă (DMA). Pe parcursul conductei de alimentare cu apă, în scopul înlăturării sărurilor și impurităților, se montează DMA. Excesul de apă din cazan se aruncă în canalizație. Vaporii care se obțin în camera de evaporare trec prin separator, apoi nimeresc prin conductă în colector, unde, datorită cămășii de răcire cu apă, se răcesc și condensează.

Alt aparat, AEVS-25, constă din vaporizatori de gradele întâi și doi, colector de apă pentru injecții, conductă și dulap electric. Pe parcursul conductei de alimentare cu apă, în scopul înlăturării sărurilor și impurităților, la fel se montează DMA. Apa nimereste mai

* Cifrele indică productivitatea nominală a aparatelor respective: 1, 4 și 25 l/oră.

întii în vaporizatorul de gradul doi; cînd flotorul oprește apa, aceasta nimereste în vaporizatorul de gradul întii. Concomitent cu turnarea apei în vaporizator, pe o țeavă specială se toarnă în cămașa de răcire a colectorului apă potabilă. Vaporii rezultați în vaporizatorul de prima treaptă trec prin separator, apoi nimeresc prin conductele de vaporii în camera de încălzire al celui de al doilea vaporizator. În camera de încălzire, ei pierd parțial căldura la încălzirea apei și formarea vaporilor în vaporizatorul de gradul doi și parțial condensează. Amestecul de apă-vapori din camera de încălzire și vaporii care au trecut prin separatorul vaporizatorului de gradul doi nimeresc prin țeavă în colector, unde, datorită mantalei de răcire a acestuia, are loc condensarea completă a amestecului apă — vaporii.

Apa pentru injecții se colectează în recipiente metalice cu volumul 6, 16, 40, 100 și 250 l.

Solvenți neapoși

Solvenții neapoși se aleg dependent de capacitatea de dizolvare, polaritate, densitate, viscozitate, stabilitate și acțiune fiziologică. În majoritatea cazurilor, ei se utilizează în amestec cu apă pentru injecții. Dintre solvenții miscibili cu apa mai des sînt folosiți alcoolii, polialcoolii, esterii, eterii, iar în calitate de produse lipofile — uleiurile vegetale.

Alcoolul etilic se folosește în amestec cu apă pentru injecții, mai ales pentru glicozidele din digitală (pentru digitoxină — 40—50%, pentru digoxină — 70%). Soluțiile injectabile sînt dureroase, dilatează vasele cutanate și irită țesuturile. Plus la acestea, alcoolul etilic posedă acțiune farmacologică proprie.

Glicerolul se folosește la fel în amestec cu apă pentru injecții, sporind capacitatea de dizolvare a acesteia. Pentru prepararea soluțiilor injectabile intramusculare, el se amestecă cu apă în proporții pînă la 30%.

Propilenglicolul se amestecă cu apă pentru injecții și nu se amestecă cu uleiurile. Stabilizează soluțiile unor substanțe medicamentoase care în apă suferă degradări hidrolitice. Poate fi sterilizat termic. Se folosește în amestec cu apă în proporții mici (1—3%). Sporește solubilitatea barbituraților, vitaminelor A și D, digoxinei, clo-ramfenicolului.

Alcoolul benzilic prezintă un lichid miscibil atît cu apă, cit și cu uleiurile vegetale. Mărește coeficientul de dizolvare a unor substanțe medicamentoase în apă și în ulei, posedă acțiune antiseptică, anestetică de suprafață, sporește stabilitatea substanțelor medicamentoase. Se folosește în amestec cu apa în proporții pînă la 5%.

Polietilenglicolii. La prepararea soluțiilor injectabile se întrebun-țează produse lichide de polietilenglicoli, cu masa moleculară 200—600 (pentru substanțele medicamentoase care hidrolizează în apă). Pot fi sterilizați cu vaporii sub presiune.

Oleatul de etil se utilizează ca substituent al uleiurilor vegetale, deoarece este un produs bine definit, cu capacitate mai mare de dizolvare decât a uleiurilor și cu viscozitate mai mică. Se folosește mai ales la prepararea soluțiilor injectabile cu vitamina A, hormoni.

Uleiurile vegetale

Uleiurile vegetale se utilizează atunci când substanțele medicamentoase se dizolvă numai în ulei și nu poate fi obținută soluție apoasă sau când este necesară o viteză de acțiune moderată a preparatului. Ele nu se administrează decât intramuscular, deoarece injectarea subcutanată produce iritații locale, iar cea intravenoasă poate provoca embolii pulmonare (excepție — unele emulsii de tipul U/A, administrate intravenos în volume apreciabile).

Uleiurile vegetale utilizate la prepararea formelor medicamentoase injectabile se obțin prin metoda presării la rece. Ele nu trebuie să conțină acizi liberi (indicile de aciditate să nu depășească 2,5), precum și viscozitate mărită (reține trecerea uleiului prin acul seringii). Ele trebuie să fie complet curățate de substanțe proteice, amestecuri de cenușă și să se deshidrateze ușor. Obșnuit, se folosesc uleiurile de amigdale, piersici, prune și caise, ele servind drept vehicule pentru forme medicamentoase parenterale cu acțiune prolongată.

Deși în mediile uleioase nu există condiții prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor, pentru siguranță în soluțiile injectabile cu ulei se adaugă substanțe antiseptice. Este necesară la fel și încălzirea la temperatură mai ridicată, comparativ cu alți solvenți, a uleiurilor vegetale, dat fiind că microflora pe care acestea o conțin se distruge ca urmare a descompunerii pirogenice a proteinelor și nu ca rezultat al coagulării lor.

Uleiurile vegetale mai prezintă dezavantaj prin faptul că cu timpul se autooxidează sau rîncezesc și nu mai pot fi folosite în scopuri farmaceutice.

STERILIZAREA: METODE ȘI APARATAJ

Sterilizarea prezintă o operație prin care microorganismele vii, sub formă vegetativă sau sporulată, sînt omorîte sau înlăturate din preparatele medicamentoase sau materiale. Ea trebuie menținută pe întreg parcursul preparării formelor medicamentoase injectabile. Eficiența sterilizării depinde de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase, substanțelor auxiliare și gradului de rezistență a microorganismelor.

Deosebim două procedee principale de sterilizare: înlăturarea microorganismelor din obiect; inhibarea capacității microorganismelor de a se dezvolta. La sterilizare prin metoda întâi are loc separarea microorganismelor din soluție prin intermediul filtrării și ambalării, în scopul evitării contaminării ulterioare pe parcursul conservării. Al doilea procedeu de sterilizare se bazează pe folosirea acțiunii factorilor fizici și chimici de distrugere a microorganismelor.

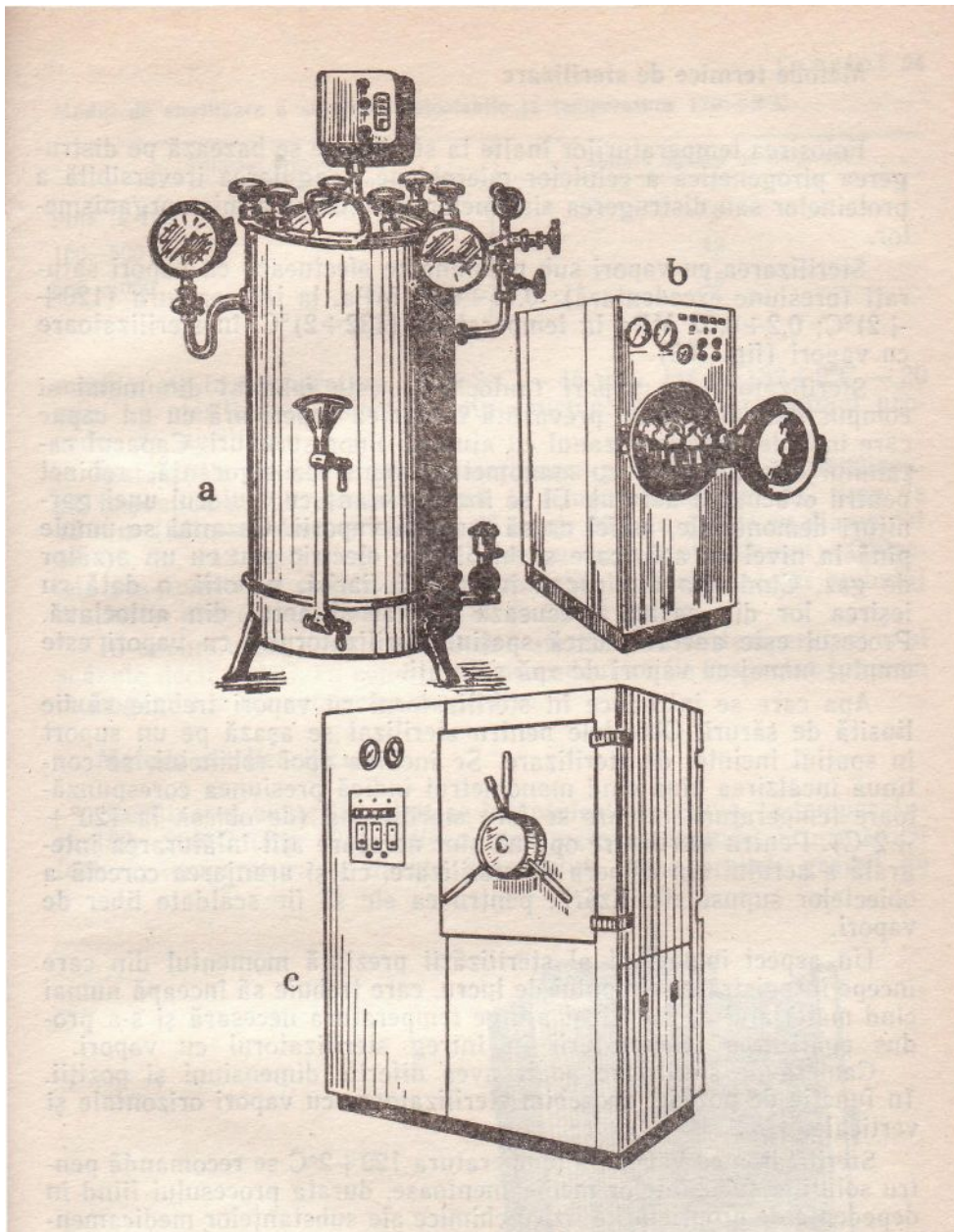


Fig. 103. Sterilizatoare cu vapori:

- 1 — autoclavă verticală; 2 — sterilizator pentru soluții model GK-100;
3 — sterilizator model GPD-400

Sterilizarea se îndeplinește prin metodele termică, chimică, precum și prin filtrare, iradiere etc., fiind reglementată de o monografie farmaceutică respectivă.

Metode termice de sterilizare

Folosirea temperaturilor înalte la sterilizare se bazează pe distrugerea pirogenetică a celulelor microbiene, coagularea ireversibilă a proteinelor sau distrugerea sistemelor enzimatice a microorganismelor.

Sterilizarea cu vapori sub presiune se efectuează cu vapori saturați (presiune excedentară): $0,11+0,02$ MPa, la temperatura $(120+2)^\circ\text{C}$; $0,2+0,02$ MPa la temperatura $(132+2)^\circ\text{C}$, în sterilizatoare cu vapori (fig. 103).

Sterilizatorul cu vapori (autoclava) este fabricat din metal și compus dintr-o incintă, prevăzută în partea superioară cu un capac care închide ermetic cazanul cu ajutorul unor suruburi. Capacul cazanului este prevăzut cu manometru, ventil de siguranță, robinet pentru evacuarea aerului. El se închide etanș cu ajutorul unei garnituri demontabile, astfel ca să nu iasă vaporii. Cazanul se umple pînă la nivel cu apă, care se încălzește electric sau cu un arzător de gaz. Cînd apa din cazan începe să fiarbă, vaporii, o dată cu ieșirea lor din cazan, evacuează treptat și aerul din autoclavă. Procesul este adecvat, dacă spațiul sterilizatorului cu vapori este umplut numai cu vapori de apă saturați.

Apa care se introduce în sterilizatorul cu vapori trebuie să fie lipsită de săruri. Obiectele pentru sterilizat se așază pe un suport în spațiul incintei de sterilizare. Se închide apoi robinetul, se continuă încălzirea pînă cînd manometrul indică presiunea corespunzătoare temperaturii la care se face sterilizarea (de obicei, la $120^\circ+2^\circ\text{C}$). Pentru sterilizare optimă sînt necesare atît înlăturarea integrală a aerului din camera de sterilizare, cît și aranjarea corectă a obiectelor supuse sterilizării, pentru ca ele să fie scăldate liber de vapori.

Un aspect important al sterilizării prezintă momentul din care începe înregistrarea timpului de lucru, care trebuie să înceapă numai cînd materialul de sterilizat atinge temperatura necesară și s-a produs egalizarea temperaturii în întreg sterilizatorul cu vapori.

Camera de sterilizare poate avea diferite dimensiuni și poziții. În funcție de poziție, deosebim sterilizatoare cu vapori orizontale și verticale.

Sterilizarea cu vapori la temperatura $120+2^\circ\text{C}$ se recomandă pentru soluțiile substanțelor medicamentoase, durata procesului fiind în depedență de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase, de volumul soluției și aparatul utilizat (tab. 24).

Substanțele medicamentoase se sterilizează în flacoane sterile ermetic închise, grăsimile și uleiurile vegetale — în recipiente închise etanș.

Prin procedeul în cauză se sterilizează și ustensilele din sticlă, porțelan, metal, materialele de pansament, precum și tifonul, vata, hîrtia de filtru, hîrtia pergaminată. Durata sterilizării materialelor

Modul de sterilizare a soluțiilor injectabile la temperatura $120^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$

Volumul probei, ml	Durata minimă de timp, min
Până la 100	8
100—500	12
500—1000	15

menționate la temperatura $120^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ — 45 min, iar la $132^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ — 20 min. La sterilizarea obiectelor din cauciuc se folosește primul procedeu de sterilizare.

Instalațiile destinate pentru sterilizare prin filtrare se sterilizează, împreună cu filtrele-membrană, la temperatura $120^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ timp de 15 min (filtre cu diametrul 13 și 25 mm), 30 min (filtre cu diametrul 47, 50, 90, 142 mm) și 45 min (filtre cu diametrul 293 mm). Obiectele sus-numite se sterilizează în casolete de sterilizare, în ambalaj din hirtie pergaminată sau în strat de pânză dublu.

În cazuri excepționale se admite sterilizarea la temperaturi mai scăzute decât 120°C , cu condiția ca procedul să fie respectat conform monografiilor farmaceutice respective.

Metoda sterilizării cu aer

Sterilizarea cu aer încălzit se desfășoară în etuve, la temperatura $180\text{—}200^{\circ}\text{C}$ (fig. 104). Eficacitatea metodei depinde de următorii factori: temperatura și durata procesului; masa probei; gradul de

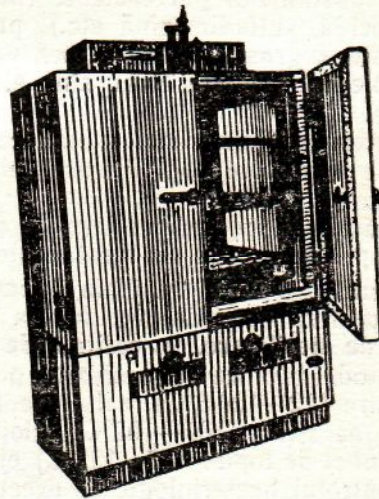


Fig. 104. Sterilizator cu aer încălzit (etuvă) model SSS-250

Tabelul 25

Regimul de sterilizare cu aer încălzit pentru substanțele medicamentoase pulverulente termostabile

Masa probei, g	Temperatura, °C	Durata minimă de timp, min
Până la 25	180	30
25—100	200	10
	180	40
	200	20
	180	60
100—200	200	30

Tabelul 26

Regimul de sterilizare cu aer încălzit pentru uleiuri și excipienți

Masa probei, g	Temperatura, °C	Durata minimă de timp, min
Până la 100	180	30
100—500	200	15
	180	40
	200	20

conductibilitate termică a obiectelor de sterilizat și felul de plasare a acestora în etuvă.

Metoda sterilizării cu aer încălzit se folosește mai ales la sterilizarea substanțelor pulverulente (natriu clorid, zinc oxid, novocaină, streptocidă, sulfadimezină etc.), precum și a uleiurilor vegetale și minerale, a grăsimilor, lanolinei, vaselinei, cerii. Pentru fiecare dintre obiectele de sterilizat sînt elaborate regimuri adecvate (tab. 25, 26).

Materialele din sticlă, metal, cauciuc siliconic, porțelan, instalațiile de sterilizare prin filtrare se sterilizează la 180°C timp de 60 min.

Eficacitatea metodelor termice de sterilizare se verifică cu ajutorul dispozitivelor de măsurat, testelor chimice și biologice.

Testul chimic al sterilizării constă în faptul că substanța chimică respectivă își modifică culoarea sau starea fizică la anumiți parametri de sterilizare. În calitate de indicatori chimici pentru controlul metodei termice de sterilizare pot fi folosiți: acidul benzoic (punct de topire 122—124,5°C), zaharoza (180°C), difenilhidrazina (195°C), acidul ascorbic (187—192°C), tiourea (180—184°C), acidul succinic (punct de topire 187—192°C) etc.

Controlul bacteriologic se execută cu ajutorul testului respectiv, în calitate de biotesturi folosindu-se probe de sol de livadă, precum

și test-microorganisme (colonii pure de microorganisme care formează spori de tipul *Bac. subtilis*, *Bac. mesentericus* etc.), introduse în aparat pe materiale speciale.

Sterilizarea cu substanțe chimice

Sterilizarea cu gaze. Obișnuit, se folosește etilenul oxid sau amestecul lui cu diferiți flegmatizatori (metil bromid, bioxid de carbon, freoni etc.). Mai frecvent se întrebuințează amestec de etilen oxid cu metil bromid, în raportul 1:2,5.

Sterilizarea cu gaze se execută în aparate de sterilizat cu gaze, staționare sau portative, având următoarele regimuri: etilen oxid — doza 2 g/dm³, temperatura sub 18°C, umiditatea relativă 80%, durata 960 min (16 ore); amestecul etilen oxid — metil bromid: doza 2 g/dm³, temperatura 55+5°C, umiditatea relativă 80%, durata 360 min (6 ore).

Obiectele de sterilizat cu gaz se împachetează în cutii confecționate din peliculă de polietilenă cu grosimea 0,06—0,2 mm sau în hîrtie pergaminată, metoda fiind recomandată mai ales pentru obiectele de cauciuc, sticlă, metal, polimeri.

Sterilizarea cu gaz are și dezavantaje: inflamabilitate; lipsa inerției chimice; acțiune iritantă. Materialele sterilizate cu gaz se folosesc numai după degazare, calitatea căreia se verifică cu ajutorul testelor chimice și biologice.

Sterilizarea cu soluții. În această metodă sînt folosite soluții de hidrogen peroxidat și preparatul *Dezoxon-1*. Sterilizarea se efectuează în vase închise, confecționate din sticlă, masă plastică sau acoperite cu email. Eficacitatea ei depinde de concentrația substanței active, durata sterilizării și temperatura soluției utilizate în calitate de agent.

Obișnuit, pentru această metodă de sterilizare se folosește soluție de hidrogen peroxidat 6%, cu temperatura sub 18°C, durata fiind 360 min (6 ore), sau la temperatura 50°C — 180 min (3 ore).

În același scop se folosește soluția de dezoxon 1%, cu temperatura sub 18°C, durata alcătuită 45 min.

Sterilizarea cu soluții chimice se efectuează prin cufundarea completă a obiectelor în soluție pe timpul respectiv, acestea fiind spălate apoi cu apă sterilă în condiții aseptice.

Metoda de sterilizare cu substanțe chimice se aplică pentru ustensile de material plastic, cauciuc, metale inoxidabile. Regimul de sterilizare se supraveghează prin metode fizico-chimice — determinarea conținutului substanțelor active în soluția inițială și în cea cu care se lucrează, precum și a temperaturii acesteia.

Aceste metode chimice de sterilizare se aplică pentru materialele care nu rezistă la sterilizare cu vapori și aer.

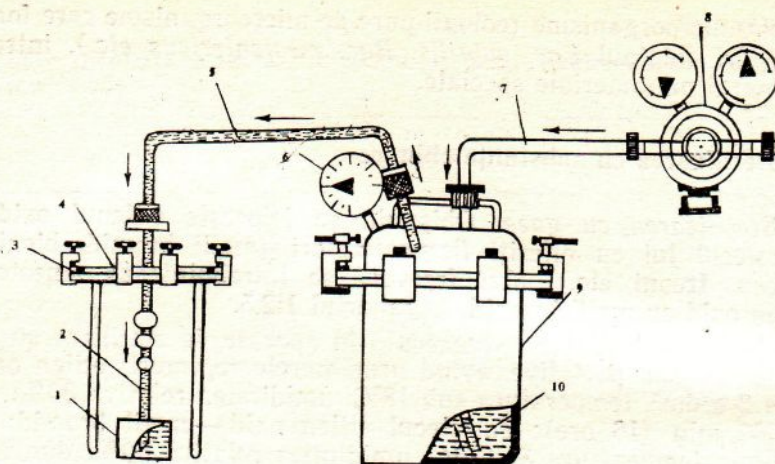


Fig. 105. Schema dispozitivului de sterilizare prin filtrare model USF-293-7:

1 — armatură pentru conectarea flacoanelor; 2 — conductă pentru soluția sterilă; 3 — membrană model Vladipor MEA-A; 4 — portfiltru model FD-293; 5 — conductă de alimentare cu soluție; 6 — manometru; 7 — conductă de gaz; 8 — reductor de gaz model BKA-25; 9 — butelie; 10 — țevă de preapresiune.

Sterilizarea prin filtrare

Soluțiile substanțelor medicamentoase termolabile se sterilizează prin filtrare, cu ajutorul filtrelor cu membrane și filtrelor de adâncime, care rețin microorganismele și sporii lor. În acest scop se folosesc dispozitive de sterilizare speciale (fig. 105).

Filtrele cu membrane rețin microorganismele după principiul sitelor (cernerii), ele posedând dimensiunea porilor constantă pe tot parcursul procesului (diametrul maxim nu depășește $0,25 \mu\text{m}$).

Filtrul de adâncime se caracterizează printr-un mecanism complicat de reținere a particulelor (cernere, absorbție), având în majoritatea cazurilor diferite dimensiuni ale porilor.

Pentru filtrele cu membrane, în specificațiile tehnice este indicat «punctul bulei» (mărimea presiunii minime a gazului necesară pentru substituirea lichidului de pe suprafața filtrului), care depinde direct de diametrul maxim al porilor filtrului.

În procesul de sterilizare prin filtrare deasupra filtrului de sterilizare se amenajează unul sau câteva prefiltre, porii cărora au dimensiuni mai mari sau egale cu cele ale filtrului.

Nu se recomandă utilizarea filtrelor de adâncime și prefiltrele confecționate din asbest și fibre de sticlă la sterilizarea formelor medicamentoase parenterale. Dacă însă aceste filtre și prefiltre totuși se folosesc, sub ele se instalează membrane filtrante de sterilizare.

Înainte și după filtrare se verifică etanșetatea instalației și «punctul bulei». Filtrarea are loc la presiune ridicată (până la $0,7 \text{ MP}$ pentru filtrele cu membrane), din partea nesterilă a instalației. Durata procesului nu trebuie să depășească 8 ore.

Sterilizarea cu iradiere

Sterilizarea cu raze ultraviolete este aplicată la formele medicamentoase mai rar decât celelalte metode, deoarece posedă acțiune de profunzime și poate provoca modificări ale substanțelor active. Razele ultraviolete mai posedă și acțiune bactericidă puternică.

Iradieră ultravioletă este adecvată pentru sterilizarea aerului din încăperile unde se lucrează aseptice. Din punct de vedere al acțiunii asupra germenilor (microorganismelor) sînt mai eficiente iradierea cu lungimea de undă între 253,7—257,5 nm.

Dezavantajul razelor ultraviolete constă în acțiunea vătămătoare asupra ochilor, iar la o durată mai mare — și asupra pielii. Se presupune că ele condiționează distrugerea sistemului enzim al celulelor microbiene, acționează asupra protoplasmei celulei formînd peroxizi organici toxici, în urma cărui fapt are loc fotodimerizarea tiaminelor.

Eficacitatea acțiunii bactericide a razelor ultraviolete depinde de lungimea de undă a emițătorului; doza radiației; tipul microorganismelor care sînt supuse procesului de inactivare; umiditatea și gradul de puritate ale mediului ambiant. Vom menționa că formele vegetative sînt mai sensibile decât sporiilor lor la acțiunea razelor ultraviolete (doza razelor trebuie să fie de 10 ori mai mare pentru a distruge sporiile). Umiditatea sporită, precum și prezența particulelor de praf micșorează considerabil eficacitatea procesului.

Sterilizarea cu radiații γ este practică relativ rar, deoarece puterea de pătrundere a ei este destul de mare, fiind necesare activități costisitoare de siguranță pentru manipulare. Aplicarea acestor raze este limitată la unele materiale chirurgicale.

Procesul în cauză este cunoscut și sub numele «sterilizare prin iradiere la rece», principiul lui bazîndu-se pe administrarea unei doze determinate de energie absorbită, capabilă să producă transformări ireversibile și moartea microorganismelor.

Un avantaj al radiațiilor γ constă în faptul că ele pătrund prin materialele obișnuite, ceea ce oferă posibilitatea de sterilizare prin materialul de ambalaj. Pot fi sterilizate materiale de sutură, obiecte de metal, cauciuc și anumite materiale plastice (de exemplu polietilena).

Procedeul de iradiere cu raze nu-și găsește însă aplicare largă în farmacie, deoarece poate produce un șir de descompuneri chimice în preparate. De exemplu, la antibiotice s-a observat o colorație slabă, iar la soluțiile de glucoză, fructoză, zaharoză și unele unguente — descompuneri.

Sterilizarea cu vibrații ultrasonore

Acest proces, în care se aplică vibrații cu frecvența de peste 30 000 perioade pe secundă, posedă proprietăți bactericide însemnate. Folosirea ultrasunetelor în farmacie se bazează pe puterea mare de dis-

persare, acțiunea de încălzire a mediului, precum și pe mișcarea foarte rapidă a particulelor mediului expus vibrațiilor.

Procedeul de sterilizare cu vibrații ultrasonore este mai rezultativ dacă se aplică în prezența oxigenului, ceea ce practic nu se recomandă în cazul mai multor substanțe medicamentoase.

Utilizarea ultrasunetelor la sterilizare este limitată și dat fiind faptul că ea influențează negativ asupra unor substanțe medicamentoase.

FORME MEDICAMENTOASE INJECTABILE

Medicamentele injectabile prezintă soluții, suspensii, emulsii injectabile sau pulberi ce se dizolvă înainte de injectare într-un solvent steril și aprotogen. Printre ele se numără și substanțele medicamentoase solide înfiolate sau comprimate, care în momentul administrării se dizolvă în solventul respectiv sau se inoculează în țesuturile organismului sub formă de implante.

Soluțiile substanțelor medicamentoase destinate pentru administrare parenterală, cu volumul 100 ml și mai mult, se numesc perfuzii și se inoculează în organism cu ajutorul perfuzorului.

Deja în sec. XVIII s-au administrat la oameni injecții intravenoase saline, injecții subcutanate cu diferite substanțe medicamentoase și s-au practicat transfuzii de sânge. În 1831, savantul francez Pravaz a propus folosirea seringii, care îi poartă numele și cu care se introduce prin intermediul acului lichide sub piele. Iar în jumătatea a doua a sec. XIX s-au făcut descoperiri importante care au impulsat cercetările în cauză: Pasteur a studiat tehnica de sterilizare a medicamentelor injectabile, Koch a aplicat sterilizarea cu aer fierbinte și cu vapori de apă, iar Chamberland a inventat un filtru care reținea bacteriile. În 1856, savantul scoțian Wood a administrat soluție de atropină sulfat, folosind un instrument nou, seringă. Același savant este considerat întemeietorul tratamentului cu forme medicamentoase injectabile.

În același secol, Limousin, Pel, Flidlander, Schmidt preconizează și stabilesc modele de flacoane-fiole pentru păstrarea formelor medicamentoase injectabile în doza necesară de administrat o dată etc.

S-a constatat că preparatele medicamentoase injectabile se resorb ușor și integral, acționează rapid, iar viteza de resorbție depinde de locul unde se face injecția. Formele medicamentoase injectabile inoculate intravenos, spre exemplu, sau în țesuturi cu vase sanguine limfatice manifestă superioritate, întrucât substanțele active, intrând direct în torentul circulator, difuzează în tot organismul și acționează rapid deja după câteva secunde de la injectare. Substanțele medicamentoase administrate sub formă de injecții intramusculare încep să se resoarbă doar după câteva minute.

Sub formă de medicamente injectabile se administrează substanțe medicamentoase intolerate pe cale bucală sau care se inactivează în tractul gastrointestinal, mai ales când e necesară fie o ac-

țiune rapidă și eficace, fie înlăturarea unor reacții secundare provocate de substanțele medicamentoase. De exemplu, morfina administrată pe cale bucală este constipantă, iar salicilații, hormonii irită tractul gastrointestinal etc. Efectele în cauză nu se mai produc atunci când substanțele similare se administrează sub formă de injecții. Plus la acestea, doza activă sau toxică a substanțelor medicamentoase variază în limite largi, iar în cazul administrării pe cale injectabilă este considerabil mai redusă.

Avantajele formelor medicamentoase injectabile constau și în faptul că ele conțin substanțe medicamentoase și solvenți puri în cantități exacte, ceea ce asigură o dozare riguroasă. Ele produc efect rapid și sigur comparativ cu administrarea pe cale bucală, chiar în doze mai mici, debitul acțiunii fiziologice putînd fi controlat direct.

Folosirea formelor medicamentoase injectabile permite localizarea acțiunii substanțelor medicamentoase într-o anumită regiune a corpului; de asemenea pot fi evitate efectele secundare.

O importanță deosebită prezintă și faptul că la folosirea în injecții a soluțiilor apoase, ele pot fi izotonizate, aduse la valoarea pH-ului necesar, apropiat de cel al serului sanguin, în scopul de a le face mai tolerabile și avînd acțiuni de durere micșorată.

Formele medicamentoase injectabile pot fi preparate în cantități mari, cu stabilitate și conservare asigurată, ferite de acțiunea agenților atmosferici și contaminarea cu microorganisme. Sub formă de medicamente injectabile pot fi administrate parenteral substituenți de plasmă, sînge conservat, preparate de plasmă etc. Poate fi efectuată la fel și alimentarea artificială a organismului, folosind preparate medicamentoase respective.

Dezavantajele formelor medicamentoase injectabile constau în faptul că uneori injecțiile sînt acceptate mai greu de bolnavi, deoarece ca regulă sînt dureroase.

Substanțele medicamentoase dintr-un număr restrîns de soluții injectabile sînt mai puțin stabile în raport cu formele medicamentoase solide (pulberi, comprimate).

Cînd formele medicamentoase sînt contaminate cu bacterii patogene, acestea provoacă infectarea organismului.

Unele forme medicamentoase injectabile pot acționa direct asupra sîngelui, coagulîndu-l, precum și asupra nervilor și vaselor sanguine, lezîndu-le, iritîndu-le sau excitîndu-le.

Administrarea formelor medicamentoase injectabile necesită și un personal medical specializat pentru efectuarea procedurii.

Formele medicamentoase injectabile pot provoca și accidente, uneori grave, mai ales atunci cînd conțin impurități în suspensie sau cînd sînt injectate fără un control atent.

Dintre dezavantajele soluțiilor injectabile mai pot fi menționate tehnica de preparare dificilă și reacțiile alergice la bolnavii sensibili.

Căile de administrare a formelor medicamentoase injectabile

Cele mai importante căi de administrare a formelor medicamentoase injectabile sînt: intracutanată, subcutanată, intramusculară și intravenoasă (fig. 106).

Injecțiile subcutanate (*s. c.*) sau hipodermice se introduc sub piele, în țesuturile superficiale. Se aplică mai ales în țesuturile musculare ale brațelor, picioarelor sau abdomenului.

Injecțiile intramusculare (*i. m.*) se administrează în interiorul masei musculare. Concentrația în sînge a substanțelor medicamentoase se realizează după aproximativ o oră după injectare. Substanțele active se absorb rapid sau lent, depedent de natura vehiculului, gradul de dispersare a substanțelor medicamentoase, mărimea particulelor (în cazul suspensiilor). Locul de injectare trebuie să fie departe de nervi și vasele de sînge principale, iar volumul administrat — limitat.

Injecțiile intravenoase (*i. v.*) se practică direct în interiorul unei vene, concentrația maximă în sînge producîndu-se imediat după injectare. Cînd preparatele injectabile se introduc intravenos, biodisponibilitatea substanțelor active este maximă, iar efectul farmacologic incontinuu.

Pe lîngă metodele principale de administrare a formelor medicamentoase pentru injecții se mai folosesc și alte căi:

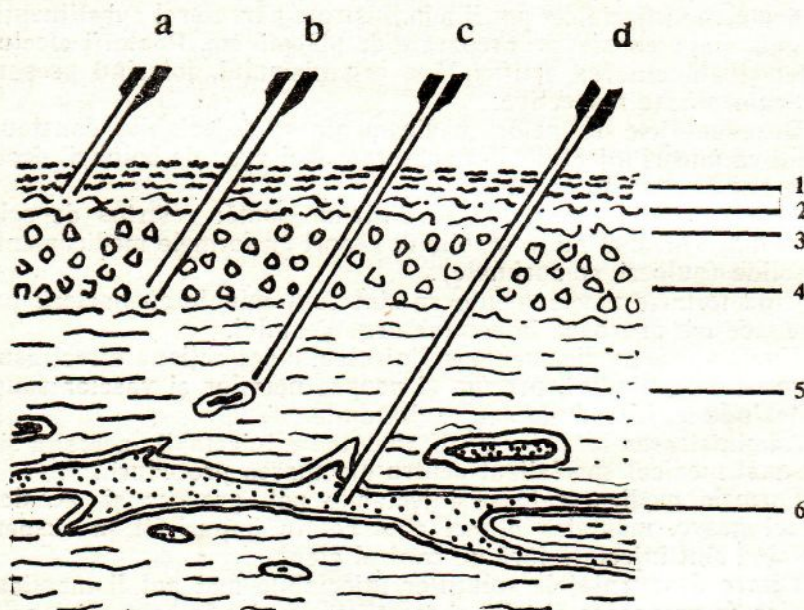


Fig. 106. Căile principale de administrare a soluțiilor injectabile:

a — intracutan sau intradermal (pentru soluțiile de diagnosticare); b — subcutan; c — intramuscular; d — intravenos; 1 — strat corneus; 2 — epiderm; 3 — derm; 4 — țesut subcutanat; 5 — mușchi; 6 — venă.

injecții intraarteriale (cu acțiune imediată);
injecții intraarticulare (practicate în articulații, cu scopul de a obține un efect local: administrarea corticosteroizilor cu acțiune antiinflamatoare);
injecții intracardiace, intrasternale, peridurale (în temei, folosite în cazuri de urgență).
Mai există metode de injectare intrapleurală și intraperitoneală.

Prepararea soluțiilor injectabile

În conformitate cu Farmacopea de Stat și alte documente tehnice de normare, soluțiile injectabile se prepară prin metoda masă-volum. Schema tehnologică conține o serie de etape succesive: alegerea flacoanelor, dopurilor și altor materiale auxiliare, spălarea și sterilizarea flacoanelor, dopurilor și substanțelor auxiliare; prepararea soluțiilor injectabile, stabilizarea și analiza calitativă și cantitativă a acestora; filtrarea soluției; umplerea flacoanelor și astuparea lor; controlul privind incluziunile mecanice; sterilizarea soluțiilor; controlul repetat al soluțiilor sterilizate; etichetarea.

Ambalajul medicamentelor injectabile. Formele medicamentoase injectabile se condiționează în flacoane de sticlă și în pungi de material plastic, care asigură stabilitatea și sterilitatea lor.

Flacoanele se confecționează din sticlă neutră tip sînge conservat, SN-2, avînd capacitatea 50, 100, 250, 450 și 500 ml. Se folosesc la ambalare și flaconașe pentru condiționarea preparatelor medicamentoase, la fel din sticlă SN-2, cu capacitatea 10 și 20 ml.

În cazuri excepționale se admite folosirea la ambalarea formelor medicamentoase în cauză a recipientelor din sticlă alcală sau din sticlă medicală pentru ambalaj străvezie, dotate cu dopuri. Aceste recipiente se utilizează numai după prelucrare specială și numai pentru soluțiile injectabile cu termen de valabilitate ce nu depășește 48 ore.

Sticla prezintă ca atare o soluție solidă suprarăcită de silicați (Na_2SiO_3) și oxizi ai metalelor (Na_2O , CaO , MgO , B_2O_3 , Al_2O_3), dintre care natriul silicat este solubil în apă. Aceasta spală bazele alcaline de pe suprafața ambalajului, natriul silicat trecînd în soluție și supunîndu-se hidrolizei. Ca rezultat, apa poate căpăta reacție alcalină, iar substanțele medicamentoase pot suferi în mediul alcalin rezultat diferite modificări (hidroliză, oxidoreducere etc.).

Pentru închiderea flacoanelor se folosesc dopuri de cauciuc cu caracteristici ce corespund restricțiilor documentelor tehnice de normare. Distingem diferite tipuri de dopuri: IR-21 (culoare bej), din cauciuc de silicon; 25 P (culoare roșie), din cauciuc natural; 52-369, 52-369/I, 52-369/II (culoare neagră), din cauciuc butilic. Utilizarea repetată a dopurilor de cauciuc permise în farmacie din secțiile de boli infecțioase ale spitalelor se admite numai după o prelucrare respectivă. Este interzisă folosirea dopurilor care au mai mult de trei orificii.

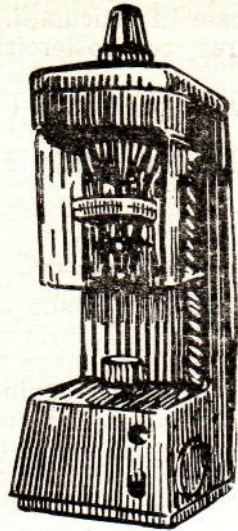


Fig. 107. Dispozitiv semiautomat pentru etanșarea flacoanelor cu căpăcele de aluminiu model ZP-1.

La etanșarea flacoanelor cu soluții injectabile se folosesc și dopuri cu mai multe orificii, însă acoperite cu pelicule de celofan fără lac, deoarece acestea nu provoacă modificări fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase.

La prepararea soluțiilor injectabile cu conținut de substanțe gazoase (etanol, natriu hidrocarbonat), acid paraaminosalicilic, acid ascorbic etc. dopurile de cauciuc se folosesc numai o singură dată.

Flacoanele de sticlă pot fi închise de asemenea cu dopuri rodate de sticlă, care se spală și se sterilizează concomitent cu ustensilele de sticlă. Dacă se folosesc dopuri de sticlă, ultimele se învelesc cu hîrtie pergaminată muiată în apă (ea devine moale fără a pierde din duritate, iar după uscare încinge strins gîtul recipientului și dopul).

Flacoanele mai pot fi astupate cu dop de cauciuc prevăzut cu garnitură de aluminiu valțată pentru etanșare, avînd porțiunea centrală liberă pentru a introduce acul de seringă. Etanșarea cu astfel de dopuri se efectuează cu ajutorul unui dispozitiv semiautomat (fig. 107).

Recipientele și dopurile utilizate la ambalarea formelor medicamentoase injectabile se spală și se dezinfectează conform restricțiilor documentelor tehnice de normare.

Prelucrarea recipientelor, dopurilor de cauciuc, căpăcelor de aluminiu. Recipientele noi, precum și cele folosite aduse din secțiile spitalelor de boli infecțioase se clătesc în exterior și interior cu apă potabilă, pentru a înlătura impuritățile mecanice, resturile de substanțe medicamentoase, apoi se înmoaie pe 20—25 min în soluție caldă (50—60°C) de detergent; cele impurificate se țin în soluție aproximativ o oră. În calitate de detergenți se folosesc: suspensia pulberii de muștar 1:20, soluții apoase de *Dezmol* (0,25%), *Progress*, *Novosti*, *Lotos*, *Astra* (0,5%).

După înmuiere, recipientele se spală cu aceeași soluție folosind raspărul sau mașina de spălat, apoi se clătesc de trei ori cu apă potabilă și de trei ori cu apă purificată proaspăt preparată.

Pentru a verifica calitatea curățării recipientelor, suprafața internă a lor, spălată și uscată, se înmoaie cu 3—5 ml soluție colorată care se agită timp de 10 s, în scopul de a o repartiza uniform pe pereți, apoi se înlătură brusc cu șuvoi de apă. Dacă vasul e curat, pe pereții lui nu trebuie să rămână pete galbene (gradul întâi de purificare). Prepararea soluției colorate: în 70 ml etanol 90% încălzit la 60°C se dizolvă câte 0,2 g de coloranți mărunțiți (sudan III și albastru de metilen), apoi se adaugă 10 ml soluție de amoniac 20—25% și 20 ml apă purificată; totul se agită. Soluția poate fi utilizată timp de șase luni.

Gradul de îndepărtare completă a detergenților prin spălare se determină prin umplerea deplină cu apă purificată a recipientului și clătirea lui. În apa rezultată se înmoaie un tampon de vată, pe care se picură 1—2 picături soluție de fenolitaleină. Prezența rezidului de detergent va condiționa apariția culorii roze.

Dopurile de cauciuc neutilizate se prelucrează astfel: se spală manual ori în mașină de spălat cu soluție încălzită la 50—60°C de 0,5% detergent *Lotos* ori *Astra* timp de 3 min (raportul dintre masa dopurilor și soluțiilor detergentului — 1:5), apoi se clătesc de cinci ori cu apă potabilă fierbinte, se fierb timp de 30 min cu soluție de natriu hidrocarbonat 1%, se spală cu apă potabilă, apoi de două ori cu apă purificată. Astfel prelucrate, dopurile se introduc în vase de sticlă, se toarnă peste ele apă purificată, vasul se astupă și se sterilizează în autoclavă la 122°C timp de 60 min, pentru a înlătura de pe suprafață reziduurile de sulf, tiuram, zinc și alte impurități. După sterilizare apa se înlătură, iar dopurile se mai spală o dată cu apă purificată, apoi se sterilizează în casolete de sterilizare la 122°C timp de 45 min.

Dacă dopurile de cauciuc se prepară în rezervă, ele nu se sterilizează după prelucrare, ci se usucă în etuvă la temperatură mai joasă de 50°C timp de 120 min. Se păstrează nu mai mult de un an în recipiente închise, la loc răcoros și ferit de lumină. Înainte de întrebuințare se sterilizează la 122°C timp de 45 min.

Dopurile de cauciuc utilizate se clătesc cu apă purificată proaspăt preparată, se fierb de două ori timp de 20 min cu apă purificată, schimbând-o de fiecare dată, apoi se sterilizează la 122°C timp de 45 min. Astfel sterilizate, ele se păstrează în casolete închise timp de 72 ore. După deschiderea casolețelor, dopurile pot fi utilizate numai pe parcursul a 24 ore.

Căpăcelele de aluminiu destinate pentru ambalarea soluțiilor injectabile și picăturilor oftalmice se mențin 15 min în soluție 1—2% de detergent încălzită la 70—80°C, apoi se spală cu apă potabilă curgătoare și se usucă în etuve la 50—60°C. Se păstrează în vase închise, pentru a exclude impurificarea.

Stabilizarea soluțiilor injectabile. Una dintre cerințele principale față de soluțiile injectabile este stabilitatea lor în procesul prepară-

rii, păstrării de lungă durată și utilizării. Acest factor e deosebit de important dacă se ia în considerație faptul că prezența cantităților infime a produselor de descompunere a substanțelor medicamentoase în sine și țesuturi poate avea urmări grave pentru bolnav.

Metodele contemporane de analiză a soluțiilor injectabile (cromatografia, spectrofotometria, electroforeza etc.) oferă posibilitatea studierii aprofundate a schimbărilor calitative și cantitative în soluții, precum și a cineticii produselor chimice (hidroliză, oxidoreducere, decarboxilare, polimerizare, destrucție fotochimică etc.), cât și a stabilirii mărimii optime a pH-ului mediului, a selectării stabilizatorului, termenelor de valabilitate și de administrare a soluțiilor.

Pentru a mări gradul de stabilitate a formelor medicamentoase pentru injecții se aplică diferite procedee fizice și chimice de stabilizare.

Procedeele fizice de stabilizare a soluțiilor injectabile includ: fierberea apei pentru injecții cu răcire ulterioară rapidă; saturația apei cu bioxid de carbon și gaze inerte; recristalizarea substanțelor medicamentoase; prelucrarea soluțiilor cu adsorbanți. În condițiile de farmacie, cel mai frecvent utilizată este fierberea apei cu răcire ulterioară bruscă, în urma căreia conținutul de oxigen liber în apă se micșorează de la 9 pînă la 1,4 mg la 1 litru, micșorîndu-se astfel intensitatea proceselor de oxidoreducere.

Procedeele de fierbere cu răcire ulterioară bruscă este folosit de asemenea cu scopul micșorării conținutului în apă pentru injecții a bioxidului de carbon — fapt de mare importanță în cazul soluțiilor substanțelor medicamentoase care formează cu el precipitate insolubile sau care se descompun în prezența lui. Din aceste considerente, cu apă pentru injecții proaspăt fiartă se prepară soluțiile de hexenal de 2,5 și 10%, cele de eufilină 12% etc.

Recristalizarea substanțelor medicamentoase se aplică pentru a înlătura impuritățile ce se conțin în substanțele medicamentoase. Procedeele pot fi folosite pentru purificarea hexametilentetraminei, în caz dacă substanța medicamentoasă nu corespunde cerințelor de calitate pentru injecții (conține amine, săruri de amoniu și parafarm). Hexametilentetramina se dizolvă în etanol la încălzire pînă se obține soluție saturată; după răcirea soluției rezultă un precipitat cristalin, care se separă prin hîrtie de filtru, se usucă între două foi de hîrtie de filtru, apoi se analizează din nou.

Utilizînd procedeul de recristalizare, a fost elaborată metoda obținerii soluției de izoniazidă cu concentrația 10% în fiole, cu termenul valabilității de doi ani. Etapa principală a procesului tehnologic de obținere a formei medicamentoase stabile o constituie recristalizarea izoniazidei în soluția 2,5% de unithiol, precum și înfiolarea în mediu de azot.

Impuritățile din soluțiile substanțelor medicamentoase (fierul și produșii colorați) se înlătură din soluțiile injectabile, folosind în calitate de adsorbant cărbunele activat de mesteacăn de calitate A. 0,3—0,5% de cărbune activat din volumul total al soluției se adaugă pe parcursul preparării soluțiilor de calciu gluconat, calciu glu-

taminat, glucoză etc.; amestecul se agită timp de 10 min (soluția de calciu gluconat se încălzește pînă la fierbere și se filtrează apoi prin filtru gofrat dublu). Nu se admite substituirea cărbunelui activat de calitate A cu comprimate de carbolen, deoarece ele conțin substanțe auxiliare (zahăr, amidon etc.).

Metodele chimice de stabilizare se bazează pe faptul că toate procesele complicate și variate de distrucție a substanțelor medicamentoase în soluții apoase pot fi clasificate în două grupuri: hidroliză și oxidare.

Hidroliza prezintă procesul schimbării de ioni dintre diferite substanțe și apă și poate fi redată prin expresia:



unde BA semnifică substanța ce se hidrolizează; HA și BOH — produsele hidrolizei.

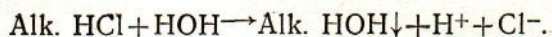
Dintre substanțele ce hidrolizează vom menționa sărurile, esterii, proteinele, hidrocarburile etc. Procesul de hidroliză al sărurilor este influențat de așa factori ca: originea chimică a lor, valoarea pH-ului, temperatura, concentrația etc.

Privitor la originea chimică a sărurilor accentuăm că hidrolizează numai acelea la care unul sau ambele componente au acțiune slabă. Sărurile obținute din acizi puternici și baze puternice (de exemplu NaCl) nu hidrolizează, soluțiile lor apoase fiind neutre.

Hidroliza sărurilor poate fi reglată prin modificarea concentrației ionilor H^+ și OH^- în soluțiile saline, dirijînd procesul în direcția scontată. Gradul de disociere a apei și concentrația ionilor H^+ și OH^- în soluție crește de asemenea la ridicarea temperaturii. Astfel, sporește posibilitatea de interacțiune a acestor ioni cu ioni sărurilor, formîndu-se compuși ai hidrolizei cu grad de disociere scăzut.

Hidroliza sporește în cazul diluării soluțiilor cu apă, atunci cînd unul dintre componentele sării prezintă un electrolit puternic. Gradul hidrolizei electrolitilor stabili în acest caz nu depinde de diluție. În legătură cu aceasta, diferite variante de hidroliză a sărurilor pot fi reduse practic la cîteva tipuri.

Primul tip de hidroliză este hidroliza sărurilor formate din baze organice slabe și acizi puternici (sărurile alcaloizilor și ale unor baze organice). Se știe că în soluții apoase sărurile alcaloizilor condiționează de regulă un mediu acid slab, influențat de hidroliza sărurilor alcaloizilor și însoțit de formarea acidului cu grad de disociere puternic:



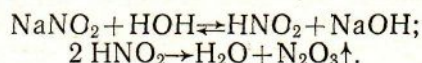
Silicații — parte componentă a sticlei recipientelor, în contact cu soluția hidrolizează. Ca rezultat, concentrația ionilor de hidrogen în soluție începe să se micșoreze și concomitent are loc acumularea grupărilor oxhidrile, creșterea pH-ului, procesul accelerîndu-se la sterilizare și păstrare. Dacă ultimul nu este oprit la timp, alcaloizii, ca baze greu solubile, încep a forma precipitat, iar mediul alcalin for-

mat provoacă degradarea rapidă a bazelor de alcaolizi. Pentru a evita procesul în cauză, la soluțiile de alcaolizi-săruri se adaugă acid liber, ceea ce duce la formarea surplusului ionilor de hidrogen, micșorînd astfel disociația apei. Acidul micșorează hidroliza sărurilor și deplasează echilibrul reacției în stînga, fortificînd stabilitatea soluției.

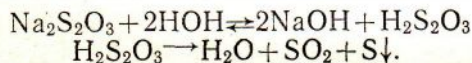
Mărimea optimă a pH-ului și cantitatea stabilizatorului care trebuie adăugată se stabilește pentru fiecare soluție. Astfel, la soluția de dibazol cu concentrația 1% sau 2% se adaugă 10 ml soluție de acid clorhidric, 0,1 N la 1000 ml (termenul valabilității 30 de zile), la soluția de novocaină 0,25%, 0,5%, 1%, 2% — respectiv, 3, 4, 9, 12 ml soluție de acid clorhidric 0,1 N la 1000 ml (termenul valabilității — 30 zile) sau soluție de acid clorhidric 0,1 N pînă la mărimea pH-3,8—4,5.

Tipul doi e prezentat de hidroliza sărurilor formate din baze puternice și acizi slabi. Din acest grup fac parte: natriul nitrit, natriul tiosulfat, cafeina-natriu benzoat etc.

Procese hidrolitice, după cum se știe, se accelerează în mediu acid, aciditatea putînd fi determinată prin prezența în apă a bioxidului de carbon. Soluțiile sărurilor descrise mai sus se stabilizează prin introducerea în componența lor a natriului hidroxid sau a natriului hidrocarbonat, cu scopul de a obține un mediu cu proprietăți alcaline slabe. Bunăoară, pentru stabilizarea a 1000 ml soluție de natriu nitrit 1% se recomandă de adăugat în calitate de stabilizator 2 ml soluție 0,1 N de natriu hidroxid. Stabilizatorul blochează procesul hidrolizei, deplasînd echilibrul reacției în stînga:



Soluțiile de natriu tiosulfat pot să se descompună în procesul sterilizării, eliminînd sulf și anhidridă sulfurică:



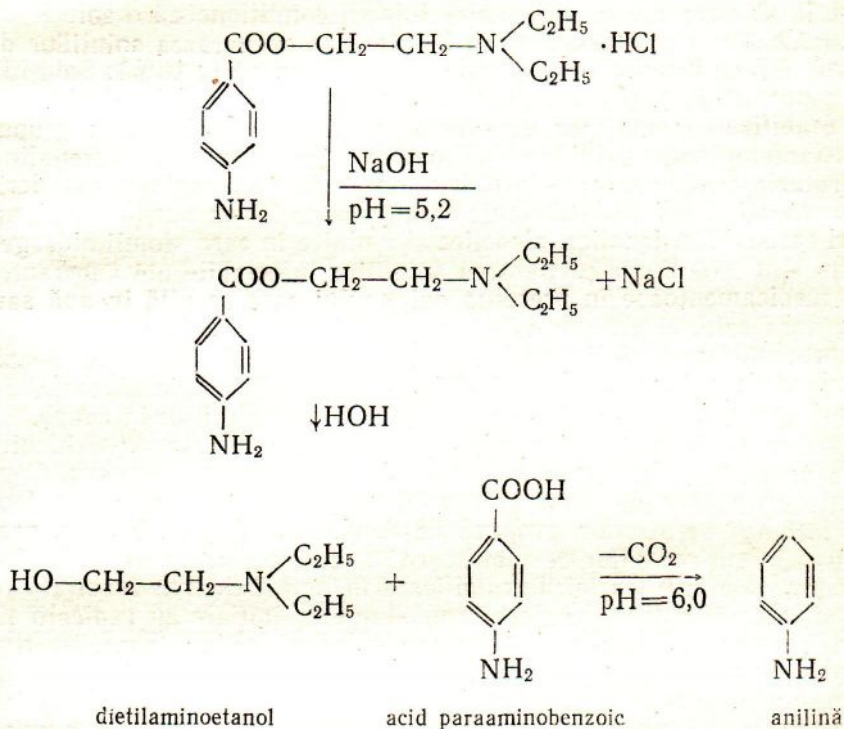
Pentru a stabili 1 litru soluție de natriu tiosulfat 30%, se adaugă 20,0 g natriu hidrocarbonat (pH-ul se află în limitele 7,5—8,5).

Tipul trei îl constituie hidroliza compușilor organici, care prezintă procesul de descompunere a substanțelor organice în prezența apei cu formarea a două sau a mai multor substanțe. Descompunerii hidrolitice se supun mai frecvent legăturile atomice ale carbonului cu alți atomi (halogeni, oxigen, azot etc.). Multe substanțe medicamentoase includ grupări esterice, amide, lactone etc., care de asemenea hidrolizează în soluții apoase.

Hidroliza esterilor este una dintre cele mai des întîlnite tipuri de hidroliză în procesul preparării soluțiilor injectabile. Esterii hidrolizează atît în mediu acid, cît și în mediu alcalin, hidroliza acidă a lor fiind reversibilă.

Spre deosebire de hidroliza acidă, cea bazică prezintă un proces ireversibil, deoarece cauzează formarea alcoolului și sărurilor acizi-

lor — drept urmare rezultă depășirea hidrolizei acide de mii de ori comparativ cu hidroliza bazică. Drept exemplu de hidroliză alcalină poate servi novocaina clorhidrat în soluții apoase sau slab neutre (soluția este stabilă la valoarea pH=3,8—4,5). La un pH egal cu 5,2 novocaina clorhidrat se descompune și își micșorează considerabil proprietățile anestetice; produsele descompunerii: dietilaminoetanolul și acidul paraaminobenzoic. La creșterea pH-ului pînă la 6,0 și mai mult se produce decarboxilarea acidului paraaminobenzoic, cu formarea anilinei — produs toxic:



Cu scopul de a stabiliza soluția de novocaină clorhidrat se adaugă în ea soluție de acid clorhidric 0,1 N pînă la pH=3,8—4,5. Procedul prezintă însă unele inconveniente din punct de vedere biofarmaceutic, întrucît s-a stabilit că soluțiile anesteticilor locali, printre care și novocaina, în mediu acid își micșorează brusc acțiunea terapeutică (de exemplu scăderea valorii pH-ului soluției de la 8,4 pînă la 3,2 duce la micșorarea efectului anestetic).

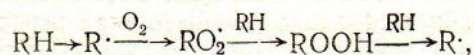
La injectarea formei medicamentoase soluția-tampon a țesuturilor transformă treptat novocaina clorhidrat în novocaină bază, care exercită acțiunea terapeutică. Soluțiile cu proprietăți acide pronunțate, folosite pentru anestezie, diminuează acest proces: soluția se absoarbe parțial în albia sanguină și limfatică, unde se distruge treptat; acțiunea terapeutică a substanței medicamentoase scade.

Prin urmare, creșterea pH-ului soluțiilor de anestetici cu acțiune terapeutică locală are mare importanță biofarmaceutică, dat fiind că mărește biodisponibilitatea acestora.

Gruparea esterică din molecula novocainei în mediu neutru și alcalin în procesul preparării și păstrării soluției duce la scăderea proprietăților anestetice și apariția unor efecte secundare. Pentru a nu admite distrucția novocainei e necesar de a micșora pH-ul soluției. Varianta optimă în cazul dat va fi prepararea soluțiilor de novocaină nemijlocit înainte de întrebuințare, folosind componente uscate: novocaină, natriu clorid, natriu bifosfat, în concentrație 0,65%, care fiind dizolvate în apă pentru injecții condiționează o soluție cu pH=7,2. Amestecul uscat poate fi folosit la prepararea soluțiilor de novocaină de diferite concentrații (de la 0,25 până la 10%). Soluțiile cu concentrația mai mare de 4% se prepară fără natriu clorid.

Stabilizarea soluțiilor de substanțe ușor oxidabile. Din grupul substanțelor ușor oxidabile fac parte: acidul ascorbic, adrenalina hidrotartrat, etilmorfina clorhidrat, vicasolul, novocainamida, derivații fenotiazinei, alte substanțe medicamentoase cu conținut de grupe carboxilice, fenolice, alcoolice și aminice în care atomii hidrogenului sînt mobili. La prepararea soluțiilor injectabile ale substanțelor medicamentoase în prezența oxigenului care se află în apă sau deasupra soluției are loc oxidarea substanțelor respective, mai ales în procesul sterilizării termice. Ca rezultat al oxidării se formează produse de oxidare cu proprietăți toxice sau fiziologic inactivă, de aceea apare necesitatea de a spori stabilitatea soluțiilor în cauză.

Procesul de stabilizare a soluțiilor substanțelor ușor oxidabile se bazează pe cunoașterea mecanismului de oxidare a acestora. Concepția contemporană a mecanismului de oxidare se bazează pe teoria formării peroxizilor, propusă de S. N. Bah și I. O. Engler, precum și teoria reacțiilor de ramificare în lanț, elaborată de N. N. Semionov. Conform teoriei de ramificare în lanț, oxidarea rezultată în urma interacțiunii moleculare a substanțelor inițiale cu radicalii liberi, care se obțin sub influența factorilor ce inițiază procesul (lumina; energia termică; adaosul unor cantități oligodinamice de substanțe ce formează ușor radicalii; unele impurități etc.). Radicalul liber inițiază lanțul proceselor de oxidare, în urma căruia rezultă un produs intermediar — hidroperoxidul — și un nou radical liber. Descompunându-se, hidroperoxidul formează de asemenea radicali liberi, fapt ce condiționează ramificarea lanțurilor inițiale. Procesul oxidării poate fi redat simplificat sub formă de etape succesive:



unde RH este substratul ce se oxidează; R· — radicalul alchilic; RO₂· — radicalul peroxid; ROOH — hidroperoxidul.

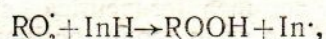
Conform acestei scheme, procesul de oxidare poate fi întrerupt prin următoarele metode: introducerea substanței care reacționează ușor cu radicalii alchili, în urma cărui fapt numai parțial radicalii R· se vor transforma în radicali RO₂·; adăugarea compușilor

care reacționează ușor cu radicalul peroxid, fapt ce micșorează viteza obținerii ROOH și formarea unor noi radicali; introducerea substanțelor care distrug hidroperoxizii și evită obținerea produselor moleculare.

Inhibitorii utilizați pentru evitarea proceselor de oxidare se clasifică în trei grupuri:

1) inhibitorii care întrerup lanțul în urma reacției cu radicali alchili (acid ascorbic, analgină, rezorcină, salsolin etc.). Ei întrerup reacția oxidării prin legarea radicalului alchilic ($R\cdot$) pînă la ramificarea lanțului, ducînd la efectul scontat numai în lipsa oxigenului, deoarece moleculele reacționează imediat cu radicali alchili;

2) inhibitori care întrerup lanțul după reacția în locul radicalului peroxid (fenolii aromatici, aminele aromatice, aminofenolii). Acești antioxidanți reacționează cu radicalii peroxizi conform ecuației:



unde InH exprimă antioxidantul; $In\cdot$ — radicalul antioxidant puțin activ.

Acțiunea de torpilare a inhibitorului depinde aici de viteza reacției dintre radicalul peroxid și inhibitor, de intensitatea radicalilor $In\cdot$ rezultați (cu cît este mai puțin activ $In\cdot$, cu atît este mai puternic efectul de torpilare), precum și de stabilitatea inhibitorului la acțiunea directă a oxigenului;

3) inhibitori ce distrug hidroperoxizii. Acești antioxidanți transformă hidroperoxizii în compuși care nu formează radicali liberi, slăbesc procesul de oxidare. Ei conțin atomi de sulf, fosfor, azot (natriu sulfid, natriu metabisulfid, rongalit, tiouree, metionină, cisteină). Acțiunea de inhibare a acestor antioxidanți este cu atît mai puternică cu cît e mai mare viteza reacției lor cu hidroperoxidul.

Un grup aparte de substanțe care încetinesc procesul oxidării substanțelor medicamentoase îl constituie complexonii. Degradarea substanțelor medicamentoase este catalizată de prezența ionilor metalici bi- și trivalenți. Cei mai activi sînt, în ordine: Pb^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Cr^{3+} . Ionul Cu^{2+} acționează ca oxidant chiar și în absența aerului.

Ionii nimeresc în soluțiile substanțelor medicamentoase din sticla recipientelor ori în calitate de impurități prezente în substanțele medicamentoase. Cu scopul stabilizării soluțiilor se folosesc în acest caz trilonul B, calciul tetacin, care leagă cationii metalelor în compuși complecși inactivi față de hidroperoxizi.

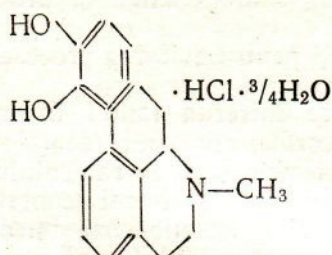
Un exemplu caracteristic de utilizare a complexului de stabilizatori este soluția de apomorfina clorhidrat, care se prepară în condiții de farmacie după următoarea prescripție:

Rp.: *Apomorphini hydrochloridi 10,0*
Analgini 0,5
Cysteini 0,2
Sol. Acidi hydrochlorici 0,1 N 40 ml
Aquae pro injectionibus ad 1000 ml

Sterilisetur!

D. S. Pentru injecții, cite 3 ml, subcutanat.

Molecula aromorfinei poate fi reprezentată astfel:



Existența a doi radicali fenolici în moleculă condiționează oxidarea rapidă a ei de către oxigenul din aer. Soluțiile apoase capătă culoare azurie-verzuie, acțiunea terapeutică a substanței medicamentoase scade brusc. Iată de ce în scopul obținerii unei soluții stabile se utilizează un stabilizator complex, alcătuit din analgină (rupelantul oxidării prin legarea radicalului peroxid) și cisteină (distruge hidroperoxidul). Pentru a înlătura acțiunea de catalizator a ionilor de hidroxid, soluția se prepară cu acid clorhidric.

Izotonizarea soluțiilor injectabile. Farmacopeea prevede izotonizarea soluțiilor injectabile apoase. Soluțiile cu presiunea osmotică egală cu presiunea osmotică a serului sanguin, a lichidului lacrimal sau a umorilor organismului se numesc convențional soluții izotonice (gr. *isos* — aceeași, *tonus* — presiune).

Izotonice trebuie să fie soluțiile injectabile destinate pentru administrarea subcutanată, intravenoasă și intraarterială. Pentru tratarea unor maladii se administrează intravenos și soluții hipertonică sau concentrate (presiunea osmotică mai mare de 0,74 MPa) și hipotonice sau diluate (presiunea osmotică — sub 0,74 MPa). Ele se folosesc numai în anumite concentrații și în cantități strict calculate, deoarece soluțiile concentrate în cantități mari pot provoca dehidratarea celulelor vii și plasmoliza (zbîrcirea eritrocitelor), iar cantitățile mari de soluții diluate — mărirea gradului de îmbibare a celulelor și hemoliza (ruperea și dizolvarea eritrocitelor).

Izotonizarea soluțiilor injectabile se realizează prin adăugare de natriu clorid, glucoză, natriu sulfat sau alte substanțe care nu interacționează cu substanțele active.

Calcularea concentrațiilor izotonice ale soluțiilor. Există câteva metode de calculare a izotonizării soluțiilor:

metoda bazată pe legea Want—Goff sau ecuația Mendeleev—Clapeyron;

metoda bazată pe valorile punctelor crioscopice ale soluțiilor izotonice (metoda crioscopică);

aplicarea echivalentului izotonic după natriu clorid a substanțelor medicamentoase, precum și folosirea nomogramelor.

Conform legii Want-Goff și ecuației Mendeleev—Clapeyron, s-a stabilit că pentru a afla cantitatea de substanță (m_s) care trebuie

dizolvată în 1000 ml de apă spre a obține o soluție izotonică dintr-un neelectrolit (glucoză, hexametilentetramină etc.), se va multiplica masa sa moleculară (M) cu 0,29, de unde va rezulta formula: $m_s = 0,29 M$.

Exemplu cauză: Determinarea concentrației izotonice a soluției de hexametilentetramină (masa moleculară 140).

La prepararea 1000 ml soluție e necesar de luat: $140 \times 0,29 = 40,0$ g hexametilentetramină. Prin urmare, la 100 ml de soluție sînt necesare 4,0 g hexametilentetramină, iar concentrația izotonică a acesteia constituie 4%.

Calcularea concentrațiilor izotonice a soluțiilor de electroliți. În cazul electroliților se va ține seama de numărul ionilor în care ei disociază. Experimental s-a stabilit că ionii disociați se comportă față de presiunea osmotică ca moleculele întregi. Un electrolit influențează pînă la o anumită concentrație presiunea osmotică după numărul de ioni disociați (nu după concentrația sa molară). În urma disocierii electrolitului se formează un număr dublu, triplu etc. de «particule active». În consecință, pentru a determina presiunea osmotică reală va fi necesar să se țină cont de numărul de ioni disociați, numit și grad de disociere (va fi notat în calcule cu simbolul α). Cantitatea de substanță (m_s) cu masa moleculară (M), necesară pentru obținerea volumului (V) scontat de soluție izotonică se exprimă prin formulele:

$$m_s = \frac{0,29 \cdot M \cdot V}{i \cdot 1000};$$

$$i = 1 + \alpha(n-1),$$

unde i este coeficientul izotonic, care ne arată de cîte ori se mărește datorită disocierii electrolitice numărul particulelor elementare ale substanței dizolvate comparativ cu numărul inițial de molecule nedizolvate; α — gradul de disociere; n — numărul particulelor obținute dintr-o singură moleculă prin disociere.

Vom menționa că gradul de disociere depinde de natura substanței medicamentoase utilizate la prepararea soluțiilor injectabile.

Pentru comoditatea efectuării calculelor electroliții se împart după gradul de disociere în patru grupuri.

Primul grup e constituit de electroliți binari monovalenți de tipul C^+A^- (exemplu: NaCl, KCl, NaNO₂). Gradul de disociere (α) este egal cu 0,86 (din 100 de molecule 86 disociază, iar 14 nu disociază). Numărul de particule rezultate dintr-o singură moleculă prin disociere (n) este egal cu 2.

$$m_s = \frac{0,29 \cdot M}{1 + 0,86(2-1) \cdot 1000} = \frac{0,29 \cdot M}{1,86 \cdot 1000} = 0,156 \text{ g} \cdot \text{mol/l}.$$

Coeficientul izotonic este egal cu 1,86.

Grupul doi e alcătuit din electroliții trinari de tipul $C^{++}A_2^-$ și $C_2^+A^-$ (exemplu: CaCl₂, MgCl₂, K₂SO₄, Na₂SO₄). Gradul de di-

sociere este egal cu 0,75; $n=3$.

$$m_s = \frac{0,29 \cdot M}{1 + 0,75(3-1) \cdot 1000} = \frac{0,29 \cdot M}{2,5 \cdot 1000} = 0,116 \text{ g} \cdot \text{mol/l.}$$

Coeficientul izotonic este egal cu 2,5.

Grupul trei îl reprezintă electroliții binari $C^{++}A^{-}$ (exemplu: $ZnSO_4$, $MgSO_4$, $CuSO_4$, $FeSO_4$). Gradul de disociere este egal cu 0,50; $n=2$.

$$m_s = \frac{0,29 \cdot M}{1 + 0,5(2-1) \cdot 1000} = \frac{0,29 \cdot M}{1,5 \cdot 1000} = 0,207 \text{ g} \cdot \text{mol/l.}$$

Coeficientul izotonic este egal cu 1,5.

Exempli cauză: Determinarea concentrației izotonice a soluției de natriu clorid.

Masa moleculară a natriului clorid este 58,45; $i=0,86$; $n=2$.

$$m_s = \frac{0,29 \cdot M \cdot v}{1 + 0,86(2-1) \cdot 1000} = \frac{0,29 \cdot 58,45 \cdot 100}{1 + 0,86(2-1) \cdot 1000} = 0,906 \text{ g sau } 0,9\%,$$

ori $0,156 \cdot M = 0,156 \cdot 58,45 = 9,06 \text{ g/l}$ sau $0,9\%$.

Coeficientul izotonic pentru electroliții slabi din grupul patru (acid boric, acid citric) constituie 1,1.

Calcularea concentrației izotonice după această metodă permite obținerea unor rezultate corecte numai cînd se lucrează cu substanțe medicamentoase care prezintă electroliți binari monovalenți. Pentru unele substanțe medicamentoase se obțin rezultate imprecise, care se explică prin gradul diferit de disociere, dependent de concentrația soluțiilor substanțelor medicamentoase respective.

Calcularea concentrațiilor izotonice prin metoda crioscopică. Concentrația izotonică poate fi determinată cu ajutorul formulelor bazate pe valoarea punctelor crioscopice ale soluțiilor, avînd în vedere faptul că soluțiile cu concentrații molare egale cu puncte crioscopice identice.

Constanta crioscopică a plasmei sangvine constituie $0,52^\circ (\Delta t^\circ)^*$. Pentru a efectua calculele este necesar de a cunoaște constantele crioscopice ale soluțiilor 1% de substanțe medicamentoase respective (tab. 27).

Folosind datele din tabel, concentrația izotonică a soluției respective poate fi ușor calculată din relația:

$$\begin{array}{l} 1\% \text{ — — — — — } \Delta t^\circ \\ x \text{ — — — — — } 0,52^\circ, \\ x = \frac{0,52^\circ \cdot 1\%}{\Delta t^\circ}, \end{array}$$

* Constanta crioscopică (Δt) a soluției de substanță medicamentoasă 1% determină cu cîte grade scade temperatura de îngheț a soluției substanței medicamentoase comparativ cu temperatura de îngheț a solventului.

Tabelul 27

Constantele crioscopice ale soluțiilor de substanțe medicamentoase

Denumirea substanței	Δt a soluției substanței medicamentoase 1%
Acidum ascorbinicum	0,105
Acidum boricum	0,283
Acidum nicotinicum	0,145
Aethylmorphini hydrochloridum	0,088
Apomorphini hydrochloridum	0,080
Atropini sulfas	0,073
Barbitalum-natrium	0,170
Cocaini hydrochloridum	0,090
Dicainum	0,109
Dimedrolum	0,120
Glucosum anhydricum	0,100
Hexamethylentetraminum	0,130
Homatropini hydrobromidum	0,096
Hydrocortisoni-natrium	0,380
Kalii iodidum	0,240
Kalii nitras	0,324
Morphini hydrochloridum	0,086
Natrii chloridum	0,576
Natrii iodidum	0,222
Natrii nitris	0,481
Natrii sulfas	0,150
Novocainum	0,122
Zinci sulfas	0,085

unde x exprimă concentrația izotonică a soluției; Δt° — constanta crioscopică a soluției de substanță medicamentoasă 1%.

Exemplu ca u s a: Determinarea concentrației izotonice a soluției de glucoză (constanta crioscopică a soluției de 1% este egală cu $0,1^\circ$).

$$x = \frac{0,52^\circ \cdot 1\%}{0,1^\circ} = 5,2\%.$$

Determinarea concentrației izotonice a soluției de natriu clorid (constanta crioscopică a soluției de 1% este egală cu $0,576$).

$$x = \frac{0,52^\circ \cdot 1\%}{0,576} = 0,903\%.$$

Formula generală pentru calcularea cantității de substanță, necesară la prepararea soluției izotonice:

$$m_{s1} = \frac{0,52^\circ \cdot V}{\Delta t^\circ \cdot 100},$$

unde m_{s1} exprimă cantitatea de substanță necesară pentru izotonizare; g ; V — volumul, ml .

Formulele de calcul pentru izotonizarea soluțiilor compuse vor

avea următoarea structură:

$$m_{s2} = \frac{(0,52^\circ - \Delta t_2^\circ) \cdot V}{\Delta t_1^\circ \cdot 100} \quad (\text{pentru prescripțiile binare});$$

$$m_s = \frac{0,52^\circ - (\Delta t_2^\circ + \Delta t_3^\circ + \dots) \cdot V}{\Delta t_1^\circ \cdot 100} \quad (\text{pentru prescripțiile trinare}).$$

Exempli causa: **Rp.:** *Atropini sulfatis 0,2*
Morphini hydrochloridi 0,4
Natrii chloridi q. s.
U. f. solutio izotonicae 20 ml
Sterilisetur!
D. S. *Pentru injecții intramusculare,*
cîte 1 ml de 3 ori/zi.

În calcule se folosesc datele din tabelul 27. Constanta crioscopică a soluției de atropină sulfat 1% (Δt_2°) = 0,073°C. Constanta crioscopică a soluției de morfină clorhidrat 1% (Δt_3°) = 0,086°C, iar pentru soluția de 2% — 0,172°C. Constanta crioscopică a soluției de natriu clorid 1% (Δt_1°) = 0,576°C.

Avem, deci:

$$m = \frac{0,52^\circ - (0,073^\circ + 0,172^\circ) \cdot 20}{0,576^\circ \cdot 100} = 0,1 \text{ g natriu clorid.}$$

Pentru izotonizarea a 20 ml soluție injectabilă sînt necesare 0,1 g natriu clorid.

Izotonizarea soluțiilor injectabile prin metoda crioscopică are și unele inconveniente, întrucît în procesul determinării constantelor crioscopice nu există o dependență proporțională strictă dintre constantă și concentrație.

Calcularea concentrațiilor izotonice a soluțiilor de substanțe medicamentoase cu aplicarea echivalentului izotonic după natriu clorid. Echivalentul izotonic după natriu clorid al substanțelor medicamentoase exprimă cantitatea de natriu clorid care condiționează obținerea presiunii osmotice, echivalentă cu 1,0 g de substanță medicamentoasă (tab. 28).

Această metodă este una dintre cele mai pe larg răspîndite în practica farmaceutică.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Natrii bromidi isotonicae 100 ml*
Sterilisetur!
D. S. *Pentru injecții, cîte 5 ml intravenos, de 2 ori/zi.*

Echivalentul natriului bromid după natriu clorid constituie 0,62 g. Avem:

$$\begin{array}{l} 1,0 \text{ g NaBr} \text{ --- } 0,62 \text{ g NaCl} \\ x \text{ g NaBr} \text{ --- } 0,9 \text{ g NaCl.} \end{array}$$

Tabelul 28

Echivalenții după natriu clorid pentru cele mai uzuale substanțe medicamentoase

Denumirea substanței	Echivalenții
Acidum ascorbinicum	0,18
Acidum boricum	0,53
Acidum nicotinicum	0,25
Aethylmorphini hydrochloridum	0,15
Argentum nitras	0,33
Atropini sulfas	0,10
Calcii chloridum	0,36
Calcii gluconas	0,16
Dicainum	0,18
Dimedrolum	0,20
Ephedrini hydrochloridum	0,28
Euphyllinum	0,17
Glucosum anhydricum	0,18
Homatropini hydrobromidum	0,16
Kalii chloridum	0,76
Kalii iodidum	0,35
Magnesii sulfas	0,14
Morphini hydrochloridum	0,15
Natrii bromidum	0,62
Natrii citras	0,30
Natrii hydrocarbonas	0,65
Natrii nitris	0,83
Natrii salicylas	0,35
Natrii sulfas	0,23
Natrii tetraboras	0,34
Natrii thiosulfas	0,30
Natrii phosphas	0,40
Nicotinamidum	0,20
Novocaini hydrochloridum	0,18
Papaverini hydrochloridum	0,10
Physostigmini salicylas	0,16
Pilocarpini hydrochloridum	0,22
Promedolum	0,22
Scopolamini hydrobromidum	0,11
Strichnini nitras	0,12
Zinci sulfas	0,12

$$x = \frac{0,9}{0,62} = 1,4 \text{ g NaBr.}$$

Prin urmare, concentrația izotonică a soluției de natriu bromid constituie 1,4%.

Exemplu ca usa: **Rp.:** *Sol. Papaverini hydrochloridi 2% 100 ml*

Natrii chloridi q. s.

U. f. solutio isotonicae

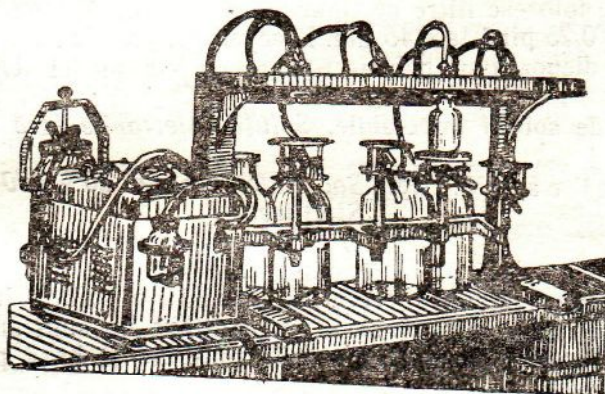
Sterilisetur!

M. D. S. Pentru injecții, câte 2 ml intramuscular de 2 ori/zi.

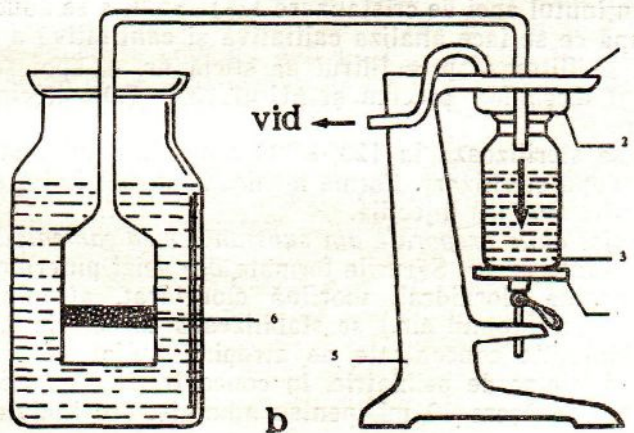
Echivalentul paraverinei clorhidrat după natriu clorid constituie 0,1.

prelucrează cu amestec cromic (10,0 g kaliu bicromat și 90,0 g acid sulfuric concentrat), apoi se spală cu apă purificată pînă la îndepărtarea ionilor de sulf și se sterilizează cu aer încălzit ori cu vapori sub presiune.

La prepararea cantităților considerabile de soluții injectabile în calitate de material filtrant mai frecvent se folosește țesătură de mătase de parașută (articol 1236), sită de lavsan (articol 22310) și hîrtie de filtru, care se aranjează în următoarea ordine: sită de lavsan (un strat), sită de mătase (2 straturi), hîrtie de filtru (3 straturi), țesătură de mătase (2 straturi), țesătură de lavsan (1 strat). Înainte de filtrarea soluțiilor țesăturile se sterilizează cu vapori fluenți timp de 15—20 min, iar după terminarea procesului se spală cu



a



b

Fig. 108. Dispozitiv de filtrare a soluțiilor injectabile cu vid model AFPR:

a — aspect; b — schemă; 1 — panou metalic; 2 — cameră pentru vid; 3 — vas de colectare a filtratului; 4 — fixator excetric; 5 — suport; 6 — filtru revers din sticlă.

Lotos, se clătesc cu apă purificată și se usucă. Se păstrează în casele ermetice închise.

Actualmente, tot mai frecvent se folosesc pentru filtrare materiale din fibre sintetice pe bază de polivinil clorid, lavsan, polipropilen etc. Astfel, materialele filtrante neșesute din polipropilenă topită pentru purificarea soluțiilor de impurități mecanice au fost apreciate pozitiv din punct de vedere chimico-sanitar și toxicologic, ele fiind inerte față de soluțiile apoase într-un diapazon vast de pH-uri și supunându-se regenerării, sterilizării termice cu vapori sub presiune. Soluțiile pentru injecții se filtrează prin 5—7 straturi polipropilenă sub presiune sau la vid.

Sînt răspîndite filtre construite pe baza celulozei acetat *Vladipor* (de tipul *MFA*), care se produc de 10 mărimi. La filtrarea soluțiilor injectabile se folosesc filtre de tipurile *MFA-3*, *MFA-4*, cu diametrul porilor de la 0,25 pînă la 0,45 μm . Frecvent în practica farmaceutică se folosește dispozitivul pentru filtrare cu vid model *AFRP* (fig. 108).

Exemple de soluții injectabile. Soluții injectabile fără adaos de stabilizatori.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Natrii bromidi 20% 100 ml*
Sterilisetur!

D. S. Pentru injecții, cîte 5 ml intravenos o dată/zi.

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă o soluție injectabilă pentru administrare intravenoasă, cu conținut de substanță medicamentoasă anodină formată din acid puternic și bază puternică; este fotosensibilă.

În condiții aseptice, în balonul cotat cu capacitatea 100 ml se aduce o parte de apă pentru injecții, în care se dizolvă 22,0 g natriu bromid (conținutul apei de cristalizare 1%). Soluția se aduce cu apă la cotă. După ce se face analiza calitativă și cantitativă a natriului bromid, ea se filtrează prin filtrul de sticlă nr. 4, apoi se verifică la incluziuni mecanice, precum și pH-ul (5,4—7,0). Recipientul se închide etanș.

Soluția se sterilizează la $120^{\circ}+2^{\circ}\text{C}$ timp de 8 min, se verifică calitatea ei după sterilizare. Forma medicamentoasă finită se etichetează: «Steril», «Pentru injecții».

Soluții injectabile preparate din substanțe medicamentoase ce necesită stabilizarea acidă. Sărurile formate din acizi puternici și baze slabe (novocaină clorhidrat, morfină clorhidrat, atropină sulfat, scopolamină hidrobromid etc.) se stabilizează cu soluție 0,1 N acid clorhidric. Soluțiile concentrate de atropină sulfat se prepară în farmaciile spitalelor de psihiatrie, în concentrație 1%, 2,5% și în volume ce nu depășesc 10 ml, pentru administrare individuală.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Atropini sulfatis 1% 10 ml*
Sterilisetur!

D. S. Pentru injecții intramusculare în psihiatrie, la tratarea psihozelor.

Această formă medicamentoasă prezintă o soluție injectabilă cu conținut de substanță medicamentoasă toxică (atropină sulfat) obținută din bază slabă și acid puternic, care necesită stabilizarea cu acid clorhidric.

În condiții aseptice, în balon cotate se aduc aproximativ 2/3 apă pentru injecții, 0,1 g atropină sulfat, 0,1 ml soluție acid clorhidric 0,1 N; totul se aduce cu apă la cotă. Se efectuează analiza calitativă și cantitativă, se determină valoarea pH-ului (3,0—4,5), limpezimea și colorația soluției. Recipientul se închide etanș.

Soluția se sterilizează la $120^{\circ}+2^{\circ}\text{C}$ timp de 8 min. Forma medicamentoasă finită se conservează la o temperatură ce nu depășește 25°C , la loc ferit de lumină. Aparține la lista A; termenul de valabilitate 30 de zile.

Soluții injectabile preparate din substanțe medicamentoase ce necesită stabilizare alcalină. Soluțiile formate din baze puternice și acizi slabi (cafeină și natriu benzoat, natriu tiosulfat, natriu nitrit etc.) se stabilizează cu soluție 0,1 N natriu hidroxid sau cu natriu hidrocarbonat.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Natrii nitritis 1% 50 ml*

Sterilisetur!

D. S.: Pentru injecții, câte 15 ml intravenos.

Forma medicamentoasă prescrisă în această rețetă prezintă o soluție injectabilă pentru administrare intravenoasă, cu conținut de substanță medicamentoasă puternic activă, obținută din bază puternică și acid slab.

În condiții aseptice, în balonul cotate cu capacitatea 50 ml se aduce o parte de apă pentru injecții, 0,5 g natriu nitrit, se adaugă 20 picături de soluție 0,1 N natriu hidroxid (conform Farmacopeii: 2 ml soluție 0,1 N natriu hidroxid la 100 ml soluție injectabilă). Soluția se aduce la cotă cu apă pentru injecții, se filtrează prin filtrul de sticlă nr. 4. Se controlează apoi calitativ și cantitativ, precum și la incluziuni mecanice. Recipientul se închide etanș, soluția se sterilizează la $120^{\circ}+2^{\circ}\text{C}$ timp de 8 min.

Se verifică calitatea soluției după sterilizare. Forma medicamentoasă finită se etichetează: «Steril», «Pentru injecții».

Soluții injectabile preparate din substanțe medicamentoase ușor oxidabile. La prepararea soluțiilor injectabile ce conțin substanțe medicamentoase ce se oxidează ușor în urma acțiunii oxigenului din aer (acid ascorbic, apomorfina clorhidrat, novocainamidă, streptocidă solubilă, natriu sulfat etc.) se folosesc antioxidanți.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Acidi ascorbinici 5% 50 ml*

Sterilisetur!

D. S. Pentru injecții, câte 1 ml de 2 ori/zi intramuscular.

Forma medicamentoasă prescrisă în această rețetă prezintă o soluție injectabilă cu substanță ușor oxidabilă, fotosensibilă (acid ascorbic), care condiționează un mediu acid puternic (mărirea pH-ului soluției de 1% constituie 2,0). Pentru neutralizare, se adaugă du-

pă calculele stechiometrice natriu hidrocarbonat și antioxidant (natriu metabisulfid sau natriu sulfid). În condiții aseptice, în balonul cotoat cu capacitatea 50 ml se aduce o parte de apă pentru injecții proaspăt fiartă, se dizolvă în ea 2,5 g acid ascorbic, 1,19 g natriu hidrocarbonat și 0,1 g natriu sulfid anhidru (sau 0,05 g natriu metabisulfid). Soluția se aduce cu apă pentru injecții proaspăt fiartă la cotă, se sterilizează la 100°C timp de 15 min.

Controlul soluției preparate se înfăptuiește conform documentelor de normare. Preparatul finit se etichetează: «Steril», «Pentru injecții».

Soluție injectabilă de glucoză.

Exempli causa: Rp.: *Sol. Glucosi 5% 200 ml*

Sterilisetur!

D. S. Pentru injecții, câte 10 ml intravenos.

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă o soluție injectabilă pentru administrare intravenoasă, cu substanță medicamentoasă ușor oxidabilă și apă de cristalizare.

Soluția de glucoză suferă la sterilizare modificări și colorări în galben, care depind de concentrație, temperatură, timpul de încălzire și concentrația ionilor de hidrogen. Ca rezultat, se formează acizi organici (lactic, acetic, gluconic, formic), aldehydă oximetilfurfurică. De aceea, pentru a stabili glucoza se folosește așa-numitul stabilizator pentru glucoză, care se prepară în farmacii, având compoziția:

Natriu clorid 5,2 g

Acid clorhidric diluat 4,4 ml

Apă pentru injecții până la 1000 ml.

Stabilizatorul se adaugă în cantitate de 5% din volumul soluției glucozei, independent de concentrația acesteia.

Glucoza conține apă de cristalizare, procentul căreia este indicat pe eticheta recipientului și deci se ia în cantități mai mari. Conform prescripției, se vor lua 12,0 g glucoză cu conținut de apă de cristalizare 10%. Calculele se fac după formula:

$$x = \frac{a \cdot 100}{100 - b},$$

unde x — exprimă cantitatea de glucoză cu conținut de apă de cristalizare luată în lucru, g; a — cantitatea de glucoză anhidră după prescripție, g; b — procentul de apă de cristalizare conform analizei. Pentru prescripția dată, cantitatea stabilizatorului va alcătui 10 ml.

În condiții aseptice, într-un balon cotoat, în aproximativ 2/3 din volumul de apă pentru injecții se dizolvă la încălzire 12,0 g glucoză, se adaugă la ea 10 ml soluție de stabilizator pentru glucoză. Soluția se aduce cu apă pentru injecții până la 200 ml, se sterilizează imediat după preparare la 120°+2°C timp de 8 min. Preparatul finit se etichetează: «Steril», «Pentru injecții».

Tabelul 29

Compozența electrolică aproximativă a lichidelor compartimentale, mEq

	Plasmă (3 l)	Lichid	
		intracelular (12 l)	intercelular (30 l)
Cationi Ca ⁺⁺	5	4	3
K ⁺	5	4	155
Mg ⁺⁺	2	2	35
Na ⁺	142	144	10
Anioni Cl ⁻	103	116	3
HCO ₂ ⁻	27	29	10
PO ₄ ⁻⁻	2	2	100
SO ₄ ⁻⁻	1	1	10
Raportul Na:K	28:1	28:1	1:15
Altele	5	6	20

Prepararea perfuziilor

Perfuziile prezintă soluții injectabile cu conținut de electroliți, substanțe energetice, reconstituante, medicamentoase. Se administrează intravenos în cantități mari, picătură cu picătură, în scopul completării lichidelor pierdute de organism, alimentației parenterale sau ca tratament medicamentos. La prepararea lor se folosește ca vehicul numai apa pentru injecții, substanțele fiind dispersate molecular, coloidal, mai rar — sub formă de emulsie.

Se prepară și se administrează perfuziile în cantități mari — pînă la cîțiva litri, durata de administrare alcătuiind de la 30 min pînă la cîteva ore, în funcție de cantitate. Se condiționează în flacoane de 100—500 ml, fără conservanți.

Perfuziile trebuie să fie izotonice, să aibă pH=7,4 și o compoziție ionică cît mai apropiată de lichidele organismului (tab. 29), să fie sterile, apirogene, să se elimine complet din organism, să nu împiedice funcționarea organelor, să aibă compoziție fizico-chimică constantă, să nu fie toxice, să nu aglutineze eritrocitele etc.

Conform scopului terapeutic distingem perfuzii:

pentru restabilirea echilibrului hidric, acido-bazic, sau ionic ale organismului (soluție izotonică natriu clorid, perfuzia Ringer, perfuzia Ringer—Lokk, lactasol, acesol, disol, trisol, hlosol etc.);

soluții coloidale substituente ale plasmiei (cu dextran, gelatinol etc.);

cu substanțe energetice și reconstituante (hidrolizină, amino-peptid, poliamină etc.);

substituente de sînge cu acțiune dezintoxicantă (hemodez, polidez);

substituente de sînge cu funcție de transportare a oxigenului (carbon fluorid);

substituente de sînge cu acțiune complexă.

Mai frecvent, în farmacii se prepară perfuzii izotonice și fiziologice pentru restabilirea echilibrului hidric, acido-bazic sau ionic

ale organismului. Pe lângă soluții fiziologice izotonice, mai există soluții izohidrice și izoionice.

Izohidrice se numesc soluțiile în care concentrația ionilor de hidrogen corespunde concentrației lor din plasma sanguină (pH=7,34—7,36). Ele trebuie să aibă proprietatea de a menține concentrația ionilor de hidrogen la nivel constant, deoarece în procesul activității vitale a organismului se formează produse de schimb cu reacție acidă, neutralizarea cărora se înfăptuiește cu ajutorul sistemelor-tampon ale sîngelui. Pentru ca soluțiile să fie izohidrice, în ele se adaugă amestecuri-tampon respective, care sînt inerte pentru organism și nu reacționează cu substanțele medicamentoase din soluție (tab. 30). Este cert faptul că valoarea pH-ului soluțiilor pentru perfuzii are mare importanță și din punct de vedere al stabilității lor.

Tabelul 30

Sistemele-tampon utilizate la menținerea pH-ului soluției injectabile

Soluțiile	pH
Acetate	3,5—5,5
Citrate	2,5—6,5
Carbonate	9,5—11,0
Glutamate	8,2—10,2
Phosphate	6,0—8,0
Tartrate	9,5—11,0

Se numesc izoionice soluțiile care conțin cei mai importanți ioni din punct de vedere biologic, aproximativ în aceleași proporții ca și plasma sanguină. Componentul de bază al soluției fiziologice izoionice este partea salină principală a plasmei sîngelui — natriul clorid. Pe lângă el, aceste soluții conțin și ioni antagoniști, deoarece administrarea îndelungată a natriului clorid poate provoca dezechilibrul salin și, respectiv, dereglări funcționale în organism. În calitate de ioni antagoniști fiziologici se prescriu sărurile de kalium și calciu. Pentru crearea potențialului de oxidoreducere și pentru alimentarea celulelor, în componența unor soluții fiziologice se adaugă glucoză.

Uneori apare necesitatea ca viscozitatea soluției să corespundă cu cea a plasmei sanguine (1,5—1,65 cP). Cu acest scop, în soluție se introduce un coloid, care făcînd soluția mai vîscoasă o reține mai îndelung în albia sanguină. Coloidul nu trebuie să provoace alergii și să intre în reacție cu părțile componente ale sîngelui și altor lichide biologice.

Exemple de perfuzii.

Exempli causa: Rp.: Sol. Natrii hydrocarbonatis 3%
1000 ml
Sterilisetur!
D. S. Pentru perfuzie.

În procesul preparării perfuziei prescrise de natriu hidrocarbonat apar dificultăți cauzate de formarea unor soluții tulburi sau chiar a unui sediment neînsemnat rezultat pe parcursul sterilizării, fenomenele fiind cauzate de interacțiunea produselor hidrolizei acestei substanțe cu resturile de ioni de calciu și magneziu în substanța medicamentoasă, precum și din sticla flaconului în procesul sterilizării. De aceea documentele tehnice de normare recomandă folosirea natriului hidrocarbonat «chimic pur», «pur pentru analize» sau «pentru injecții».

În condiții aseptice, într-un balon cotate cu capacitatea 1000 ml se toarnă aproximativ 500 ml apă pentru injecții. La temperatura 15—20°C se dizolvă în apă 30 g natriu hidrocarbonat, amestecul se aduce cu apă pentru injecții până la 1000 ml. Balonul se închide bine și se agită slab. Soluția rezultată se filtrează în flacoane tip sînge conservat, astfel ca să rămînă un spațiu liber de 1/3 din volumul acestora. Flacoanele se închid ermetic cu căpăcele de aluminiu și se sterilizează la 120° + 2°C timp de 15 min. Pentru a evita pierderile de bioxid de carbon, ele se introduc în autoclavă cu dopul în jos; autoclava se deschide numai după răcire completă.

Soluția sterilă finită poate fi folosită nu mai devreme decît peste 2 ore după răcire, agitînd flacoanele pentru a dizolva complet bioxidul de carbon. Înainte de administrare se verifică limpezimea soluției.

Exemplu ca usa: **Rp.: Sol. Ringer—Lokk 1000 ml**
Sterilisețur!
D. S. Pentru perfuzii.

Componenta:

Natriu clorid 9,0 g

Kaliu clorid 0,2 g

Calciu clorid 0,2 g

Natriu hidrocarbonat 0,2 g

Glucoză 1,0 g

Apă pentru injecții pînă la 1000 ml.

Deoarece în rețetă este prescrisă glucoză, care necesită aplicarea unui stabilizator acid, și natriu hidrocarbonat, care creează mediu bazic, se prepară separat două soluții: 500 ml soluție de natriu hidrocarbonat (pH=7,8—8,6) și celelalte ingrediente și glucoza în alte 500 ml de apă pentru injecții (pH=5,5—6,5). Perfuzia rezultată după amestecarea ambelor soluții prezintă soluție limpede, cu gust sărat, fără miros, cu pH=7,5—8,2.

O particularitate a acestei perfuzii constă în faptul că ambele soluții se sterilizează separat la 120° + 2°C timp de 15 min și se păstrează tot separat la temperatura camerei nu mai mult de 30 de zile. Perfuzia rezultată după amestecarea lor, e valabilă pentru administrare timp de 24 ore.

Cantitățile de substanțe medicamentoase la 1000 ml soluție pentru perfuzie sînt reglementate de Farmacopee (tab. 31).

Exemple de perfuzii preparate în farmacii (cantitatea substanței medicamentoase la 1000 ml soluție)

Denumirea perfuziilor	NaCl	KCl	CH ₃ COONa	NaHCO ₃	CaCl ₂ 6H ₂ O	MgCl ₂ 6H ₂ O	Na ₂ H ₂ PO ₄	Glucoza	Alte componente
Rünger—Lokk	9,0	0,2		0,2	0,2			1,0	
Tirode	8,0	0,2		1,0	0,2	0,1	0,05	1,0	
Trisol	5,0	1,0		4,0					
Hilosol	4,75	1,5	3,6						
Cvartasol	4,75	1,5	2,6	1,0					
Darow	4,00	2,8							Sol. Natrii lactatis 20% — 29,0
Butler	0,58	0,89						54,0	Sol. Kalii phosphatis siccis — 0,25 Sol. Natrii lactatis 20% — 11,2 10% singe
Petrov	15,0	0,2	—	0,1					

Verificarea calității și perfecționarea medicamentelor injectabile

Verificarea calității medicamentelor injectabile include controlul organoleptic și, obligatoriu, de livrare, precum și cele vizual, fizic (selectiv) și chimic, rezultatele fiind reflectate în documentul respectiv.

Pînă la sterilizare, soluțiile injectabile se verifică prin controlul chimic, inclusiv prin determinarea pH-ului, agenților de izotonizare și stabilizare. După sterilizare, se **determină valoarea pH-ului**, se efectuează identificarea și aprecierea conținutului chimic al substanțelor medicamentoase. Stabilizatorii se determină după sterilizare numai atunci cînd acest lucru este indicat în documentele tehnice de normare.

Pentru efectuarea controlului chimic complet, după sterilizare se iau 1—2 flacoane din fiecare serie de medicamente. Cu scopul de a economisi substanțele medicamentoase, în fiecare serie se prepară cîte 1—2 flacoane avînd volumul de 5—10 ml soluție.

Lipsa incluziunilor mecanice se verifică atît înainte, cît și după sterilizare, folosind dispozitivul UK-2 (fig. 109), iar calitatea sterilității, precum și variația în volum se înfăptuiește în conformitate cu indicațiile documentelor tehnice de normare. Sterilitatea se verifică nu mai rar decît de două ori în trimestru.

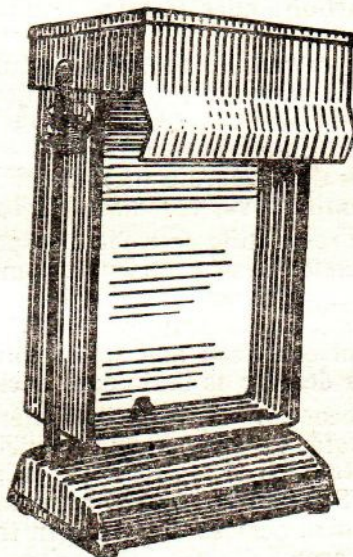


Fig. 109. Dispozitiv pentru controlul impurităților mecanice model UK-2

Soluțiile injectabile care nu corespund indicațiilor fizico-chimice, restricțiilor de sterilitate, posedă abateri inadmisibile în volum sau conțin incluziuni mecanice sînt considerate necalitative.

În scopul perfecționării calității formelor medicamentoase se efectuează cercetări privind utilizarea unor solvenți complecși, ceea ce ar contribui la sporirea solubilității substanțelor medicamentoase.

Un factor important în acest domeniu este și aplicarea aparatului modern în realizarea procedeelor tehnologice, inclusiv la ambalare și etichetare.

Un rol important în stabilizarea formelor medicamentoase injectabile aparține conservanților, care vor fi folosiți în perspectivă pe larg în tehnologia medicamentelor preparate în farmacie, precum și materiale de ambalaj mai adecvate.

FORME MEDICAMENTOASE OFTALMICE

Formele medicamentoase oftalmice prezintă remedii oficinale destinate pentru a instila substanțele medicamentoase pe suprafața mucoasei ochilor, ultimele fiind foarte sensibile și reacționând imediat la iritanți (incluziuni mecanice, schimbarea pH-ului mediului, presiunii osmotice, florei microbiene). În farmacii se prepară îndeosebi astfel de forme medicamentoase oftalmice ca: picături, spălături, unguente.

Farmacopeea precizează că picăturile oftalmice se pot prezenta sub formă de soluții, emulsii sau suspensii, toate putând fi substituite prin forme medicamentoase cu configurație de peliculă. Unguentele oftalmice prezintă forme medicamentoase moi cu consistență viscoasă.

Picături oftalmice (*Guttae ophthalmici*)

Aceste remedii sînt administrate oamenilor începînd chiar cu primele zile de viață: profilaxia hopoblenoreei nou-născuților include instilarea în ochi a soluției 30% de sulfacilă natriu. Picăturile pentru ochi alcătuiesc aproximativ 10—15% din formele medicamentoase magistrale preparate în farmacii. Locul principal de absorbție al lor este conjunctiva, vascularizată bogat.

Dintre restricțiile ce trebuie respectate privind prepararea formelor medicamentoase în discuție vom enumera: sterilitatea, stabilitatea, toleranța, lipsa incluziunilor mecanice, tonicitatea, iar pentru unele (conform indicațiilor medicului) — viscozitatea. La tratarea afecțiunilor ochilor se mai aplică soluții apoase pentru spălături oculente, față de care se înaintează aceleași cerințe.

Spre deosebire de soluțiile injectabile, componența cărora este reglementată de documentele tehnice de normare, majoritatea picăturilor oftalmice și colirelor se prepară conform prescripțiilor magistrale. Substanțele medicamentoase folosite la prepararea picăturilor pentru ochi se divizează în trei grupuri, dependent de modul de sterilizare:

substanțe și compozițiile lor, soluțiile cărora se prepară cu stabilizanți sau agenți de izotonizare și care se sterilizează la 100°C timp de 30 min (atropină sulfat, homatropină bromhidrat, dicaină, scopolamină bromhidrat, etilmorfină clorhidrat etc.);

substanțe, soluțiile cărora se prepară cu agenți de izotonizare sau stabilizanți și care se sterilizează la 122°C timp de 8 min (di-

medrol, calciu clorid, mezatonă, pilocarpină clorhidrat, fentanol, zinc sulfat cu acid boric etc.);

soluții de acid ascorbic 2% și cocaină clorhidrat 1% cu stabilizanti, care se sterilizează la 100°C timp de 15 min.

O serie de substanțe medicamentoase folosite la prepararea picăturilor oftalmice sînt termolabile, de aceea soluțiile lor se prepară aseptice, fără sterilizare ulterioară (alaunii, argintul nitrat, colargolul, lidaza, monomicina, protargolul, tripsina, fizostigmina salicilat, himotripsina, benzilpenicilina, streptomycină sulfat etc.).

Indiferent de faptul că restricțiile privind prepararea picăturilor pentru ochi corespund practic cu cele pe care trebuie să le îndeplinească soluțiile injectabile, tehnologia primelor include unele particularități, datorate metodelor de administrare, cantităților mici în care se prescriu picăturile, cît și ambalajului destinat pentru utilizarea picăturilor unidoze și multidoze.

Sterilitatea soluțiilor oftalmice și colirelor este indicele de bază al calității lor, ea fiind condiționată de faptul că utilizarea picăturilor pentru ochi și colirelor nesterile provoacă infectarea repetată a ochiului, iar uneori chiar pierderea văzului, mai ales cînd sînt instilate în ochiul traumatizat sau după intervenție chirurgicală. Reacțiile adverse sus-numite pot avea loc din cauza că în ochiul bolnav se află în cantități neînsemnate sau lipsește totalmente enzima lizocima, care distruge microorganismele. Prin cercetări s-a confirmat că 1 ml soluție de picături oftalmice conține de la cîteva zeci pînă la zeci de mii de bacterii microbiene cu sarcini gram pozitive sau gram negative, precum și bacili intestinali, stafilococi etc.

Picăturile oftalmice și colirele se prepară analog soluțiilor injectabile, în condiții aseptice, iar soluțiile substanțelor medicamentoase se sterilizează sub presiune (122°C, 8 min) sau cu vapori fluenți (100°C, 15—30 min). Soluțiile substanțelor medicamentoase termolabile (benzilpenicilina-natriu, rezorcina, fizostigmina salicilat), precum și unele prescripții compuse se prepară aseptice, fără sterilizare termică ulterioară, pe apă sterilă pentru injecții, termenul de valabilitate al lor constituind 48 de ore.

În scopul menținerii sterilității picăturilor pe parcursul utilizării, precum și a prelungirii termenului de valabilitate a picăturilor și spălăturilor oftalmice, după deschiderea flaconului se adaugă conservanți (conform indicațiilor medicului și numai în componența picăturilor și spălăturilor instilate în ochiul intact). Ultimii trebuie să fie inofensivi pentru corneea și conjunctivă, compatibili cu substanțele active și eficiente în doze mici.

Dintre conservanții mai des utilizați la stabilizarea picăturilor și spălăturilor oftalmice vom menționa alcoolii organici (soluție 0,5% clorbutanolhidrat, soluție 0,3—0,5% alcool feniletic, soluție 0,9% alcool benziletic), precum și esterii acidului paraaminobenzoic, nipaginul și nipasolul (amestec de eteri metilic și propilic ai acidului paraaminobenzoic). Nipaginul se folosește sub formă de soluție 0,1%; mai frecvent este aplicat amestecul de nipagin și nipazol în raportul 0,07%:0,18%, sau de nipasol și nipagin 0,03%:0,02%.

Fiind agenți bacteriostatici puțin activi, acești conservanți se utilizează în concentrații mari, ceea ce provoacă deseori iritări ale ochilor.

Derivații mercurului, dintre care cele mai des utilizate sînt sărurile de mercur, acționează în cantități mici, însă prezintă pericol prin posibilitatea depunerii de mercur pe cornee, mai ales în aplicările repetate. Dintre compușii organomercuriali sînt prevăzuți ca stabilizanți mercurul fenil acetat, acetatul și mercurul fenil nitrat în soluții de 0,004%, precum și mercurul fenil borat în concentrație 0,005% (mertiolat).

Tot ca conservanți se folosesc și sărurile compușilor cuaternari de amoniu: benzalconiu clorid 0,01%, dimetildodecilbenzilamoniu clorid 0,01%, cetilpiridiniu clorid 0,01%, acid sorbic 0,1—0,2%.

Folosirea acidului clorhidric pentru stabilizarea picăturilor și spălăturilor oftalmice cu conținut de substanțe medicamentoase din primul grup este nedorită, deoarece acidul poate irita membrana ochiului (conform indicațiilor medicului, el se substituie cu un acid slab, de exemplu acid boric 1,9—2%).

Soluțiile obținute din compuși ai bazelor puternice și acizilor slabi sînt stabilizate cu soluție 0,1 N natriu hidroxid, natriu hidrocarbonat sau natriu tetraborat. Pentru a fi ușor tolerate, remediile sus-numite trebuie să fie izohidrice (pH-ul lor urmează să fie apropiat de cel al lichidului lacrimal, adică să fie cuprins între 7,4 și 7,7).

Analog soluțiilor injectabile, picăturile și spălăturile oftalmice se clasifică convențional în trei grupuri: compuși ai bazelor slabe și acizilor puternici; compuși ai bazelor puternice și acizilor slabi; compuși ușor oxidabili. Intrucît pe parcursul sterilizării termice a picăturilor și spălăturilor oftalmice sporește viteza reacțiilor de hidroliză, oxidoreducere, racemizare, saponificare a substanțelor medicamentoase, un rol important se atribuie stabilității acestor remedii.

Oftalmologii consideră că valoarea pH-ului picăturilor oftalmice trebuie să corespundă valorilor cuprinse între 4,5 și 9,0. În realitate însă ochiul poate tolera și soluții cu un diapazon al pH-ului în limite mult mai diverse, fapt care depinde de proprietățile de neutralizare a lichidului lacrimal, ultimul prezentînd un sistem-tampon cu valoarea pH-ului egală cu 7,4.

Indiferent de faptul că realizarea unui pH uniform pentru toate picăturile și spălăturile oftalmice nu este strict necesară, reacția mediului de dispersie are o importanță deosebită pentru substanțele medicamentoase, îndeosebi pentru stabilitatea acestora. În scopul menținerii stabilității, majoritatea soluțiilor substanțelor medicamentoase necesită a avea o valoare scăzută a pH-ului, la care se manifestă acțiunea terapeutică scontată. Aceasta se explică prin faptul că anume în aceste condiții alcalozii bază precipită treptat din sărurile lor și se absorb mai deplin prin membrana oculară. Este evidentă deci necesitatea preparării picăturilor oftalmice pe sisteme-tampon (solvenți-tampon).

Picăturile și spălăturile oftalmice se prepară pe sisteme-tampon la indicația medicului, în conformitate cu documentele normative. Utilizarea sistemelor-tampon condiționează sporirea stabilității chimice, efectului terapeutic și micșorarea acțiunii iritante a soluțiilor oftalmice.

Pentru a facilita selectarea sistemului-tampon, substanțele medicamentoase oftalmice se clasifică în două grupuri. Primul din ele include cocaina clorhidrat, dicaina, novocaina clorhidrat, mezatonul, zincul sulfat etc., pentru care se recomandă folosirea soluției de acid boric 1,9% (pH=5,0). Acest sistem-tampon condiționează proprietăți slab acide, neutralizează cantitățile mici de baze, extrase din sticlă. Concomitent acidul boric este neutralizat de lichidul lacrimal și deci nu provoacă dureri.

Pentru substanțele din grupul doi (atropină sulfat, efedrină clorhidrat, pilocarpină clorhidrat, scopolamină bromhidrat etc.) în practică se folosește un sistem-tampon cu valoarea pH-ului 6,8 avînd componența: acid boric 18,4 g, natriu tetraborat 1,4 g, cloramfenicol 2,0 g, apă pentru injecții sterilă pînă la 1000 ml. Solventul este izotonic și are proprietăți de conservant. Tot pentru grupul al doilea se aplică ca solvent un sistem-tampon cu următoarea componență: soluție natriu fosfat monosubstituit (NaH_2PO_4) 0,8% — 5 ml; soluție dinatriu fosfat (Na_2HPO_4) 0,94% — 50 ml; natriu clorid 0,43 g.

Pentru a atinge un nivel mai înalt de stabilizare a soluțiilor sărurilor de natriu ale sulfamidelor se recomandă un sistem-tampon borat, cu valoarea pH-ului 8,9 și următoarea componență: acid boric 9,48 g, natriu tetraborat 4,20 g, natriu sulfat 1,0 g, apă pentru injecții sterilă — pînă la 1000 ml.

Cercetările farmacologice au confirmat faptul că substanțele care alcătuiesc sistemele-tampon sus-numite sînt practic inofensive pentru ochi. Conform Farmacopeii și indicațiilor medicului, în componența solvenților utilizați ca sisteme-tampon pot fi folosite soluții izotonice, care posedă atît proprietăți de conservanți, cît și de soluții-tampon.

Una dintre calitățile esențiale ale picăturilor și spălăturilor oftalmice este, după cum s-a menționat, tonicitatea. Picăturile și spălăturile oftalmice apoase, de exemplu, se consideră izotonice atunci cînd posedă o presiune osmotică egală cu a lichidului lacrimal. S-a stabilit că presiunea osmotică a lichidului lacrimal este egală cu a soluției de natriu clorid avînd concentrația $0,9 \pm 0,2\%$ (0,7—1,1%).

Spre deosebire de soluțiile izotonice, cele hipotonice, fiind instilate în ochi pot provoca senzații de usturime sau durere, dat fiind că irită membrana oculară. Cu toate acestea, o izotonie strictă a picăturilor oftalmice nu este necesară, deoarece declanșarea lacrimilor produce diluarea și spălarea acestor remedii.

În cazul spălăturilor oculare hiper- sau hipotonice, ochiul nu mai posedă capacitatea de a compensa presiunea osmotică diferită a unei cantități mari de lichid, suportînd însă mai bine soluțiile hipertotonice. Iată de ce se aplică pe larg izotonizarea soluțiilor oftalmice hipotonice, concentrația izotonică a substanțelor medicamentoase în

picăturile și spălăturile oftalmice fiind calculată conform metodelor aplicate pentru soluțiile injectabile — mai frecvent conform echivalentului după natriu clorid.

Dacă soluția prescrisă este hipotonică, atunci pentru izotonizare se folosesc: natriu clorid, natriu sulfat, natriu nitrat sau kaliu nitrat (pentru soluția argint nitrat), glucoză, zaharoză (pentru soluțiile albastrului de metilen), acid boric etc.

Exempli causa: **Rp.:** *Novocaini hydrochloridi 0,1*
Zinci sulŕatis 0,025
Acidi borici q. s.
Aquae pro injectionibus 10 ml
M. ŕ. sol. isotonicae
D. S. Picături oftalmice, cîte 2 picături în ochiul drept.

Natriu clorid nu poate fi întrebuințat în cazul dat ca agent de izotonizare, deoarece formează cu zincul sulfat zinc clorid, care hidrolizînd irită mucomembranele. Pentru a utiliza un alt agent de izotonizare în loc de natriu clorid, mai întii se calculează cantitatea de natriu clorid necesară, apoi se folosesc coeficienții de recalculare: pentru kaliu sulfat — 1,35; pentru kaliu nitrat — 1,51; pentru acid boric — 1,89.

Să efectuăm calcule concrete, cunoscînd că pentru a obține 10 ml de soluție izotonică sînt necesare 0,09 g natriu clorid. Determinăm cantitatea de natriu clorid care izotonizează o cantitate de soluție echivalentă cantităților de novocaină și zinc sulfat. Valorile respective ale echivalențelor novocainei și zincului sulfat se iau din tabelul respectiv inclus în Farmacopee.

În soluție se găsește 0,1 g novocaină clorhidart. Avem deci:
 $0,1 \times 0,18 = 0,018$ g natriu clorid.

Mai avem în soluție 0,025 g zinc sulfat. Calculăm cantitatea de natriu clorid:

$$0,25 \times 0,12 = 0,003 \text{ g.}$$

Cantitatea de natriu clorid pentru izotonizarea soluției trebuie să fie egală cu:

$$0,09 - (0,018 + 0,003) = 0,09 - 0,021 = 0,069 \text{ g.}$$

Cunoscînd coeficientul acidului boric după natriu clorid este ușor de calculat cantitatea acidului boric necesară pentru izotonizarea picăturilor oftalmice:

$$m_s = \frac{0,069}{0,53} = 0,13 \text{ g acid boric.}$$

Agentul de izotonizare este adăugat de către farmacist fără a consulta cu medicul, indicînd denumirea agentului pe verso rețetei. Substanțele medicamentoase folosite pentru izotonizare trebuie să corespundă cerințelor indicate în documentele tehnice de normare, să fie de calitate «chimic pur», «pur pentru analize», folosite numai după ce au fost verificate în laboratorul de control și analiză.

Exempli causa: Rp.: Sol. Pilocarpini hydrochloridi 1%
10 ml

D. S. Picături oftalmice, câte 2 picături de 3 ori/zi în ochiul drept.

Echivalentul după natriu clorid al pilocarpinei clorhidrat este 0,22. Dacă am folosi pentru izotonizare numai natriu clorid, ar fi fost necesar de luat 0,09 g. Prin urmare, trebuie să luăm:

$0,09 - (0,1 \cdot 0,22) = 0,068 \text{ g} = 0,07 \text{ g}$ natriu clorid.

Aseptic, se dizolvă într-un recipient steril 0,1 g pilocarpină clorhidrat și 0,07 g natriu clorid (aproximativ în 5 ml apă pentru injecții). Soluția se filtrează prin hîrtie de filtru prealabil spălată, în flacon confecționat din sticlă SN-2, apoi prin același filtru se trece apa pentru injecții. Flaconul se închide cu dop de cauciuc steril, soluția se examinează cu ochiul liber pe fundal alb și negru. La necesitate, filtrarea se repetă.

Flacoanele cu soluție fără conținut de incluziuni mecanice se astupă etanș cu capac metalic, se sterilizează în sterilizatorul cu vapori la $120^{\circ} + 2^{\circ}\text{C}$ timp de 8 min. Se verifică din nou prezența incluziunilor mecanice, culoarea soluției, calitatea ambalajului. Flaconul cu preparat finit se dotează cu etichetă de culoare roză, pe care se indică metoda de administrare, data preparării, condițiile de conservare. Pe etichetă se indică: «A păstra la loc răcoros și ferit de lumină», «A se comporta cu precauție!». Flaconul se sigilează, se prescrie semnatura.

Printre restricțiile de calitate ale picăturilor oftalmice și colirelor o importanță aparte are lipsa incluziunilor mecanice, care provoacă iritări ale mucoasei ochiului. Să examinăm deci cum pot fi obținute remedii oftalmice care ar respecta această condiție.

E cunoscut faptul că picăturile pentru ochi se prescriu obișnuit în cantități mici (5—10 ml). În procesul filtrării prin filtre de hîrtie și tifon sînt posibile pierderi mari ale cantităților de soluție ca rezultat al absorbției, semnăindu-se și pierderi însemnate de substanță medicamentoasă. Iată de ce una dintre cele mai raționale metode de preparare a picăturilor pentru ochi prevede filtrarea lor prin filtrele de sticlă nr. 3 sau dizolvarea substanțelor medicamentoase și auxiliare într-o cantitate anumită de apă pentru injecții, filtrarea soluției rezultate printr-un filtru plisat de hîrtie prealabil spălat cu apă și trecerea prin filtru a cantității rămase de apă pentru injecții.

Utilizarea soluțiilor concentrate la prepararea picăturilor pentru ochi. Unele substanțe medicamentoase se prescriu sub formă de picături oftalmice în cantități mici (soluțiile de zinc sulfat 0,25%, riboflavină 0,02%, acid ascorbic 0,2%). Volumele mici de soluții prescrise fac dificilă operația de cîntărire și, prin urmare, dozarea lor. Neajunsul acesta poate fi evitat, accelerînd concomitent procesul de preparare a picăturilor pentru ochi prin folosirea soluțiilor concentrate sterile de substanțe medicamentoase (pot fi utilizate atît soluții concentrate simple, cît și compuse). Ultimele se prepară

aseptic și se sterilizează în conformitate cu indicațiile documentelor tehnice de normare (tab. 32).

Tabelul 32

Soluțiile concentrate utilizate pentru prepararea picăturilor oftalmice pe apă pentru injecții

Denumirea soluției	Concentrația, %	Termenul de valabilitate, în zile la:	
		25°C	3-5°C
Solutio Acidi borici	4% (1:25)	30	
Solutio Acidi ascorbinici	2% (1:50)	5	30
Solutio Acidi ascorbinici	10% (1:10)	5	30
Solutio Calci chloridi	10% (1:10)	30	30
Solutio Citrali	0,02% (1:5000)		2
Solutio Kalii iodidi	10% (1:10)	7	
Solutio Natrii chloridi	10% (1:10)		
Solutio Natrii thiosulfatis	1% (1:100)	30	
Solutio Riboflavini	0,02% (1:5000)	30	
Solutio Sulfacyli-natrii	20% (1:5)	3	
Solutio Sulfacyli-natrii	30%	3	

Dintre soluțiile concentrate compuse preparate pe soluție de riboflavină 0,02% vom menționa: glucoza 20% (1:5), kaliu iodid 10% (1:10), acidul ascorbic 10% (1:10), acidul boric 4% (1:25), natriul clorid 10% (1:10), acidul nicotinic 0,1%.

Exempli causa Rp.: *Sol. Riboflavini 0,02% 10 ml*

Acidi ascorbinici 0,05

Acidi borici 0,2

M. D. S. Picături oftalmice, cite 2 picături de 2 ori/zi.

Prescripția magistrală examinată nu conține indicațiile medicului referitor la folosirea soluțiilor-tampon, conservanților, prolongatorilor. Nu sînt indicate nici condițiile de sterilizare a picăturilor oftalmice.

Echivalentul după natriu clorid al acidului ascorbic alcătuiește 0,18, iar al acidului boric — 0,53. Prin urmare, cantitățile de acid ascorbic și boric prescrise vor izotoniza volumul de 10 ml într-o cantitate de 0,12 g natriu clorid, formînd astfel soluție hipertonică ($0,05 \times 0,18 + 0,2 \times 0,53 = 0,116 = 0,12$ g).

Farmaciile dispun de soluții de riboflavină 1:5000, acid ascorbic 1:10 și acid boric 1:25, precum și de soluții mixte de acid ascorbic și acid boric preparate pe soluție de riboflavină 0,02% (1:5000). La prepararea picăturilor prescrise sînt mai convenabile soluțiile combinate, ceea ce rezultă din următoarele calcule:

soluție de riboflavină 0,02% — 10 ml

soluție de acid ascorbic 1:10 0,5 ml

$0,05 \times 10$

soluție de acid boric 5 ml

$0,2 \times 25$

Volumul total

15,5 ml.

Se constată deci că volumul soluției, precum și concentrația substanțelor medicamentoase nu corespund cerințelor prescripției. Iată de ce picăturile se prepară prin dizolvarea a 0,05 g acid ascorbic și 0,2 g acid boric în 10 ml soluție de riboflavină 0,02%, varianta optimă de preparare fiind cea cu aplicarea soluțiilor combinate.

Luăm deci:

soluție de acid ascorbic 10%	
preparată pe soluție de riboflavină 0,02% —	0,5 ml
soluție de acid boric 4%	
preparată pe soluție de riboflavină 0,02% —	5 ml
soluție de riboflavină 0,02%	4,5 ml
Volumul total	10 ml.

Prolongarea acțiunii terapeutice a substanțelor medicamentoase în picăturile oftalmice. Prin cercetări biofarmaceutice s-a stabilit că concentrația de substanță medicamentoasă instilată în ochi cu picăturile oftalmice atinge valoarea maximă în intervalul de la 30 s pînă la 1—3 min după administrare, iar după 10—15 min pot fi descoperite numai urme ale acestora. Iată de ce prolongarea acțiunii terapeutice a substanțelor medicamentoase și sporirea acțiunii lor prezintă una dintre cele mai importante probleme ale medicinei contemporane.

Majoritatea substanțelor medicamentoase administrate în oftalmologie se folosesc actualmente sub formă de picături apoase care în momentul instilării se spală cu lacrimi. Conținutul de substanță medicamentoasă în picăturile oftalmice variază în procesul instilării de la 30 la 40%, fapt de importanță deosebită la administrarea alcaloizilor sau a unor substanțe medicamentoase cu acțiune puternic activă. Concentrația acestor substanțe scade și, prin urmare, este necesar de a mări numărul de instilații pînă la 5—8 ori pe zi, cu scopul de a obține un efect terapeutic scontat. Instilările frecvente însă duc în majoritatea cazurilor la alergii, iar uneori provoacă ștaturi rezistente de microorganisme, îndeosebi la administrarea antibioticelor și sulfamidelor.

Pentru ca picăturile oftalmice să fie bine tolerate și să aibă un contact prelungit al substanței active cu mucoasa oculară se apelează deseori la sporirea viscozității vehiculului substanțelor medicamentoase. Soluțiile viscoase micșorează eliminarea reflexivă a lacrimilor, evitînd înlăturarea substanțelor din ochi și realizînd absorbția lor în cantități mai mari comparativ cu remediile oftalmice cu viscozitate mică. S-a constatat, de exemplu, că soluțiile oftalmice cu pilocarpină, benzilpenicilină obținute în prezența metilcelulozei de 0,5% au avut efecte similare cu soluțiile apoase de concentrații duble.

Viscozitatea soluțiilor oftalmice nu trebuie să depășească 40—50 cP, deoarece la depășirea acestor limite apare pericolul înfundării canalelor lacrimale. Agenții de viscozitate aplicați la prepararea soluțiilor oftalmice trebuie să fie hidrosolubili și să dea soluții transparente, să nu reacționeze cu substanțele active sau cu alte substanțe auxiliare din prescripție, să aibă în soluție un indice de refracție similar cu cel al lichidului lacrimal (1,334—1,337), să fie

bine tolerați și să nu înfunde căile lacrimale, să permită sterilizarea soluțiilor oftalmice.

Eficacitatea, toleranța și stabilitatea în timp a soluțiilor oftalmice poate fi influențată de adaosul substanțelor hidrofile macromoleculare (metilceluloză, natriu-carboximetilceluloză, alcool polivinilic, polivinilpirolidonă etc.). Cel mai des folosit agent de sporire a viscozității soluțiilor oftalmice este metilceluloza, care dă soluții cu indice de refracție 1,335—1,336. Obișnuit, ea se tratează cu jumătate din cantitatea de apă necesară fierbinte (80—90°C) și se agită. Restul de apă se adaugă în stare rece, pentru dizolvarea totală a substanței medicamentoase, și periodic se amestecă.

Cu scopul măririi viscozității vehiculului substanțelor medicamentoase, în picăturile oftalmice se folosesc mai ales soluțiile de metilceluloză de 0,5—1%. Ele sînt limpezi sau puțin opace, viscoase, avînd un pH egal cu 7,0—7,8 și fiind stabile în prezența majorității electroliților (pH=2,0—12,0).

Soluțiile de metilceluloză-100 0,5% se folosesc la prepararea picăturilor oftalmice de homatropină 0,25%, pilocarpină 1%, la care se adaugă 0,5% natriu metabisulfid și 0,1% nipagin. Se sterilizează aceste soluții la 122°C timp de 8 min.

Soluțiile cu conținut de riboflavină 0,002 g, kaliu iodid 0,2 g, acid ascorbic 0,02 g, glucoză 0,2 g, natriu metabisulfid 0,01 g, trilon B 0,003, soluție de metilceluloză 1% 10 ml și sterilizate la 100°C timp de 30 min se conservează la loc răcoros, fiind valabile 30 de zile.

De reținut că metilceluloza este incompatibilă cu unii agenți conservanți (cetilpiridiniu clorid, nipaesteri), fiind totodată compatibilă cu compuşii organomercuriali (mercur fenilic borat și nitrat, benzalconiu clorid, clorcrezol, fenol etc.).

Cu scopul prolongării acțiunii picăturilor oftalmice se mai folosește soluția de natriu-carboximetilceluloză (Na-CMC) 0,5—2%, cu masă moleculară 300—250. Prin agitarea Na-CMC cu apă încălzită la 60—70°C, se obțin soluții omogene, limpezi, avînd pH=6—8.

Alcoolul polivinilic, în concentrații de 1,4—5% formează soluții cu viscozitate de 4—40 cP și indice de refracție 1,3380, care pot fi sterilizate la cald fără inconveniente. După unii autori, soluția de alcool polivinilic 1,4% este neutră, lipsită de acțiune iritantă și sporește evident regenerarea mucomembranei oftalmice comparativ cu soluția de metilceluloză 0,5%.

Alcoolul polivinilic cu concentrația 2,5—5% posedă acțiune de prolongare pentru soluțiile de canamicină, florenal, pilocarpină, homatropină, scopolamină, atropină, etazol, prednizolon, dexametazon etc., iar soluțiile în concentrații sporite (mai mari de 10%) deseori sînt însoțite de reacții negative, deoarece la uscarea condiționează lipirea pleoapelor.

În unele țări, cu scopul măririi viscozității picăturilor oftalmice, se folosesc soluțiile substanțelor macromoleculare cu masa moleculară 28 000—40 000, cunoscute sub denumirea polivinol. Pentru tratarea herpesului, cheratitei se întrebuintează sub formă de picături soluția de iodinol 1%, alcătuită din 0,1% iod, 0,3% kaliu iodid și

0,9% alcool polivinilic, precum și iodinol borat. Alcoolul polivinilic formează cu iodul și acidul boric compuși complecși.

Polivinilpirolidona, cu indicele de refracție 1,3400, se folosește mai ales pentru micșorarea efectului iritant al soluțiilor oftalmice (soluția 5% are viscozitatea 2 cP, cea de 10% — 5 cP). Experimental, s-a stabilit că soluția de polivinilpirolidonă 1,67% condiționează sporirea concentrației pilocarpinei în țesuturile oculare de trei ori, comparativ cu soluțiile de polivinol 1,4%, metilceluloză 0,5% sau cu soluția fiziologică. Soluția de polivinilpirolidonă 3,5% tamponată și izotonizată este similară în acest sens cu lichidul lacrimal și poate fi folosită ca vehicul pentru soluțiile oftalmice de atropină, pilocarpină, sulfamide.

Soluțiile apoase posedă reacții slab acide ($\text{pH}=5,0$), la păstrare capătă culoare gălbuie să se acoperă cu mușegai, de aceea ele se prepară prin dizolvare la rece, după care se sterilizează prin filtrare bacteriană.

Frecvent, la prepararea soluțiilor apoase se folosește poliacrilamida, un polimer acrilic care, dependent de gradul polimerizării, formează polimeri cu masa moleculară de la 50 000 pînă la 1 000 000 și mai mult. Ea prezintă o pulbere albă, fără miros, este solubilă în apă și glicerol, turgesciază în propilenglicol și este insolubilă în alcool etilic, metanol, acetonă, hexan. Soluțiile apoase de poliacrilamidă 1%, 5% și 10% sînt inerte fiziologic și nu sînt toxice.

Soluția de poliacrilamidă 1% cu masa moleculară 500 000—760 000 posedă acțiune antivirală și e recomandată la tratarea herpesvirusului și adenovirusului ochiului. Se livrează în recipiente a cîte 5 ml, păstrîndu-se la temperatura camerei timp de un an. Soluția apoasă de poliacrilamidă 1% se folosește la prolongarea acțiunii terapeutice a atropinei, dicainei, pilocarpinei, sulfapiridazinei etc.

În unele țări, soluția de pilocarpină 2% și soluția de acid boric 1% se prepară pe soluții de 0,1% poliacrilamidă cu masa moleculară 250 000 și 5 000 000—6 000 000, cu adaos de soluție 3% PEG-400. Mai sînt utilizați și alți agenți de sporire a viscozității: soluțiile de dextran 5—6%, de aubazidan 1—2%.

Controlul calității și ambalarea picăturilor oftalmice. Picăturile oftalmice se verifică în conformitate cu documentele tehnice de normare, unde sînt prevăzute următoarele probe: variații în volum; determinarea cantitativă a substanțelor medicamentoase; controlul aspectului (claritatea, culoarea, omogenitatea); determinarea pH-ului; controlul sterilității, tonicității și stabilizanților.

Controlului cantitativ sînt supuse toate picăturile pentru ochi. Controlul chimic deplin calitativ și cantitativ se înfăptuiește la picăturile oftalmice cu conținut de stupefiante și substanțe medicamentoase toxice. În lipsa farmacistului-analitic în statele farmaciei, șeful acesteia este obligat să asigure controlul deplin al picăturilor oftalmice care conțin atropină sulfat, homatropină bromhidrat, dicaină, pilocarpină clorhidrat, argint nitrat, scopolamină bromhidrat, etilmorfină clorhidrat.

Se ambalează picăturile oftalmice în flacoane de capacitate res-

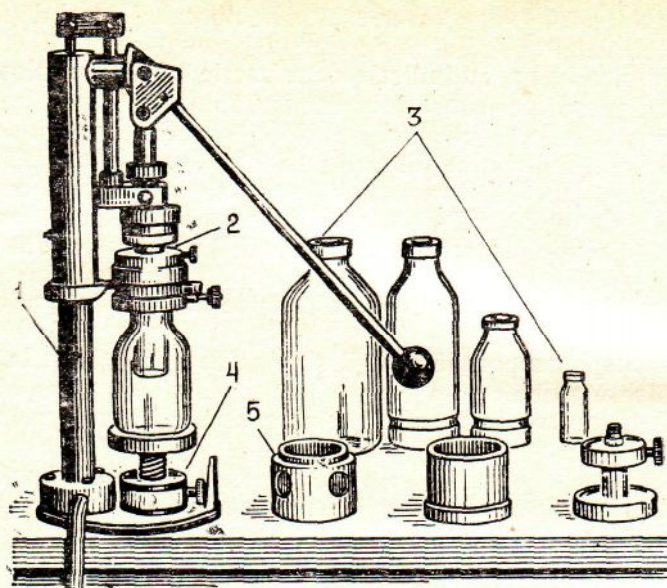


Fig. 110. Dispozitiv pentru etanșarea flacoanelor model POK:
 1 — suport; 2 — cap de etanșare detașabil; 3 — flacoane; 4 — măsuiță
 basculantă; 5 — capuri de etanșare de schimb

pectivă, ușor de manipulat, de preferință ușor de sterilizat, care se etanșează cu ajutorul dispozitivului model POK (fig. 110). Pentru protejarea contra luminii se folosesc flacoane de sticlă brună sau din materiale plastice opace sau elastomeri. Condițiile pe care trebuie să le respecte sticla sînt asemănătoare celor înaintate față de sticlă folosită la ambalarea formelor medicamentoase injectabile. Dintre materialele plastice cea mai utilizată este polietilena, elastomerii fiind folosiți pentru confecționarea dopurilor sau tetinelor pipetelor.

Recipientele pentru picături oftalmice au și forme diverse: flacoane picătoare, fiole de sticlă, flacoane tip antibiotice etc. Flacoanele tip antibiotice pot fi sterilizate, iar dopul de cauciuc și garnitura-sistem de închidere pot fi înlocuite cu un dop picător de plastic.

Referitor la colire, numite și loțiuni oculare sau ape pentru ochi (prezintă soluții apoase care conțin concentrații relativ reduse de substanțe medicamentoase și sînt folosite pentru spălarea conjunctivei și globului ocular), vom menționa că datorită volumelor mari, ele trebuie să fie izotonice și izohidrice. Frecvent, sînt prescrise soluții pentru băi oculare care conțin: natru clorid, acid boric, natriu tetraborat, zinc sulfat, săruri de aluminiu sau de cupru, camfor, diferite soluții obținute prin extracție. Substanțele medicamentoase puternic active nu se administrează sub formă de băi oculare.

Spălăturile oculare se condiționează în flacoane cu capacitatea

50, 100 sau 200 ml. Se administrează călduțe cu ajutorul unor păhărele care pot fi adaptate pe arcada oculară, cînd ochiul deschis vine în contact pentru cîteva secunde cu preparatul.

Soluții pentru lentile de contact

Se știe că lentilele de contact înlocuiesc ochelarii și se aplică direct pe partea anterioară a globului ocular. La utilizarea acestora în condiții aseptice, precum și pentru curățirea lor sînt folosite diferite soluții antiseptice, umedifiante, lubrifiante.

Soluțiile antiseptice destinate păstrării lentilelor de contact prezintă soluții apoase și conțin de obicei acid boric, natriu clorid.

Soluțiile umedifiante au menirea de a forma un film între suprafața hidrofobă a lentilei, confecționată din metilmetacrilat, și filmul hidrofil al corneei, precum și de a curăți lentilele. Astfel de soluții conțin diverse săruri, agenți tensioactivi, derivați de amoniu cuaternar.

Soluțiile lubrifiante se adaugă în ochi pentru a produce un film între lentilă și cornee; conțin coloizi hidrofilii, cum este metilceluloza.

Suspensii oftalmice

La tratarea bolilor de ochi sau cînd se urmărește un efect terapeutic prolongat se prescriu și suspensii apoase cu conținut de substanțe medicamentoase insolubile. Acestea se aplică sub formă de picături, după agitarea prealabilă a flaconului. Vehiculul lor trebuie să satisfacă aceleași cerințe ca și în cazul soluțiilor oftalmice, iar faza dispersată — să aibă un grad de finețe avansat. Se recomandă ca mărimea medie a particulelor să fie de 20 μm , iar limita maximă — 40—45 μm . Concentrația fazei dispersate a suspensiilor oftalmice este de obicei redusă, ceea ce previne în bună măsură riscul de aglomerare a particulelor și de mărire a cristalelor la păstrare.

Se prepară aceste remedii în condiții aseptice și, deoarece nu pot fi aplicate în tratamente antimicrobiene și încălzite sau filtrate, se recomandă adăugarea în ele a agenților antimicrobieni. Sedimentul suspensiilor oftalmice trebuie să se redisperseze ușor la agitare. Se eliberează suspensiile avînd mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Soluții oftalmice uleioase

Picăturile de ochi uleioase se prepară folosind ca vehicul uleiuri vegetale neutralizate (amigdale, măslina, floarea-soarelui etc.), în care se dizolvă substanțele insolubile în apă (de obicei, alcaloizii baze: atropină, cocaină, ezerină, pilocarpină etc.).

Sfera de utilizare a soluțiilor uleioase este limitată, deoarece ele sînt neplăcute pentru bolnav. Uneori se preferă prepararea unguentelor oftalmice, deși comparativ cu ele picăturile uleioase aderă mai puțin pe mucoase și sînt transparente.

Picăturile oftalmice uleioase se prepară simplu, fără izotonizare sau izohidratare, contaminarea cu microorganisme a lor fiind mai lentă. La preparare se folosesc vehiculele prealabil sterilizate, se lucrează aseptice.

Unguente oftalmice

La prepararea unguentelor oftalmice se folosesc obișnuit aceleași substanțe medicamentoase care se prescriu în formele medicamentoase lichide și care dispersează în baze de unguent. Aceste remedii posedă acțiune prelungită, deoarece rămân pentru mai mult timp în contact cu mucoasa oculară.

În unguentele oftalmice se prescriu substanțe medicamentoase hormonale cu acțiune: antiinflamatorie (cortizon, hidrocortizon, betametazon, dexametazon), antibiotică (tetraciclină, oxatetraciclină, oletetrină, levomicetină, eritromicină, amfotericină, levorină, monomicină etc.), antiglaucomică (pilocarpină, fetanolă), antivirotică (floreanal, antialergică (metiluracil), precum și vitaminică (A, B₂, B₆, B₁₂, D, E etc.). Prolongarea acțiunii substanțelor medicamentoase în unguentele oftalmice depinde de modul de dispersare a acestora, proprietățile fizico-chimice ale excipienților, starea mucoasei oculare etc. Eficacitatea terapeutică a substanțelor medicamentoase administrate pe mucoasa ochiului sub formă de unguent se observă peste câteva minute și se păstrează timp de câteva ore.

Concomitent cu acțiunea locală, unguentele oftalmice pot manifesta acțiune totală, de aceea la prepararea lor se acordă o atenție deosebită selectării excipientului. Bazele de unguent trebuie să satisfacă mai multe condiții: să nu fie iritante; să posedă consistență moale și să se întindă ușor la mișcarea pleoapelor; să fie sterile, conservabile; să cedeze satisfăcător substanța activă.

Una dintre cele mai des folosite baze de unguente este aliajul vaselinei (calitatea «pentru unguente oftalmice») cu lanolină anhidrică în raportul 9:1, care se obține prin încălzirea într-o patentulă de porțelan la baie de apă. Aliajul se filtrează prin câteva straturi de tifon și se fisionează în flacoane sterilizate de tipul BVS (standardul de resort 64-2-71-80), care se leagă la gît cu hirtie pergaminată și se sterilizează în etuvă la 180°C timp de 30 min sau la 200°C timp de 15 min. Durata valabilității aliajului la temperatura 3—5°C atinge 30 de zile.

Uneori, la prepararea unguentelor oftalmice se folosește amestecul de vaselină (calitatea «pentru unguente oftalmice») cu lanolină anhidrică în raportul 8:2 sau 6:4, care se prepară analogic metodei precedente.

În calitate de bază pentru unguent se aplică și gelul de metilceluloză 3%, compatibil cu majoritatea substanțelor medicamentoase (atropină, pilocarpină, sulfacil natriu, mercur oxid galben etc.). Unguentele preparate pe acest excipient nu posedă acțiune iritantă și nu scad din claritatea vederii. Concomitent, menționăm incompatibilitatea metilcelulozei cu unele substanțe medicamentoase (rezor-

cină) și conservanți (benzalconi, bromid, mercur fenilborat etc.).

Se prepară unguentele oftalmice în condiții aseptice riguroase, folosind materii prime și ustensile sterilizate, deoarece de obicei nu există posibilitatea unei sterilizări finale a medicamentului.

Substanțele medicamentoase solubile în apă (alcaloizii săruri, novocaina, colargolul, protargolul, metiluracilul, levomicetina, levorina, insulina etc.), precum și rezorcina și zincul sulfat se dizolvă în apă, rezultând unguente-emulsii. Cele insolubile sau greu solubile în apă și excipienți se triturează prealabil în pulberi fine, folosind ulei de vaselină steril sau o cantitate calculată de excipient topit (la 1,0 g pulbere aproximativ 0,5 g lichid), obținându-se unguente-suspensii.

Pentru condiționarea unguentelor oftalmice se folosesc recipiente de sticlă, tuburi de metal sau material plastic, lucrul fiind efectuat în condiții aseptice. Tuburile de metal sînt subțiri și dotate cu prelungire conică, ceea ce facilitează aplicarea unguentului. Ca regulă, însă, aceste remedii se administrează cu ajutorul unei mici spatule sau baghete pe marginea pleoapelor.

Se păstrează unguentele oftalmice dependent de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase: la temperatura 25°C — pînă la 10 zile, la 3—5°C — pînă la 30 de zile.

La deschiderea repetată a recipientului, unguentele pot să altereze, de aceea în componența lor se introduc conservanți: amestec de nipagin (0,25—1,12%) cu nipazol (0,02—1,15%), mertiolat 0,02%, acid sorbic (0,05%—0,1%) etc. Unguentele cu conservanți își păstrează sterilitatea de la cîteva luni pînă la cîteva ani.

Cu scopul perfecționării formelor medicamentoase oftalmice, se prevede sporirea sortimentului de conservanți, prolongatori, precum și aprovizionarea farmaciilor cu soluții de prolongatori. Pe viitor, un rol important în acest sens va reveni materialelor de ambalaj, care, concomitent cu stabilizarea formelor respective, vor trebui să contribuie la desăvîrșirea aspectului lor exterior.

FORME MEDICAMENTOASE PENTRU NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI

Medicamentele pentru nou-născuți și sugari se prepară în condiții aseptice. Pregătirea personalului, compartimentelor, aparatajului și recipientelor, ustensilelor și substanțelor auxiliare se înfăptuiește în conformitate cu cerințele sanitare, reglementate de documentele tehnice de normare.

Soluțiile pentru uz intern pentru nou-născuți și sugari se prepară aseptice, prin metoda masă-volum, fără stabilizanți și conservanți. Ele se filtrează, se toarnă în recipiente, se astupă cu dopuri de cauciuc cu căpăcel, se sterilizează cu vapori saturați sub presiune la 122°C. Sterilizarea cu vapori fluenți la 100°C este admisibilă numai în cazurile cînd în documentația tehnică de normare această metodă este indicată ca unica posibilă.

În instituțiile medicale curative-profilactice aceste soluții se livrează în volume unidoze, ambalate în vase cu capacitatea 10—20 ml. Se admite eliberarea lor și în volume calculate pentru cîteva copii,

dar în volume ce nu depășesc 200 ml, cu condiția ca ele să fie folosite concomitent. Flacoanele cu soluții destupate se întrebunțează imediat.

Soluțiile pentru uz intern pregătite conform rețetelor de ambulator pot fi prescrise și livrate din farmacii în volume ce nu depășesc 100 ml. După deschiderea flacoanelor, soluțiile se vor folosi numai timp de 48 ore, cu condiția că vor fi păstrate la frigider, fapt despre care se indică pe etichetă.

Exemplu ca usa: **Rp.:** *Euphyllini 0,003*
Sacchari 0,2
M. f. pulv.
D. t. d. N 20
S. Intern, cite o pulbere de 3 ori/zi.

Procedeele tehnologice de preparare a pulberilor pentru nou-născuți și sugari sînt analoage celor expuse la prepararea pulberilor ca atare, deosebindu-se numai prin faptul că necesită condiții aseptice. Se livrează aceste remedii în capsule pergaminate. Este strict interzis schimbul zahărului cu glucoză în pulberile examinate, deoarece glucoza formează cu eufilina amestecuri care se umectează. Termenul de valabilitate al acestor pulberi atinge 20 de zile.

Exemplu ca usa: **Rp.:** *Coffeini-natrii benzoatis 0,25*
Natrii bromidi 2,5
Aquae purificatae ad 100 ml
M. D. S. Intern, cite o linguriță de 3 ori/zi.

În balon cotat cu capacitatea de 100 ml se aduc 0,5 g cafeină natriu benzoat și 0,5 g natriu bromid, apoi se adaugă apă purificată pînă la 100 ml. Amestecul se filtrează prin filtre de sticlă nr. 4, se sterilizează la 120°C timp de 8 min. Preparatul finit se pregătește pentru livrare conform documentației tehnice de normare. Termenul valabilității — 30 de zile.

Soluțiile injectabile și picăturile oftalmice pentru nou-născuți și sugari se prepară analog cu cele pentru maturi (dacă este necesar, cu adaos de stabilizanți). Drept exemplu poate servi soluția de novocaină 0,5% sau soluția de colargol 2% și 3%, preparată aseptically, ambalată în recipiente de 10 ml. Termenul de valabilitate — 30 de zile.

Soluțiile oftalmice de sulfacil natriu 10, 20 și 30% pentru categoriile acestea de bolnavi au următoarea componență: sulfacil natriu 10,0 g (20,0 g, 30,0 g), natriu tiosulfat 0,15 g, soluție de acid clorhidric 0,1 N 0,35 ml, apă pentru injecții — pînă la 100 ml. Picăturile se folosesc la tratarea honoblenoreei la nou-născuți. Conform documentelor de normare, soluția de sulfacil natriu se prepară aseptically, fără adaos de stabilizanți și este valabilă timp de 24 ore.

Prin cercetări de specialitate s-a confirmat că în primele zile soluția oftalmică de sulfacil natriu conține un număr sporit de corpuri microbiene, dar cu timpul cantitatea lor scade considerabil și după 10 zile de conservare devine egală cu zero.

Tabelul 33

Termenii de valabilitate și condițiile de sterilizare ale formelor medicamentoase pentru nou-născuți

Componența (denumirea) și concentrația	Termenul de valabilitate în zile la temperatura ce nu depășește 25°C	Condițiile de sterilizare (temperatura, °C; timpul min).	Adnotare
1. Soluții pentru administrare internă			
Aqua purificata	30	122—8	Se prepară pe apă pentru injecții proaspăt preparată. La fisionare, flacoanele se umplu complet
Solutio Acidi ascorbinici 2%	5	100—30	
Solutio Acidi glutaminici 1%	30	122—8	
Solutio Acidi nicotinici 0,05%	30	122—8	
Solutio Acidi hydroclorici 1%	30	122—8	La preparare se folosește acid clorhidric diluat 8,2—8,4%.
Solutio Calcii gluconatis 1%, 3%, 5%	7	122—8	Se dizolvă în apă caldă
Solutio Calcii chloridi 3%	30	122—8	La preparare se folosește soluție concentrată de 10—50%.
Solutio Dimedroli 0,02%	30	122—8	Soluția de dimedrol se folosește în concentrație 0,02%, fisionată în flacoane de 10 ml Utilizarea la maternitate este inadmisibilă, deoarece soluția posedă proprietăți sedative, poate provoca intoxicații, deprimări ale sistemului nervos central
Solutio Euphyllini 0,05%, 0,5%	15	122—8	
Uleiuri pentru uz extern			
Oleum Vaselinum	30	180—30	Se sterilizează în flacoane de tip singe conservat, cu capacitatea 50 ml, confecționate din cauciuc marca IR-21.
Oleum Helianthum	30	180—30	
Oleum Olivarum	30	180—30	
Oleum Persicorum	30	180—30	
2. Diverse forme medicamentoase			
Pulveris adpersorii cum xeroformii	15	180—30	Flacoanele cu pudră se sterilizează deschise în etuve, apoi se etanșează cu dopuri sterile în condiții aseptice

Pulveris ad usum internum: Euphyllini 0,003 Sacchari 0,2	20	Se prepară aseptice. Este interzisă înlocuirea zahărului cu glucoză. Se fisionează în capsule parafinate și se împachetează în cutii de carton. Se prepară aseptice. Tannina se dizolvă într-un minimum de apă purificată și se amestecă cu excipientul în condiții aseptice.
Unguentum Tannini 1% et 3%	20	

Soluțiile pentru uz extern se prepară atît aseptice (soluția alcoolică de albastru de metilen 1%, kaliu permanganat 5%, colargol 2%, hidrogen peroxidat 3%), cît și aplicînd sterilizarea (soluția de furacilină 0,02% în raportul 1:1000, etacridină-acridină lactat 0,1%) (tab. 33).

FORME MEDICAMENTOASE CU ANTIBIOTICE

Antibioticele, după cum se știe, prezintă substanțe de origine microbiană vegetală sau animală, cu proprietate de a inhiba activitatea vitală a microorganismelor. Ca sursă de luptă pentru existență, ele se produc de diferiți reprezentanți ai microbilor: fungi, actinomicete, bacili, care formează sau nu spori, bacterii. Antibioticele pot fi produse de asemenea de către plantele inferioare (alge, licheni), precum și de cele superioare, pentru care servesc drept surse de protecție contra fungilor și bacteriilor. Cunoaștem și antibiotice de origine animală, lizocima, care se află în lichidul lacrimal, salivă etc.

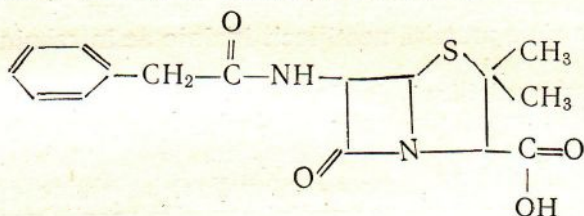
Actualmente, numai industria farmaceutică din țară produce circa 50 de antibiotice, în baza cărora se prepară circa 200 forme medicamentoase. În practica medicală se folosesc antibiotice din grupurile penicilinei, cefalosporinei; tetraciclinei, streptomisinei, antibiotice derivați ai aminoheterozidelor, antibiotice-macrolizi etc. Toate antibioticele pot fi alergizante, de aceea înainte de administrarea lor se face un examen bacteriologic și o antibioticogramă, mai ales dacă tratamentul instituit nu dă rezultate scontate.

Eficacitatea formelor medicamentoase cu antibiotice depinde mult de proprietățile specifice ale acestora, care influențează esențial caracteristicile tehnologice și aspectul biofarmaceutic al formelor medicamentoase. Printre aceste proprietăți vom menționa: instabilitatea în procesul conservării (datorită structurii chimice și, uneori, gradului nesatisfăcător de purificare); rezistența scăzută în mediu acid (îndeosebi a penicilinelor); timpul scurt de înjumătățire biologică, care condiționează necesitatea administrării preparatelor de 4—6 ori pe zi; interacțiunea antibioticelor cu substanțele auxiliare; solubilitatea limitată în apă și stabilitatea insuficientă a soluțiilor apoase; termolabilitatea antibioticelor, ceea ce exclude sterilizarea termică; posibilitatea obținerii incompatibilităților chimice și farmacologice

în urma interacțiunii antibioticelor cu unele substanțe medicamentoase. Prin urmare, la selectarea formei medicamentoase și a procedurilor tehnologice respective se va ține cont de particularitățile antibioticelor, întrucât formele medicamentoase de preparat trebuie să posede efect terapeutic maxim la administrarea antibioticelor în doze minime.

Stabilitatea antibioticelor trebuie menținută atât în procesul preparării și conservării medicamentoase, cât și în organismul bolnavului. Forma medicamentoasă trebuie să cedeze complet antibioticul, dependent de proprietățile acestuia, asigurând o concentrație maximă în lichidele biologice ale organismului. La prepararea formelor medicamentoase magistrale, în farmacii mai frecvent sînt folosite penicilinele, streptomycinile, levomicetina, neomicina și polimixinele.

Penicilina (Penicillinum) prezintă o substanță antimicrobiană obținută din diferite specii ale fungilor de mucegai din genul *Penicillium (Penicillium chrusogenum, Penicillium notatum etc.)*. Una dintre cele mai active substanțe medicamentoase din acest grup este benzilpenicilina, ea avînd următoarea formulă:



În baza structurii penicinelor naturale și sintetice se află acidul 6-aminopenicilinic, care include ciclul tiazolidinic (A) și β -lactamic. Diferite specii ale penicilinei se deosebesc de benzilpenicilină prin faptul că gruparea benzilică ($C_6H_5-CH_2$) conține alți radicali.

Astfel, penicilina prezintă un acid organic. Sub formă de acid liber ea constituie un compus instabil care degradează ușor, de aceea în practica medicală se utilizează sub formă de compuși, care sînt mai stabili: sarea de natriu cristalină a benzilpenicilinei (*Benzylpenicillinum-natrium*), sarea de kaliu cristalină a benzilpenicilinei (*Benzylpenicillinum-kalium*). Acești compuși sînt cele mai pure substanțe din grup și prezintă pulberi cristaline pulverulente sau amorf, de culoare albă sau albă-gălbuie.

Sarea dibenziletildiaminică a penicilinei sau bicilina (*Bicillinum-1*) este o pulbere fină, de culoare albă sau cremă, fenoximetilpenicilina (*Phenoxymethylpenicillinum* sau *Penicillinum V*)— o pulbere albă pulverulentă, greu solubilă în apă, rezistentă în mediu acid.

Majoritatea sărurilor penicilinei sînt ușor solubile în apă. În stare uscată, aceste săruri sînt mai stabile decît în soluții. Penicilina în soluții apoase este instabilă, mai ales în mediu acid și alcalin, la temperaturi ridicate, stabilitatea fiind influențată și de cantități infime de metale grele, oxidanți, enzime, etanol.

Gradul de acțiune al penicilinei se exprimă în unități de acțiune (UA) și se determină prin metoda biologică. Unitatea de acțiune corespunde activității a 0,0005988 mg de sare de natriu chimic pură a benzilpenicilinei. Sărurile cristaline de natriu și kaliu ale benzilpenicilinei se livrează în flacoane de sticlă marca SN-1, SN-2, ermetic închise cu dopuri de cauciuc presate cu capace de aluminiu, conținând de la 100 000 pînă la 1 000 000 UA fiecare.

Penicilina acționează în special asupra microorganismelor gram- pozitive (streptococi, stafilococi, pneumococi, microbii gangrenei gazoase și antraxului, gonococi, meningococi, spirocheta sifilitică), uneori asupra actinomicozelor și parțial asupra bacilului difteriei. Pentru combaterea lor, în farmacii se prepară mai ales următoarele forme medicamentoase cu antibiotice: picături oftalmice, auriculare și nazale, soluții pentru spălarea cavităților organismului, pulberi și pudre, unguente oftalmice și dermatologice.

La dizolvarea benzilpenicilinei se folosește soluție izotonică de natriu clorid, soluție de glucoză 5%, soluție de novocaină 0,25—0,5%. Dat fiind că valoarea pH-ului soluției de glucoză constituie 3,0—4,1, iar a novocainei — 3,8—4,5, la care benzilpenicilina se inactivează, soluțiile ei se prepară nemijlocit înainte de întrebuințare (*ex tempore*).

Soluțiile benzilpenicilinei destinate pentru spălarea cavităților organismului, precum și picăturile oftalmice se prepară pe soluții izotonice de natriu clorid în condiții aseptice.

Streptomicina sulfat (*Streptomycini sulfas*) se obține din fungii *Streptomyces globisporus streptomycini* sau alte specii înrudite. Ea prezintă o bază organică, molecula căreia este constituită din trei părți: streptidină, streptoză și N-metilglucozamină. În practica medicală se mai utilizează și compoziția de streptomicină clorcalcii.

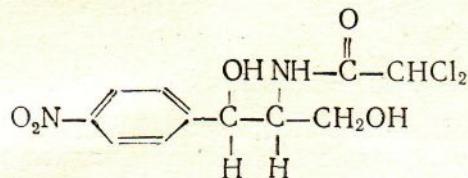
La aspect, streptomicina sulfat prezintă o pulbere sau o masă poroasă de culoare albă fără miros. Ea este ușor solubilă în apă, practic insolubilă în etanol, cloroform și eter. Spectrul antibacterian al acestei substanțe medicamentoase este variat: ea reține dezvoltarea microbilor grampozitivi, gramnegativi și a microbacteriilor rezistente la acțiunea acizilor. Actualmente, streptomicina se folosește mai frecvent ca tuberculostatic, în complex cu penicilina, polimexina și sulfamidele.

Streptomicina sulfat este incompatibilă cu substanțele medicamentoase care posedă proprietăți de oxidanți, capabili să transforme gruparea aldehidică în carboxilică, fapt ce condiționează pierderea acțiunii antibacteriene a antibioticului. Ea mai este incompatibilă și cu neomicina, tetraciclina, gentamicina, canamicina. Atît în stare uscată, cît și în soluții această substanță medicamentoasă este mai stabilă decît sărurile benzilpenicilinei.

Cît privește neajunsurile, personalul farmaceutic care lucrează timp îndelungat cu streptomicina poate fi supus unor accidente redutabile de dermatită, de aceea toate lucrările se efectuează folosind mănuși, respiratoare și ochelari de protecție.

Levomicetina (*Laevomycetinum*) prezintă o substanță sintetică

identică antibioticului natural cloramfenicol (*Chloramphenicolum*), produs de microorganismul *Streptomyces venezuela*, avînd următoarea formulă chimică D(—)treo-1-para-nitrofenil-2-dicloracetilamino-propandiol-1,3:



Această pulbere cristalină albă, cu gust amar, este greu solubilă în apă și ușor solubilă în etanol. Spectrul de acțiune al levomicetinei este vast, ea acționînd asupra bacteriilor rezistente la penicilină și streptomicină. Atît substanța medicamentoasă, cît și soluțiile apoase suportă sterilizarea la temperaturi de pînă la 110°C. Soluțiile se păstrează la loc ferit de lumină.

Este inadmisibilă administrarea concomitentă a levomicetinei cu benzilpenicilina, dat fiind ca aceasta duce la un efect terapeutic scăzut, iar în tratarea pneumoniei — la acțiune antagonistă. Antibioticul în cauză nu se prescrie nici împreună cu substanțe medicamentoase care deprimă hematopoeza (sulfamide, derivații pirazolonei etc.).

La administrarea simultană a levomicetinei și butamidei uneori e posibil șocul hipoglichimic. Este interzisă utilizarea levomicetinei în tratarea exemelor, psoriazei și altor boli de piele.

La prepararea picăturilor oftalmice, levomicetina se folosește în calitate de conservant, iar soluțiile sale ca solvenți.

Tetraciclina prezintă după componența chimică dicetone, care în urma hidrolizei formează acizi și monocetone. Mediul alcal sporește hidroliza. Una dintre cele mai răspîndite substanțe din acest grup este tetraciclina clorhidrat — pulbere cristalină, de culoare galbenă, fără miros, cu gust amar, solubilă 1:10 în apă (soluția apoasă de 1% are pH=2,0—2,8). Pe lîngă acestea, este higroscopică, fotosensibilă și termolabilă.

La prepararea picăturilor oftalmice se folosește soluție apoasă de tetraciclina clorhidrat 0,5%, în otorinolaringologie — soluție 1,5% preparată pe etanol 70%, sub formă de picături auriculare, deoarece soluțiile apoase macerează mucomembranele.

Tetraciclina este incompatibilă cu ristomicina, streptomicina și eritromicina. Nu se recomandă administrarea lor gravidelor și copiilor în vîrstă de pînă la 8 ani.

Eritromicina (*Erythromycinum*) este o substanță antimicrobiană, obținută din *Streptomyces erythreus* sau alte microorganisme din acest gen și prezintă un compus al grupului macrolizilor, care conține în moleculă inelul lactonic macrociclic. Această pulbere are culoare albă, este higroscopică, fără miros, cu gust amar, puțin solubilă în apă, ușor solubilă în etanol. Spectrul acțiunii terapeutice este asemănător cu cel al penicilinei, dar se deosebește prin faptul

că eritromicina este tolerată mai bine de organism și poate fi utilizată în cazurile când acesta reacționează alergizant la peniciline.

Se administrează eritromicina intern, cu o oră jumătate înainte de masă. Extern se utilizează sub formă de unguente. Este incompatibilă cu penicilina, streptomina, neomicina sulfat, monomicina, gentamicina, canamicina.

Prepararea formelor medicamentoase cu antibiotice

În rețete, antibioticele se prescriu sub formă de pulberi, spălături, suspensii, picături nazale și auriculare, unguente, supozitoare, soluții injectabile, picături pentru ochi etc. Formele medicamentoase cu antibiotice se prepară în condiții aseptice.

Exemplu cauză: **Rp.:** *Benzylpenicillini-natrii 100.000 UA*
Sulfadimezini 10,0
M.f. pulvis.
D.S.: Extern, pudră.

Forma medicamentoasă solidă prescrisă prezintă o pulbere compusă nedozată, care conține diferite cantități de substanțe medicamentoase puternic active (benzilpenicilină natriu și sulfadimezină), sub formă de pudră, fiind destinată pentru uz extern.

Benzilpenicilina natriu este termolabilă, sulfadimezina — termostabilă. Ultima se sterilizează la 180°C timp de 30 min sau la 200°C timp de 10 min, se aduce la mojar steril (aproximativ 0,1 g). Se aduc apoi la mojar 0,06 g (100 000 UA) benzilpenicilină natriu și, în câteva reprize, cantitatea de sulfadimezină; se amestecă pînă la omogenitate.

Preparatul finit se livrează în flacoane de sticlă sterile, ermetic închise. Se etichetează pentru uz extern, cu mențiunea «Preparat aseptice», «A păstra la loc răcoros și ferit de lumină», «A feri de copii!».

Benzilpenicilina natriu fabricată la uzinele farmaceutice se livrează în ambalaj care poate conține 250 000, 500 000 și 1 000 000 UA.

La prepararea exactă a formelor medicamentoase cu antibiotice se ia în considerație dependența dintre masă și unitățile de acțiune ale acestor substanțe (vezi tab. 34).

Exemplu cauză: **Rp.:** *Benzylpenicillini-natrii 200 000 UA*
Sol. Natrii chloridi izotonica 150 ml
M.D.S. Extern, pentru spălarea plăgilor.

Pentru a prepara această formă medicamentoasă, în soluția izotonică sterilizată și răcită de natriu clorid se dizolvă 0,13 g benzilpenicilină natriu (1 000 000 UA = 0,65 g).

De menționat că deseori în picăturile și unguentele nazale care conțin apă concomitent cu benzilpenicilina se administrează efedrină clorhidrat și soluție de adrenalină clorhidrat 0,1%. Prescripțiile acestea pot fi calificate drept iraționale, deoarece peste 4 ore antibiologicul se inactivează la 40%. La păstrarea formelor medicamentoase cu antibiotice la temperatura 3—5°C aceste inconveniente pot fi parțial evitate.

Dependența dintre masă și unitățile de acțiune ale unor antibiotice

Denumirea antibioticului	Unitățile de acțiune (UA), mln	Masa, g
Ampicillinum	1	0,58
Benzylpenicillinum-natrium	1	0,60
Benzylpenicillinum-novocainum	1	0,90
Bicillinum	1	0,76
Erythromycinum	1	1,11
Kanamycinum	1	1,23
Levorinum	1	0,10
Lincomycini hydrochloridum	1	1,00
Methicillinum-natrium	1	0,676
Morphocyclinum	1	1,00
Monomycinum	1	1,00
Neomycini sulfas	1	0,564
Oleandomycini phosphas	1	1,10
Oletetrinum	1	1,00
Oxytetracyclini hydrochloridum	1	1,00
Phenoxymethylpenicillinum	1	0,65
Polymyxinum	1	0,125
Streptomycinum	1	1,00
Streptomycini sulfas	1	1,25
Tetracyclini hydrochloridum	1	1,00

Forma medicamentoasă finită se livrează etichetată pentru uz extern, cu mențiunile: «Preparat aseptice», «A păstra la loc răcoros», «A feri de copii!».

Formularea unguentelor cu antibiotice trebuie să asigure acțiunea optimă a substanței medicamentoase și stabilitatea respectivă. Remediile în cauză se prepară aseptice pe baze de unguent, folosind ustensile sterilizate.

În practică, folosirea antibioticelor pentru tratamente dermatologice este destul de răspândită, fiind frecvent prescrise unguente cu neomicină sulfat, eritromicină, polimixină sulfat, tetraciclină, oxitetraclină, cloramfenicol.

Exempli causa: **Rp.: Ung. Erytromycini 1% 10,0**
D.S. Extern, unguent nazal.

Formă medicamentoasă moale prescrisă prezintă un unguent-suspensie cu conținut de antibiotic, eritromicină fiind o substanță puternic activă (1,0 g de unguent conține 1 000 UA antibiotic).

Componența: *Eritromicină 0,11 g*
Lanolină anhidră 4,0 g
Vaselină pînă la 10,0 g.

Pentru a prepara remediul, 0,11 g eritromicină (1 000 000 UA = 1,11 g) se suspendează prin triturare în aliajul lanolinei anhidre cu vaselina. Unguentul rezultat se livrează în flacoane închise etanș, etichetat pentru uz extern, cu mențiunea «A păstra la loc răcoros», «A feri de copii!».

Prepararea supozitoarelor cu antibiotice se realizează în condiții aseptice, cu folosirea bazelor de supozitoare sterilizate (untul de