

CONTRIBUȚII LA TEHNICA PREPARĂRII SOLUȚIILOR PERFUZABILE APOASE

T. Șt. Nica

În laboratoarele de soluții sterile ale unităților spitalicești din țara noastră se folosesc, pentru condiționarea soluțiilor perfuzabile apoase, flacoanele de tip singe și plasmă.

Calitatea necorespunzătoare a sticlei din care sînt confecționate aceste recipiente, lipsa gradatăiei, instabilitatea masei de cauciuc a dopurilor etc. pot genera accidente.

Masa vitroasă a flacoanelor are, de cele mai multe ori, un coeficient prea mare de alcalinitate precum și ioni liberi de calciu, magneziu, siliciu, făcînd posibilă intrarea lor în reacție cu substanțele folosite la prepararea soluțiilor injectabile. În general, sticla este prea intens colorată, îngreunînd controlul organoleptic al soluțiilor după imbuteliere. În acest fel, scapă sesizării la control unele impurități mecanice, nuanțele de culoare ce pot surveni datorită reacțiilor fotochimice sau de oxidoreducere, ușoarele caramelizări la unele soluții de glucoză, oxidările parțiale ale soluțiilor de procaină etc.

Flacoanele se închid cu dopuri din cauciuc natural, care prin forma lor de clopot, cît și prin dimensiuni oferă o suprafață inutil de mare de contact cu lichidul conținut și în special cu vaporii formați în timpul sterilizării. Masa de cauciuc a dopului fiind insuficient de stabilă și avînd în compoziție sulf liber (admis prin STAS), sulfuri organice, zinc oxidat etc. vaporii de apă acționează asupra acestor componente, la temperatura și presiunea de sterilizare, le dislocă parțial și le antrenează în soluția injectabilă. Soluțiile astfel condiționate prezintă un puternic miros de cauciuc și polisulfuri.

Este cunoscut faptul că ionii de sulf și sulfhidril acționează negativ asupra stabilității unor substanțe medicamentoase în soluție ca de ex. vitaminele B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, unele soluții hormonale și mai ales penicilina folosită uneori în cantități mari în perfuzie.

Ionii de zinc, antrenați în special în soluții de glucoză, pot genera accidente sub formă de alergii sau fenomene piretice specifice.

Inconveniențele legate de instabilitatea masei vitroase a flacoanelor au mai fost semnalate și de *Gotterbarm* și colab. (5), iar cele referitoare la instabilitatea masei de cauciuc a dopurilor, de *Formanek* și colab. (4).

Determinat de greutatea semnalată mai sus, întîmpinate tot timpul cît am lucrat în laboratorul de soluții sterile a Spitalului Fundeni din București, am realizat prototipul unor flacoane din sticlă neutră, gradate în ml pe două coloane, precum și prototipul dopurilor necesare pentru închiderea acestora, fabricate din cauciuc sintetic de tip poliizoprenic

În vederea realizării unor elemente de închidere pentru flacoanele cu soluții injectabile sterilizate prin căldură, am studiat calitatea unor dopuri folosite în același scop în alte țări — ținînd cont de posibilitățile din țara noastră — precum și parametrii fizici și chimici ai unor tipuri de cauciuc sintetic, comparativ cu cei ai cauciucului natural folosit la noi.

La alegerea masei din care trebuie să realizăm noul dop, am avut în vedere următoarele elemente:

— masa de cauciuc a dopului să fie cît mai stabilă, rezistentă la acțiunea vaporilor sub presiune și la o temperatură de cca 135°C;

— materia primă și materialele auxiliare care intră în componența dopului să poată fi produse în țară, ușor și în cantități suficiente;

— procesul de fabricație să fie simplu și să nu necesite cheltuieli mari de investiții;

— formatul dopului să fie astfel ales, încât să ofere o suprafață cât mai mică de contact cu lichidul din flacon și să fie ușor de aplicat la acesta;

— să fie ușor și practic de curățat mecanic și prin fierbere în apă distilată;

— să aibă suprafețe netede, lucioase și aspectuoase;

— dopul să se lase relativ ușor străpuns cu acul de seringă, dar apoi să strângă bine acul, pentru a se evita pierderile de soluție injectabilă prin răsturnarea flaconului și pentru a asigura la locul de perforare o bună etanșeitate, fizică și biologică.

— să nu se lase așchiat prin străpungerea cu acul de seringă, spre a se evita înfundarea acestuia;

— masa de cauciuc a dopului să fie netoxică, apirogenă și nehemolizantă;

— costul dopului să fie cât mai mic.

Ținând seamă de planul de perspectivă al industriei petrochimice indigene, în realizarea unor sorturi de cauciuc sintetic, ne-am îndreptat atenția asupra unora din acestea. După consultarea bibliografiei și efectuarea unor încercări în laboratorul fabricii „Tehnică nouă” din București, ne-am oprit asupra unui cauciuc de tip poliizoprenic, care, folosit în proporții judicioase echilibrate cu lianții și antioxidanții specifici, după o rețetă proprie, a necesitat o cantitate minimă de sulf pentru vulcanizare. Astfel, s-a obținut o masă netoxică, apirogenă și fără efect hemolitic, în același timp — practic — fără miros și stabilă în condițiile impuse de soluțiile perfuzabile apoase.

Acest tip de cauciuc se află în faza de pregătire pentru a se realiza în stația pilot.

Caracteristicile dopului propus de noi și realizat ca prototip, comparativ cu cel folosit astăzi, după media analizelor efectuate pe 9 șarje diferite, sînt arătate în tabelul nr. 1.

Probele fizice și fizico-mecanice s-au executat pe 9 loturi din fiecare fel de dop, în laboratorul de probe și încercări de la fabrica „Tehnică nouă”, iar proba etanșeității bacteriologice a fost făcută de laboratorul de bacteriologie de la Spitalul Fundeni și separat de către Centrul de hematologie din București.

Pentru proba sulfului, metoda dată de Stas 7735/67 constă în extragerea sulfului din vulcanizatele de cauciuc cu soluție de sulfat de sodiu și determinarea volumetrică a conținutului de tiosulfat rezultat.

Zincul nu a fost în mod special menționat în Stasul 5442/60 ca element care nu trebuie să fie cedat de masa de cauciuc a dopului, deși este știut că în componența acesteia intră, ca materie auxiliară, între altele și oxidul de zinc sau stearatul de zinc. Dacă cantitățile din aceste substanțe auxiliare nu sînt bine proporționate în raport cu lianții respectivi, dopul cedează din componența sa ioni de zinc, care, deși în cantități relativ mici, introduc în torrentul sanguin prin intermediul perfuziilor apoase, pot provoca la anumiți bolnavi fenomene alergice sau hiperpiretice destul de grave, asemănătoare cu acelea provocate de acest element la muncitorii din industria prelucrătoare sau extractivă a zincului.

Frecvențe accidente de această natură provoacă, după J. Detark și colab. (11), mai ales soluțiile perfuzabile de glucoză, care, prin degradare termică, survenită în timpul sterilizării prin autoclavare, se descompune parțial în acid lactic, oxalic, acetic, și gluconic. Sărurile solubile ale acestor acizi cu zincul dau în organism reacțiile albuminei, ale căror simptome sînt asemănătoare cu așa-numita „febră de zinc a turnătorilor”.

Pentru determinarea pirogenității soluțiilor perfuzabile de glucoză care conțin ioni de zinc, precizează J. Detack, nu se poate folosi metoda biologică de tes-

Tabelul nr. 1

Proprietăți	Dop Stas 5442/60		Dop Brevet 49.746	Probe efectuate după:
	Elemente limită cf. Stas	Analiza dopului	Analiza dopului	
1	2	3	4	5
Formatul	—	Format clopot cu conca- vitate int.	Format plat din 2 runde suprapuse	
Greutatea medie unitară	—	15 g	5 g	
Suprafața totală	—	5230 mm ²	3138 mm ²	
Suprafața în contract cu lichidul	—	1345 mm ²	532 mm ²	
Aspectul suprafețelor	—	Neted uniform mat	Neted uni- form lucios	
Miros	—	Puternic de cauciuc și polisulf	Miros abia perceptibil, nedefinit	
Aspectul secțiunii	—	Omogen fără porozități	Omogen fără porozități	
Rezistență la sterili- zare în autoclav fără deformare	—	90° la 120° C	90° la 135° C	
Materia primă	—	Cauciuc natu- ral (Crep)	Cauciuc sinte- tic (poliizo- prenic)	
PROBE FIZICO- MECANICE				Stas: 5442/60
Duritate grade Shore A	40+5	44- 45	43	
Rezistență la tracțiune kgf pe cm ² minim	200	200—215	210	..
Alungire relativă la rupere % minim	600	700	720	..
Alungirea remanentă după întindere de 200% față de lung inițială %	5	10	6	..
Rezistență la sfîrșiere kgf/cm gros. minim	50	50	52	..

Tabelul nr. 1 (continuare)

1	2	3	4	5
Îmbătrânire accelerată, pierdere din rezist. la tracțiune, la rupere și sfișiere % maxim	20	19—20	18—19	„
Comportare în regim de lucru	Valorile de mai sus să nu se schimbe	Corespunde	Corespunde	„
PROBE CHIMICE ȘI BIOLOGICE				
Mangan % maxim	0,001	0,0005	lipsă	„
Cupru % maxim	0,001	lipsă	lipsă	„
Plumb	lipsă	lipsă	lipsă	„
Mercur	lipsă	lipsă	lipsă	„
Arsen	lipsă	lipsă	lipsă	„
Zinc	—	++++	lipsă	FR VII. J. Detack Ci-golea Stas 7735/60
,Sulf. % liber	1%	1,33	0,21	Stas 5442/60
Etanșeitate din punct de vedere bacteriol	Orificiul produs de acul cu Ø 3 mm trebuie să se închidă perfect iar mediul de cultură din fl. să rămână steril	Corespunde	Corespunde	Stas 5442/60

ture, deoarece iepurii și alte animale de experiență nu sînt sensibili la ionii de zinc. Pentru identificarea ionilor de zinc din soluțiile perfuzabile, autorul citat recomandă o metodă chimică și una nefelometrică. Pentru aceasta din urmă, se utilizează anumite diluții de gamaglobulină rezultatele fiind comparabile cu acelea obținute cu ser nativ. Metoda chimică se bazează pe proprietatea complexului Zn—Hg—rodanată de a da un precipitat albastru în prezența cobaltului.

Dificultățile întîmpinate cu unele loturi de soluții perfuzabile de glucoză, majoritatea de 10 și 20%, preparatele pentru uzul spitalului, care, deși sterile și apirogene (verificate biologic prin sondaj), au dat totuși frisoane și fenomene de hipertermie — reclamate de unele secții — care ne-au determinat să urmărim prezența zincului în soluțiile încriminate, folosind metoda chimică preconizată de J. Detack și colab. În două cazuri reacțiile pentru zinc au fost intens pozitive.

Am tras astfel concluzia că fenomenele hipertermice semnalate s-au datorat ionilor de zinc antrenați în soluție din masa de cauciuc a dopurilor, de către vaporii de apă sub presiune, în timpul sterilizării.

Pentru determinarea influenței instabilității masei de cauciuc a dopurilor folosite în prezent asupra apei distilate, s-au făcut probe comparative cu dopurile propuse de noi, după indicațiile din fișa tehnică nr. 5 a I.C.S.M.C.F.

Pentru fiecare probă s-au examinat și determinat următoarele elemente după sterilizare în autoclav, 30' la 120°C:

— aspectul turbidității-limpidității soluțiilor în raport cu etaloanele de transparență, opalescență și turbureală, prevăzute de —FR VIII (pag. 754);

— reacția pentru zinc după procedeul chimic indicat de J. Detack și colab. și FR VIII (pag. 774);

— pH-ul determinat potențiomtric;

— substanțele reducătoare, determinate prin titrare, în funcție de numărul de ml soluție permanganat de potasiu N/100 consumați la rece de 100 ml soluție extractivă din fiecare probă acidulată în prealabil cu 2 ml acid sulfuric diluat pină la culoarea roz permanentă.

Dăm mai jos rezultatele obținute:

Tabelul nr. 2

Determinări efectuate:	la dop Stas 5442/60	la dop Brevet 49746
<i>Proba I-a cu dopuri întregi</i>		
Aspectul soluției	dublu etalon opal	lichid limpede
Reacția zincului	+++	—
pH-ul	7,6—7,2	7,2—6,9
Substanțe reducătoare (Ml. KMnO ₄ N/100)	19,5	8,3
<i>Proba II-a cu dopuri tăiate în fragmente de cca 5 mm</i>		
Aspectul soluției	turbure, echiv. cu 0,06 kaolin	dublu etalon opalesc.
Reacția zincului	++++	—
pH-ul	8,25—7,90	7,40—7,15
Substanțe reducătoare	43	16,5
<i>Proba III-a cu dopuri întregi aplicate la flacon</i>		
Aspectul soluției	limpede	limpede strălucitor
Reacția zincului	++	—
Substanțe reducătoare	3	1
<i>Proba IV martor (apa distilată folosită, sterilizată în flacon Jena cu dop rotat)</i>		
Aspectul lichidului:		limpede strălucitor
Reacția zincului:		negativă
pH-ul	7,10—6,60	
Substanțe reducătoare:		1 ml.

În afară de probele efectuate de noi și a căror rezultate au fost expuse mai sus, pentru verificări oficiale am predat la I.C.S.M.C.F. din Ministerul Sănătății cantitatea necesară de flacoane și dopuri pentru analize.

Rezultatul comunicat de către Institut la Direcția generală farmaceutică a fost transmis de către serviciul Calitatea medicamentului din D.G.F. la Oficiul farmaceutic București I prin adresa 89.838/88.746 din 26 oct. 1968, cu următoarea precizare „Din documentația primită de la I.C.S.M.C.F. rezultă că flacoanele precum și dopurile de cauciuc sînt superioare calitativ sortimentelor folosite curent la prepararea soluțiilor perfuzabile“, cerînd în același timp să se urmărească într-o farmacie de spital etanșarea și elasticitatea dopurilor și să se determine, prin control farmacologic, toxicitatea dopurilor propuse.

Ca urmare a acestor dispoziții și pe baza probelor biologice efectuate cu dopurile propuse de noi, prin buletinul nr. 3168—3169 B din 25 I 1969, I.C.S.M.C.F. precizează:

„Proba analizată corespunde indicațiilor din literatură din punct de vedere al pirogenității, toxicității și acțiunii hemolitice”.

Pentru verificarea elasticității și deci a închiderii etanșe, realizate de către aceste dopuri, la flacoanele pentru care au fost create, în condițiile de lucru din farmaciile noastre de spital, s-au efectuat 2 verificări și anume;

La farmacia 170 de la Spitalul Prof. Dr. Gh. Marinescu din București s-au umplut cu apă distilată un număr de flacoane, s-au închis cu dopurile respective, s-au fixat cu capsula metalică și s-au sterilizat în ziua de 4 IV 1969, prin fierbere în baia de apă timp de 40', apoi s-au sigilat. Din acestea, la 7 IV 1969, am predat la Institutul Cantacuzino 4 flacoane, pentru a se efectua controlul biologic al sterilității conținutului acestora. La 8 mai 1969, prin adresa nr. 09470, Institutul precizează: „cele 4 flacoane cu apă distilată cu dop de cauciuc, sigilate, date... pentru control bacteriologic, au fost însămânțate pe bulion simplu, geloză nutritivă 2%, geloză-sînge și veillon. Mediile au fost incubate la termostat (37°C) și au fost urmărite 7 zile. Verificarea s-a făcut pe cite un flacon, din 7 în 7 zile, conform solicitării (deci, ultimul flacon a fost controlat la 4 săptămîni de la primire): toate mediile însămânțate au rămas sterile. În același scop, la laboratorul de soluții sterile de pe lângă Farmacia 131 de la Spitalul de urgență a Municipiului București, în ziua de 7 ianuarie 1969, s-au umplut un număr de flacoane cu soluție de glucoză 5%, s-au sterilizat timp de 30 de minute la 120°C. În autoclav. Verificarea sterilității conținutului flacoanelor s-a făcut din 7 în 7 zile, de către Laboratorul de bacteriologie al Spitalului, timp de 2 luni. Prin adresa sa din 10 martie 1969 Farmacia 131 precizează, pe baza buletinelor emise de Laboratorul de bacteriologie al spitalului, că toate flacoanele controlate au fost găsite cu conținut steril.

Deci închiderea a fost etanșă și sterilitatea s-a menținut atît pentru sterilizarea făcută prin fierbere în baia de apă cit și la sterilizările prin autoclavare. Verificarea închiderii etanșe realizată cu dopurile propuse de noi s-a făcut și de către Centrul de hematologie din București, după prevederile Stas 5442.60, eliberîndu-se următorul buletin: (din 2 V 1969): „S-a făcut controlul bacteriologic al flacoanelor trimise... Flacoanele au fost umplute cu bulion glucozat 25%, închise cu dop special și sterilizate. Conținutul flacoanelor a fost transvazat în mod steril în alte flacoane, de asemenea sterilizate și puse apoi în cristalizare în care este bulion glucozat și *Proteus vulgaris*: după 7 zile la 37°C conținutul flacoanelor a rămas steril”.

În legătură cu închiderea etanșă prin dopurile propuse de noi și cu sterilitatea conținutului flacoanelor autoclavate, în urma verificărilor făcute în cadrul laboratorului de soluții sterile de la Spitalul Fundeni, sîntem în măsură să precizăm, că sterilitatea se menține minimum un an de la data sterilizării, în condițiile păstrării la temperatura obișnuită din farmacie, dacă capsulele metalice respective se strîng cu grijă, manual. La o închidere prin capsulare mecanică, păstrarea sterilității este practic mult mai mare.

De altfel și după precizările lui *Votsin* și colab (9), cauciucul sintetic este preferabil cauciucului natural, deoarece realizează o etanșeitate mai bună și pentru gaze.

În rezumat, iată avantajele dopului propus de noi:

- prezintă numai suprafețe plane, ușor de curățat și datorită formatului se aplică cu ușurință la flacon;
- prezintă suprafața mică de contact cu lichidul din flacon;
- masa de cauciuc a dopului este stabilă și practic lipsită de miros;
- nu influențează pH-ul soluțiilor închise în flacon;
- nu cedează din masa sa substanțe reducătoare sau oxidante soluțiilor perfuzabile;

— pentru fabricația dopului se folosește, ca materie primă, cauciuc sintetic pur, care se va produce în curînd la noi în țară;

— se vor realiza importante economii la devize-valută, și pentru asigurarea cantităților necesare de dopuri nu vom mai depinde de posibilitățile de import, mai ales în situații fortuite;

— se realizează importante economii (chiar dacă prețul unui kg de cauciuc sintetic ar fi egal cu acela al cauciucului natural), deoarece dintr-un kg masă de cauciuc se pot realiza 200 dopuri din formatul propus de noi față de numai 67 dopuri din formatul actual.

Datele fizicomecanice, chimice și biologice, avantajele de ordin practic și economic pe care le prezintă flacoanele gradate din sticlă neutră împreună cu dopurile respective din cauciuc sintetic de tip poliizoprenic fabricat la noi în țară, siguranța în exploatare datorită bunei etanșeități realizată cu acest tip de dop, considerăm a fi argumente suficiente și convingătoare care să pledeze pentru înlocuirea actualelor flacoane și dopuri folosite la condiționarea soluțiilor perfuzabile sterilizate prin căldură, cu acelea propuse de noi.

Sosit la redacție: 13 iunie 1969.

Bibliografie

1. BLOOM C.: Pharm. Journal (1964), 5252, 629; 2. CAVAGNA R., ORIOLI P., MACARELLI E., RUSSO U.: Boll. chimico farmaceutico (1963), 3; 3. FARMACOPEEA BRITANICĂ: p. 398, 878; 4. FORMANEK J., FÜLÖP L., NAGY O.: Revista Medicală (1967), 3—4, 360; 5. GOTTEBARM P., DANCIU T., POPOVICI V., DANCIU M.: Practica farmaceutică (1968), 1, 67; 6. GÉMI C., MORISSON B.: Encyclopedie Technologique de Caoutchuque 1, 7. STANDARD BRITANIC 2463/1954; 8. STANDARD BRITANIC 3263/1960; 9. VOISIN A., CAMPION D., REBEYROTTE A.: Produits et problèmes pharmaceutique (1964), 10, 468; 10. W. ETZEL. W.: Dtsche Apoth. Ztg. (1960. 1; 11. DETACK J.: Die Pharmazie (1965), 1.