

TEHNOLOGIA ȘI POSIBILITĂȚILE DE APLICARE ALE PREPARATELOR INTRAVENOASE DE MANITOL

D. Horváth, Nádor Andrásné

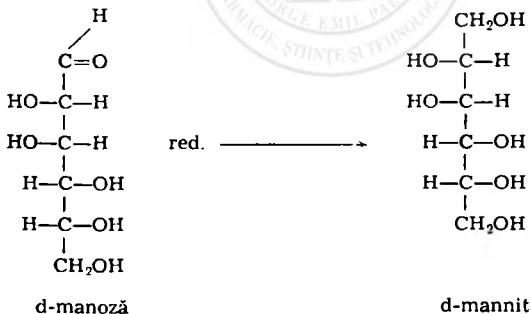
În comparație cu gama largă de aplicare terapeutică a zaharurilor, întrebuințarea zaharo-alcoolilor este destul de restrinsă, mai adesea întrebuințându-se doar sorbitolul și manitolul.

În această lucrare — referindu-ne și la posibilitățile de aplicare ale manitolului — prezentăm 3 preparate parenterale (sol. injectabilă de manitol 20%, infuzia de 10% și de 20%) elaborate în laboratorul nostru de preparate sterile.

Răspindirea manitolului

Manitolul este un polialcool care se formează prin reducere. Se întâlnește des în plante, fiind prezent în cea mai mare cantitate în mojdrean (*Fraxinus ornus*). Mana, folosită ca medicament, este suc natural uscat la aer al mojdreanului și conține 50% d-manitol. Din algele brune (*Laminaria cloustoni*) se poate obține 30% manitol.

Chimie



d-Manitolul (sin.: manită) este o pulbere fină, cristalină, fără culoare, fără miros, cu gust dulce, se dizolvă în 5,5 p apă rece, 83 p alcool, 18 p glicerină și în piridină. Este solubil și în alcalii. Nu se dizolvă în eter, p. t. = 165–168° C. Puterea rotatoare specifică este: +23°, +24° (C = 10,0 cu un adaos de 12,8 borax). $[\alpha] D^{20} = -0,3^\circ$ respectiv $[\alpha] D^{25} = -0,48^\circ$. (C = 7, solvent apă).

Intrebuințare

Alcoolii zaharici (sorbitolul și manitolul) au avut o întrebuințare restrinsă în terapia curentă, fiind folosiți numai ca laxative. În prezent sorbitolul are un rol important în alimentația dietetică a diabeticilor (de ex.: edulcorantul Siconon), uneori și ca sursă de energie în alimentația parentală (26).

Manitolul se folosește în tehnologia medicamentelor ca stabilizator și agent de solubilizare, iar în chimia analitică la dozarea boratilor (22, 15). Smith (8) atrage atenția pentru prima oară asupra posibilităților de aplicare a manitolului în diagnostic, stabilind prin cercetările sale că manitolul administrat i. v. se elimină în cantitate de 85%. Această observație a format baza întrebuințării clearance-manitolului.

Reducerea presiunii intracraniene (i. c.) și intraoculare.

Preocupările legate de reducerea medicamentoasă a presiunii i. c. nu sînt recente. În prezent problema are o deosebită importanță în traumatologie. Cercetările au început prin aplicarea substanțelor ce acționează asupra presiunii osmotice. În acest scop s-au întrebuințat soluțiile hipertionice. Grote și Wüllenweber (5) au întrebuințat infuzia de glucoză 50%, iar Hemmer (10) a obținut unele rezultate cu soluția de fructoză 40%. S-au făcut încercări și cu infuziile de zaharoză 40–50%.

Experiențele cu zaharuri nu au dat rezultatele scontate, deoarece soluțiile hipertionice au o acțiune nedorită asupra peretelui vascular, cantitatea mare de zahăr influențînd nefavorabil echilibrul hidrocarburilor, iar în concentrație mai scăzută soluțiile rămîn ineficace.

În reducerea presiunii i. c. o nouă etapă a fost marcată prin întrebuințarea infuziilor cu carbamidă (uree). Pe baza datelor din literatură (6, 3, 7, 4, 24, 23, 19) trebuie să menționăm că administrarea carbamidei nu este lipsită de pericole. prezentînd și dezavantaje tehnologice legate de problema stabilității soluțiilor. Păreră noastră este că preparatul cel mai corespunzător condițiilor din farmacie este soluția de uree-manitol, elaborată de Hankó și colab. (7).

Eficacitatea clinică a preparatului este confirmată de mai multe lucrări (13, 9, 14).

În legătură cu întrebuințarea infuziei de carbamidă, pentru scăderea presiunii intraoculare, au apărut numeroase publicații (25, 11, 12), care-i dovedesc acțiunea favorabilă în stadiul preoperator al glaucomului. Aplicarea perorală a glicerinei a înlocuit însă într-o oarecare măsură infuziile de carbamidă (27, 28).

Date detaliate în legătură cu cercetările clinice, referitoare la scăderea presiunii i. c., găsim în cercetările multilaterale ale lui Csorba (2).

Pentru scăderea tensiunii considerăm mai corespunzătoare folosirea manitolului, deoarece tehnologia preparării soluțiilor este mai simplă, nu se ivesc probleme la conservare și stabilitate, iar practic nu prezintă contraindicații. Ținînd seamă de aceste considerente, am elaborat tehnologia preparării soluțiilor parenterale de manitol.

Acțiunea osmodiuretică

Pe lîngă efectele amintite, manitolul are și o remarcabilă acțiune osmodiuretică, fiind considerat ca un medicament indispensabil în unele cazuri de urgență. Fiind fără acțiune nocivă asupra rinichilor, manitolul poate fi întrebuințat și fără o prealabilă probă funcțională. Nu se degradează în organism, eliminîndu-se relativ repede. Manitolul trece prin filtrul glomerulilor și nu este resorbit în zona tubu-

lară, producând o diureză osmotică. Considerindu-i proprietățile avantajoase, am elaborat preparate de manitol, supunându-le controlului clinic al lui *Pintér* și colab. (20, 21), *Balogh* și colab. (1) și *Nádorné* (17).

Tehnologia preparării

Luând în considerare necesitățile terapeutice, am elaborat tehnologia preparării a 3 soluții: injecții de manitol 20%, infuzia de manitol 20% și infuzia de manitol 10%. Injecțiile au fost incluse în fiole de 10 ml, infuzia 10% în flacoane pentru transfuzii de 500 ml, iar infuziile 20% în flacoane pentru transfuzii de 200—250 ml.

Mențiune: După terminarea experiențelor și comunicarea parțială a lor am luat cunoștință de lucrarea lui *F. Köchler* (*Mitteil. der Dtsch. Pharm. Ges.* 1964, 34, 154) care preconizează în anumite cazuri aplicarea soluției de 25%. Nu sîntem de acord cu această propunere, soluția suprasaturată de manitol nefiind transportabilă. Tot după terminarea experiențelor noastre am aflat că întreprinderea B. Braun, *Medizinisch-pharmazeutische Werke*, livrează infuzia de manitol sub denumirea de „*Osmofundin 10% și 20%*“.

Manitolul are o solubilitate bună în apă. La temperatura de 20° se poate prepara o soluție de cca 18%. Soluția de 20% fiind suprasaturată, am întrebuițat la dizolvare apă fierbinte (80—90°), fiartă în prealabil. După agitare cu cărbune, soluția fiartă se filtrează întâi printr-un filtru de hîrtie (MN 214), apoi prin filtrul poros G₄ în circuit închis. Soluția injectabilă se infiolează imediat iar infuziile se filtrează direct în flacoane și se închid. Fazele de lucru trebuie să aibă o succesiune cît mai rapidă, pentru a preîntîmpina cristalizarea manitolului. Mai ales la prepararea injecțiilor, închiderea fiolelor trebuie să se facă imediat după infioleare, iar controlul cristalizării trebuie efectuat înainte și după autoclavare.

Soluțiile (fiole, perfuzii) se autoclavează la maximum ½ oră după preparare, sterilizarea realizîndu-se la temperatura de 120° timp de 20 minute.

Tehnologia prezentată se referă în special la soluțiile de 20%. Soluțiile de 10% nefiind suprasaturate, menținerea lor la 70° nu este necesară, ci ajunge temperatura de 50°C; în schimb trebuie asigurată operativitatea.

Prepararea infuziilor este mai simplă și mai expeditivă, deoarece fazele de umplere și închidere a fiolelor se exclud.

Proprietățile caracteristice ale soluțiilor de 20% (injecții și infuzii) sînt trecute în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1.

Reacția chimică	Autoclavare	
	înainte pH = 5,5—6,0	după pH = 5,5—6,0
Densitatea (20°)	1,096—1,097	1,097
Puterea rotatoare specifică*	+ 5,55°	+ 5,55°
Indice de refracție (20°C)	72°	72°
Reziduu uscat	19,5%	19,5%

* C = 10,0 cu 12,8% tetraborat de sodiu. Solvent: apă.

Reiese că soluția nu se modifică în cursul autoclavării, indicii din tabel fiind aceiași înainte și după autoclavare.

În tabelul nr. 2. sînt trecute constantele infuziei de 10%, înainte și după autoclavare.

Tabelul nr. 2.

Reacția chimică	Autoclavare	
	înainte pH = 5,5	după pH = 5,5
Densitatea (20°)	1,031—1,032	1,031
Puterea rotatoare specifică*	- 4,84°	+ 4,84°
Indice de refracție (20° C)	36°	36°
Reziduu uscat	9,70%	9,70%

* C - 10,0 cu 12,8% tetraborat de sodiu. Solvent: apă.

Controlul stabilității

Stabilitatea soluțiilor suprasaturate depinde, în parte, de temperatură (temperatura de conservare) și de unele acțiuni mecanice.

La preparatele menținute la 15°, cristalizarea s-a produs în funcție de temperatura de conservare în decurs de 2—3 săptămâni. Fenomenul nu se poate însă generaliza, deoarece soluțiile injectabile de 10% au rămas neschimbate chiar după mai multe luni de conservare. Soluțiile de 10% au o conservabilitate nelimitată, practic indiferent de temperatura de conservare.

Cristalele din fiolele menținute la o temperatură joasă, au fost filtrate, menținute 24 de ore în exicator, după care li s-au determinat constantele din tabelul 1 și 2. Aceleași cercetări au fost efectuate și cu soluția filtrată de pe cristale. Rezultatele sînt identice.

În faza următoare a cercetărilor s-a controlat dacă preparatele pot fi utilizate și după o redizolvare a cristalelor. În acest scop fiolele, în care s-a produs cristalizarea, s-au introdus timp de 10 minute într-o baie de apă la 70—80°.

După răcirea fiolelor, la temperatura camerei, trecînd ambele concentrații prin probele din tabelele 1 și 2, nu am constatat diferențe între valori.

Cercetările de stabilitate arată deci că preparatele de manitol 10—20% sînt stabile și au aceeași valoare terapeutică și după redizolvarea în baie de apă a preparatelor cristalizate.

Controlul efectului solicitărilor mecanice în cercetările de stabilitate a fost necesar numai în cazul soluțiilor suprasaturate. Astfel am supus soluțiile injectabile acțiunii de centrifugare pînă la max. 10.000 rotații pe minut, timp de 10 minute. Rezultatele n-au fost concludente, cristalizarea apărînd și la un număr mai mic de rotații; la 10.000 tur/minut însă cristalizarea s-a produs în majoritatea cazurilor.

Cercetînd efectul concomitent al temperaturii și acțiunii mecanice, am constatat că în fiolele de 20% răcite la 15—20° cristalizarea a început chiar la o acțiune mecanică relativ slabă. Atît cristalele cît și soluțiilor lor, au avut aceleași constante ca cele amintite.

În concluzie, solicitarea mecanică singură nu provoacă în toate cazurile cristalizarea soluțiilor, pe cînd în soluțiile supuse acțiunii mecanice și temperaturii scăzute, cauzează totdeauna cristalizări care se redolvă prin încălzire, iar soluțiile obținute pot avea întrebuințare terapeutică.

Am mai constatat că stabilitatea soluțiilor în cursul transportului nu este satisfăcătoare.

Controlul microbiologic al preparatelor a dat rezultate satisfăcătoare, ele fiind sterile chiar la 6 luni după preparare.

Descrierea detaliată a cercetărilor de stabilitate o prezentăm în altă lucrare (24).

Sosit la redacție: 11 octombrie 1965.

Bibliografie

1. BALOGH F., PINTÉR J., SZELESTEI T., KARÁTCSONY A.: „A mannitol alkalmazása a chronicus uraemiás betegek gyógykezelésében. (Ea.: Urológus Szakosztály, Budapest, (1964); 2. CSORBA A.: Honvédorvos (1961), 13, 257; 3. DOLDER R.: Schweiz. Apoth. Ztg. (1959), 97, 1055; 4. ECKERT V. și colab.: Die Krankenhaus Apoth (1962), 12, 7—8; 5. GROTE W., WÜLLENWEBER R.: Dtsch. med. Wschr. (1960), 85, 1646; 6. HAGER H.: Die Injektionslösungen. (Immensee Calendarsia, 1955); 7. HANKÓ Z., GÁSPÁR M.: Orvosi Szemle (1961), 7, 177; 8. HAUSCHILD F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie (VEB. G. Thieme Leipzig, 1956); 9. HENTER K.: Orvosi Szemle (1962), 8, 26; 10. HEMMER R.: Dtsch. med. Wschr. (1960), 85, 1102; 11. HENTER K.: Orvosi Szemle (1962), 8, 26; 12. Modern Medicin, 1862, 138; 13. MÁTHÉ A., KOMJÁTSZEGI S.: Orvosi Szemle (1963), 9, 357; 14. MÁTHÉ A., KOMJÁTSZEGI S.: Orvosi Szemle (1961), 7, 154; 15. MÜNZEL K., BÜCHI J., SCHULTZ O. E.: Galenisches Praktikum. (Wissenschaftlich. Vrlg. Stuttgart, 1959); 16. Modern Med. (1962), 138; 17. NÁDOR A.-né: Néhány cukor- és cukoralkohol újabb therápiás alkalmazási lehetősége. Kézirat (1965); 18. NÁDOR A.-né, HORVÁTH D.: A Mannit-készítmények stabilitási vizsgálatai. Közlés alatt (1965); 19. OLMS B.: Mitteil. Dtsch. Pharm. Ges. (1964), 34, 107; 20. PINTÉR J., BALOGH F., KARÁTSONY A., SZELESTEI T.: A heveny anuria megelőzésének kérdése, különös tekintettel a mannitól alkalmazására. (Ea.: Urológus Szakcsoport, 1964). 21. PINTÉR J., BALOGH F.: Acta Chirurg. (1964) 4; 22. NÁDOR A.-né: A Patentkék inj. technológiája. Kézirat. (1965); 23. STEIGER K. E., LEHMANN H.: Schweiz. Apoth. Ztg. (1963), 101, 563; 24. SCWEIZ. Apoth. Ztg. (1963), 101, 91; 25. TARTER R. și colab.: Amer. J. Oph. (1961), 52, 323; 26. VARGA P.: Orvosképzés (1965), 40, 106; 27. BORGMAN et soc.: Heidelberg. Berichte d. Z.