

PROCEDEELE DE PREPARARE ALE SOLUȚIILOR ANTIACIDOTICE LA NIVELUL FARMACIEI *

Prepararea soluțiilor perfuzabile hipertonică de bicarbonat de sodiu

P. Horber, Maria Moane

Volumul de soluții sterile preparate crește din an în an, numărul de sortimente ridicându-se în prezent la 39, din care 20 de sortimente sînt soluții perfuzabile energetice, electroliți și antiacidotice, utilizabile singure sau asociate (tabelul nr. 1).

La nivelul unității noastre, Farmacia nr. 51 Oradea, care deservește Spitalul nr. 1, pe lângă volumul mare de soluții sterile, se prepară în cantități reduse și bicarbonat de sodiu (NaHCO_3) hipertonic (tabelul nr. 2), însă modul de preparare al acestei soluții ridică unele probleme.

Soluția perfuzabilă de NaHCO_3 este un medicament de urgență. Se folosește în caz de acidoză, pentru restabilirea echilibrului acido-bazic al organismului, pentru mărirea alcalinității singelui.

Se prescrie în tratamentul acidozei metabolice și respiratorii în coma diabetică, în intoxicațiile cu barbiturice, clorform, chinină, arsen, morfină, alcool etc., avînd efect imediat după administrare.

Doza de NaHCO_3 în soluția de perfuzie este în funcție de rezerva alcalină a serului, respectiv de concentrația bicarbonatului în ser (7). De exemplu: dacă este necesară creșterea concentrației de bicarbonat cu 5 mEq, litru, considerînd volumul de lichid din compartimentul extracelular și plasmatic de 14 l la o persoană de 70 kg, trebuie administrat 5×14 , deci 70 mEq, ceea ce corespunde la 6 g NaHCO_3 .

În cazul comei acidotice cînd rezerva alcalină este minimă, se recomandă administrarea unei cantități mai mari de NaHCO_3 , care poate atinge 24 g în decurs de o oră. 24 g NaHCO_3 preluat în soluție izotonică corespunde la mai mult de 1700 ml, în majoritatea cazurilor nefiind indicată introducerea în organism a unei asemenea cantități de lichid. Soluțiile hipertonică de NaHCO_3 sînt ușor suportate, deci sînt mai recomandabile. Soluția izotonică de 1,29% a fost calculată după formula din F.R. VIII. Literatura indică însă concentrații izotonice puțin diferite: 1,25%, 1,30%, 1,40%, 1,50%.

Din punct de vedere tehnic prepararea soluției hipertonică de NaHCO_3 ridică anumite probleme:

* Lucrare prezentată la simpozionul cu tema „Prepararea și administrarea soluțiilor injectabile și perfuzabile” Oradea, 26 sept. 1970

Perfuzii cu electroliți, antiacidotici și energetici, exprimați în mEq/l și calorii/l', frecve

Nr. crt.	Denumirea soluției	pH	Calorii	Cationi				Anion	
				Na+	K+	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl-	CH ₃ CO ₂ - (LAC)
	Plasma (în stare fiziologică)	7,40		140	5	5	2	100	Ac.organic 6
1.	Natr. clorat 9‰	5,5—7	—	154	—	—	—	154	—
2.	Natr. clorat 3‰	5,5—7	—	510	—	—	—	510	—
3.	Ringer	6—7	—	147	4	4,6	—	156	—
4.	Ringer-Lactat	6—7	14	145	4	4,6	—	111	43
5.	Natr. lactic 1,72‰	6—7	50	153	—	—	—	—	153
6.	Natr. bicarbonic 4,2‰	7,8—8	—	500	—	—	—	—	—
7.	Natr. bicarbonic 8,4‰	7,8—8	—	1000	—	—	—	—	—
8.	Glucoză 5%	5—6	170	—	—	—	—	—	—
9.	Glucoză 10‰	5—6	340	—	—	—	—	—	—
10.	Glucoză 5% + NaCl 9‰	5,5—6	170	154	—	—	—	154	—
11.	Glucoză 10% + NaCl 9‰	5,5—6	340	154	—	—	—	154	—
12.	Glucoză 10% + NaCl 9‰ + alcool 4%	5,5—6	572	154	—	—	—	154	—
13.	Glucoză 5% + Ringer	5,5—6	170	147	4	4,6	—	156	—
14.	Glucoză 10% + R-L	5,5—6,5	354	145	4	4,6	—	111	43
15.	Sorbitol 5,5%	6,7	200	—	—	—	—	—	—
* 16.	Kal. clorat 15%	6,5—7,4	—	—	2011	—	—	2011	—
* 17.	Kal. lactic 26%	6,5—7,4	—	—	2000	—	—	—	2000

* Se adaugă cantitatea necesară la perfuzia de glucoză, NaCl 9‰. Ringer sau Ringer-La

Tableul nr. 2

Cantitățile de soluții sterile preparate între anii 1968—1971,
comparate cu cantitățile de bicarbonat hipertonic

Anul	Sorti- mentul	D i n c a r e			M e d i e						B i c a r b o n a t			
		perfuzii	litri	flacoane	lunară		zilnică		4,2%		5%		8,4%	
					l.	flc.	l.	flc.	l.	flc.	l.	flc.	l.	flc.
1968	30	14	8 600		716		29		—		49		17	
				34 200		2890		112		—		246		86
1969	30	20	10 785		899		37		—		56		44	
				42 113		3510		138		—		282		218
1970	39	23	12 590		1049		40,5		49		9		35	
				45 130		3760		145		243		45		175
1971	34	18	13 520		1127		44		106		—		—	
				45 900		3825		151		530		—		—

Conform F. R. VIII, NaHCO_3 este o pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust leșetic, solubilă în 12 părți apă. Soluția are o reacție slab alcalină, cea de 5% trebuie să fie incoloră, limpede sau cel mult transparentă. Cu fenolftaleină se colorează în roz slab. Ca impurități se admit: clor 0,02%, fier 0,002%, nu va conține sulfați, calciu, metale grele, săruri de amoniu și arsen. Produsul NaHCO_3 farmaceutic folosit și de noi dă o soluție transparentă, iar cu fenolftaleină se colorează în roz slab. O soluție perfuzabilă trebuie să fie însă de o limpezime perfectă. Transparența indică prezența ionilor de Ca^{2+} și Mg^{2+} (8, 9), care se găsesc și în substanța „pro analisi” (în cantități de 0,01%).

Colorarea soluției cu fenolftaleină ne indică prezența Na_2CO_3 , cantitatea căreia în timpul preparării crește. La temperatura de sterilizare Na_2CO_3 se combină cu ionii de Ca^{2+} cedați și de sticlă, formind un precipitat fin de CaCO_3 , sedimentat la baza flaconului. Microsedimentul ar proveni după unii autori, ca urmare a hidrolizei sticlei la temperatura de sterilizare și la un pH alcalin (4).

Din punct de vedere farmacologic prezența Na_2CO_3 în soluția de NaHCO_3 este nedorită (20), deoarece injectată i. v. produce hemoliză, soluțiile alcaline fiind iritante, iar cu Ca^{2+} din sine formează floccule de CaCO_3 .

După unii autori (4, 8), din punct de vedere terapeutic, prezența urmelor de Na_2CO_3 în soluția injectabilă NaHCO_3 deși nu constituie o problemă, ca dovadă soluția perfuzabilă Fischer care conține Na_2CO_3 cristalizat 5% și este utilizată în acidozele avansate.

Literatura de specialitate, precum și în farmacopeele în care sint oficializate aceste soluții, indică o serie de metode, dintre care amintim:

1. *Moldovanu* (14, 15) propune complexarea soluției cu complexon III, recomandând adăugarea de 0,20 g la 1000 ml de soluție hipertonică, menționind că această doză minimă nu este nocivă. Complexonul III complexează calciul din sine, însă această scădere a concentrației de Ca^{2+} este neglijabilă, cu atât mai mult cu cât în cazul acidozelor se observă o creștere a cantității de calciu în sine. Propune utilizarea sticlei lipsite de calciu (Jena tip III, Pyrex sau siliconarea flacoanelor) și NaHCO_3 „pro analisi” sau c. p. Complexarea a mai fost propusă de *Fickweiler* și *Splith* (6).

Complexonul III este o sare sodică a acidului etilendiamintetraacetic, sinonim cu: E.D.T.A. III, Chelaton, Titriplex, Chemoplex III. Se utilizează în analiza complexometrică. În practica farmaceutică se întrebuițează pentru proprietatea sa de a lega cationii bi- și trivalenti, care pot fi prezenți sub formă de impurități în soluții. Literatura propune folosirea complexonului la prepararea soluțiilor injectabile cu morfină, sulfacetamidă sodică, procaină HCl, papaverină HCl. Doza maximă a complexonului (10) în hipercalemie este de 2—7 g, iar în intoxicațiile cu metale grele 0,5—1 g.

2. *Gotterbarm* (8) ajunge la concluzia că NaHCO_3 conține 1,5—2,5% Na_2CO_3 , iar în timpul preparării soluției cantitatea de Na_2CO_3 crește pînă la 3—5%. raportat la bicarbonatul întrebuițat. Pentru transformarea carbonatului în bicarbonat propune folosirea acidului lactic n/1, prealabil sterilizat. De aceea se folosește o cantitate cu 10% mai mare de NaHCO_3 și se calculează stoichiometric cantitatea de acid lactic n/1 necesară pentru neutralizarea substanței luate în plus. Metoda nu poate fi utilizată la prepararea soluției molare, fiind o soluție saturată.

Tot *Gotterbarm* prezintă într-o altă lucrare (9), așa numita „soluție perfuzabilă de bicarbonat-lactat”, la prepararea ei folosindu-se Na_2CO_3 anhidru p. a. care se neutralizează cu acid lactic în flacoane închise. Alegerea Na_2CO_3 anhidru p. a. pentru soluția de bicarbonat are avantajul că substanța nu conține impurități de Ca^{2+} și Mg^{2+} în asemenea cantități ca să tulbure soluția prin formarea carbonaților. Dezavantajul metodei constă în faptul că se obține o soluție cu o concentrație redusă de bicarbonat, iar în unele cazuri de acidoză nu este recomandat lactatul de sodiu, deoarece organismul nu are capacitatea de a transforma lactatul în biocarbonat.

3. Farmacopeea polonă (12) prevede o soluție de bicarbonat 5%, care se sterilizează prin tindalizare la 70°C, timp de 60 minute, de 3 ori, la interval de 24 ore.

4. Farmacopeea franceză (18) prevede o soluție izotonică, sterilizată tot prin tindalizare.

5. Farmacopeea britanică prevede barbotarea soluției izotonice cu CO_2 pînă la un $\text{pH} = 7,8$.

6. Farmacopeea maghiară (19) recomandă soluția izotonică, folosind de asemenea metoda de barbotare cu CO_2 . Înainte de administrare, pH -ul fiecărui flacon este controlat cu indicator de fenolftaleină.

7. Ciocănelea (1) preconizează complexarea soluției de $8,4\%$, dar propune prepararea soluției de 5% fără complexon. Sterilizarea se va efectua prin așezarea sticlelor în autoclav cu dopul în jos.

8. Nica (16) recomandă înainte de folosire sterilizarea flacoanelor cu o soluție de 1% complexon III. După verificarea procentului de carbonat al substanței, determină cantitativ impuritățile de Ca^{2+} și Mg^{2+} , calculînd cît mai exact cantitatea de complexon III, necesară pentru a transforma Ca^{2+} și Mg^{2+} în complexoni solubili.

9. Industria de medicamente este preocupată de introducerea în circulație a soluțiilor de bicarbonat, însă calitatea sticlei ridică deocamdată probleme.



În decurs de 3 ani am experimentat mai multe metode pentru a obține o soluție cu calități superioare.

Am preparat soluții de 5% , respectiv $8,4\%$ pînă în anul 1970, dar la începutul anului 1970 am propus medicilor o soluție de bicarbonat $4,2\%$, în loc de 5% . Această concentrație permițînd o dozare mai ușoară, vine în ajutorul medicului. Soluția $4,2\%$ conține $0,5$ mEq NaHCO_3 pe ml, iar soluția $8,4\%$ conține 1 mEq pe ml.

Am preparat soluții cu concentrațiile de mai sus din NaHCO_3 „pro analisi” și farmaceutic cu următoarele metode:

1. — Cu nici un fel de adaos.
2. — Cu complexon III $0,20$ g la 1000 ml soluție.
3. — Cu acid clorhidric (HCl) $n/1$ 10 ml la 1000 ml soluție.
4. — Cu complexon III și HCl.
5. — Sterilizarea în autoclav am efectuat-o cu dopul în jos și invers.
6. — Pentru dizolvare am folosit apă distilată și bidistilată.
7. — Am introdus în soluție indicator de fenolftaleină și am urmărit transformările în tot cursul procesului de preparare.
8. — Sterilizarea am efectuat-o cu vapori fluenți și sub presiune.

Am observat cele ce urmează:

La apariția microsedimentului o diferență nesemnificativă între soluția $4,2\%$ și $8,4\%$. La soluția de $8,4\%$ microsedimentul a apărut mai repede și în cantitate ceva mai mare, pe cînd soluțiile preparate cu substanța „pro analisi” (cu și fără complexon și HCl) au fost mai limpezi, sedimentul apărînd mai tîrziu.

1. — Soluția preparată fără adaos, imediat după preparare s-a tulburat, sedimentîndu-se, iar cu indicator de fenolftaleină s-a colorat în roz slab.

2. — Cu complexon III soluția a rămas clară timp de 5—7 zile, iar cu fenolftaleină s-a colorat în roz slab.

3. — Soluția preparată cu HCl $n/1$, după sterilizare s-a tulburat, dar nu s-a colorat cu fenolftaleină.

4. — Cu complexon III și HCl $n/1$ am obținut o soluție clară, care nu s-a colorat cu fenolftaleină, pH -ul cu indicator de hîrtie Box a fost între $7,5$ — 8 , iar cu indicatorul phan în jur de $7,8$ pH -ul fiind determinat potențiomtric în Laboratorul pentru controlul medicamentelor din Oradea (L.C.M.O.) a fost de $7,85$ — $7,90$ după prima zi de la preparare, iar după 13 zile de $7,95$.

Adăugarea HCl are același rol ca și barbotarea soluției cu CO₂ sau adaosul acidului lactic, adică transformarea carbonatului în bicarbonat.

Prin adăugarea HCl, concentrația bicarbonatului din soluție scade. Concentrația soluției de 8,4% scade cu 1%, limita admisă fiind de ±5%. La concentrația de 4,2% utilizăm o cantitate de bicarbonat în plus (2%), pe care o neutralizăm cu HCl. Concentrația soluției determinate în mod repetat de L.C.M.O. s-a încadrat în fiecare caz între limitele admise.

5. — În urma sterilizării flacoanelor cu dopul în jos, în soluție a apărut un sediment roșcat, iar pe dop s-a depozitat un strat roz-cărămiziu. Nu s-au constatat diferențe de pH între soluțiile sterilizate cu dopul în jos sau în sus. Calitatea dopurilor nu permite folosirea metodei cu dopul în jos. După decantarea soluției de pe sediment și reesterilizare, sedimentul a reapărut.

6. — Cu apă bidistilată am obținut o soluție clară (cu adaos de complexon și HCl), însă după 7 zile a apărut și aici un microsediment, dar în cantitate mai mică decât în cazul folosirii apei distilate.

7. — Am urmărit comportarea soluției în diferitele faze de preparare prin introducerea fenolftaleinei și am constatat: în timp ce substanța se dizolvă, soluția se colorează ușor în roz, culoarea se intensifică în timpul dizolvării la cald (în vas închis). După răcire la 1—2° C, soluțiile rămân slab colorate. În flacoanele în care am adăugat HCl, colorația a dispărut. După sterilizarea la cald toate soluțiile se colorează în roz intens, dar după răcire, rămâne ușor colorată în roz numai cea care nu conține HCl.

8. — Între metodele de sterilizare cu vapori fluenți și sub presiune nu am observat diferențe relativ la formarea sedimentului.

În cazurile rare cînd în timpul sterilizării a sărit dopul la scoaterea flacoanelor din autoclav, am observat un sediment bogat, iar pH-ul soluției a devenit puternic alcalin (pH = 9—9,5).

Cu ajutorul L.C.M.O. am urmărit compoziția microsedimentului. În urma centrifugării și a reacțiilor microchimice s-au identificat ioni de calciu și fier, nu s-a semnalat prezența silicaților. Pentru a afla proveniența ionilor de calciu și fier am sterilizat în două flacoane, tip sînge conservat, cioburi de sticlă de aceeași natură. Unul dintre flacoane l-am acidulat cu HCl, iar celălalt l-am alcalinizat cu NaOH. Soluțiile nu conțineau ioni de calciu, ci doar ioni de fier.



Metoda noastră de preparare este următoarea:

Pentru dizolvare utilizăm flacoane albe de 500 ml cu gradatie pentru perfuzii. Cîntărim 21,42 g NaHCO₃ pentru soluția 4,2%, respectiv 42 g pentru soluția 8,4%. Introducem substanța în flacoane, adăugăm 0,10 g complexon III și completăm pînă la 500 ml cu apă proaspăt distilată și răcită la 10° C. Închidem imediat flacoanele cu dop de cauciuc neperforat, strîngînd bine garnitura metalică. Dizolvarea o efectuăm prin încălzirea ușoară a soluției în apă la 30° C. După dizolvarea completă, răcirea flacoanelor o facem sub curent de apă rece, ulterior răcindu-le în frigider la +1—2° C. Nu lăsăm să înghețe soluția, deoarece o dată cu înghețarea se precipită. Considerăm că soluția este bine răcită atunci cînd după deșurubarea garniturii metalice dopul de cauciuc rămîne în sticlă. Filtrăm repede, direct în flacoane tip sînge conservat, cîte 200 ml soluție de flacon, în prealabil dezalcalinizat cu HCl 1% și autoclavat. Nu folosim filtrarea cu vid ca să nu pierdem CO₂. Adăugăm pentru fiecare flacon 2 ml HCl n/l (prealabil filtrat), cu ajutorul unei seringi cu ac lung, închizînd imediat cit mai etanș. Sterilizăm în autoclav la 120° C, 20 de minute. Încălzirea flacoanelor în autoclav o facem în așa fel ca în timp de 30 de minute temperatura să atingă 100° C. Amestecăm ușor soluția, în așa fel ca CO₂ degajat în timpul sterilizării să se recombine. Controlăm claritatea soluției zilnic. Valabilitatea soluției este de 6 zile. Microsedimentul de-

pus la baza flaconului îl cercetăm efectuând o mișcare circulară lentă și nu răsturnând brusc flaconul. Flacoanele se eliberează secțiilor la 2 ore după răcire soluției la temperatura camerei. Pentru evitarea incompatibilității am propus medicilor să nu adauge alte medicamente în soluție.

În timpul preparării prin această metodă flacoanele nu au explodat (rareori au sărit dopurile), nici în timpul administrării nu s-au semnalat accidente.

★

În concluzie: la prepararea soluției perfuzabile de NaHCO_3 se ridică următoarele probleme:

- Formarea carbonaților și trecerea pH-ului soluției spre alcalin.
- Formarea unui precipitat CaCO_3 care tulbură soluția.

Factorii care cauzează aceste inconveniente sînt: calitatea substanței, a flacoanelor și a dopurilor, precum și modul de preparare. Pentru înlăturarea celor de mai sus am introdus complexon III și HCl n/1. Aceste substanțe nu sînt dăunătoare pentru organism în cantitățile utilizate, neinfluențînd practic nici capacitatea de tamponare a soluției hipertonică de NaHCO_3 . Cu această metodă putem asigura claritatea soluției timp de 5—7 zile. Se continuă observațiile în acest domeniu pentru a obține o soluție de o calitate superioară.

Sosit la redacție: 8 aprilie 1971.

Bibliografie

1. CIOCĂNELEA V și colab.: Tehnica farmaceutică, ed. Didactică și pedagogică, București, 1969; 2. DĂIANU GH., BZDUCK E.: Farmacia (1962), 2, 107; 3. * * * Dicționar de chimie, ed. Tehnică, București, 1964; 4. ECONOMU V.: Practica farmaceutică (1968) 3—4, 35; 5. * * * Farmacopeea Română, ed. VIII-a, ed. Medicală, București, 1965; 6. FICKWEILER E., SPLITH G.: Die Pharmazie (1967), 22, 577; 7. GHEORGHIU P., STORESCU V.: Elemente de farmacologie aplicată, ed. Medicală, București, 1965; 8. GOTTERBARM P. și colab.: Farmacia (1966), 2, 107; 9. GOTTERBARM P. și colab.: Practica farmaceutică (1968) 1,67; 10. GRECU I., ENESCU L.: Ghidul farmacistului practician, ed. Medicală, București, 1967; 11. HORSCH W.: Die Pharmazie (1965), 20, 617; 12. IONESCU STOIAN P. și colab.: Formular farmaceutic, ed. Medicală, București, 1968; 13. IONESCU STOIAN P. și colab.: Medicamente injectabile și colire, ed. Medicală, București, 1970; 14. MOLDOVANU A.: Farmacia (1958), 5, 451; 15. MOLDOVANU A.: Farmacia (1962), 11, 641; 16. NICA T.: Practica farmaceutică (1970), 2, 103; 17. PANAITESCU GH., DELEANU D.: Apa și electrofizii în practica medicală, ed. Medicală, București, 1969; 18. * * * Pharmacopée Française ed. VIII, 1965, Paris; 19. * * * Pharmacopea Hungarica, ed. VI., ed. Medicina, Budapest 1967; 20. TAMÁSKA L.: Gyógyszerészet (1960), 11, 401.