

CONTRIBUȚII LA PREPARAREA SOLUȚIEI PARENTERALE DE INDIGOCARMINĂ ÎNTREBUINȚATĂ ÎN CROMOCISTOSCOPIE

Zoltán Hankó

Prin cromocistoscopie înțelegem operația prin care observăm cu ajutorul cistoscopului eliminarea prin uretre a colorantului, introdus în organism.

La stabilirea diagnosticului așa-numitelor afecțiuni renale chirurgicale indigocarmina a fost întrebuințată pentru prima oară în 1904, de *Voelcker* și *Joseph*. De atunci încoace această metodă a fost discutată în mai multe lucrări.

Dintre numeroasele substanțe colorante utilizate în acest scop, indigocarmina s-a dovedit a fi cea mai eficace și indispensabilă în diagnosticul afecțiunilor renale.

Hellström împarte rezultatele obținute în 5 categorii:

1. Rezultatul este normal, dacă colorantul apare în urmă la 5 minute după injectarea lui i.v.

2. Se elimină mai încet; intensitatea culorii este normală.

3. Timpul de eliminare este normal; intensitatea culorii scade.

4. Se elimină mai încet; intensitatea culorii scade.

5. Eliminarea este lentă (după 7 minute).

Folosind aceste date, medicul specialist se poate orienta atît asupra modificărilor suferite de țesuturile renale, cît și asupra funcțiunii aparatului renal și a uretrei.

Problemele preparării injecției de indigocarmină sînt în legătură cu calitatea substanței, cu concentrația ei, cu modul de izotonizare și cu sterilizarea soluției, deoarece injecția greșit preparată produce simptome neplăcute, ca de ex.: șoc, colaps, tulburări periferice, cianoză etc.

1. *Indigocarmina* și controlul ei (nu este oficială în F.R. VII). Indigocarmina se prepară din indigotină — colorant albastru insolubil în apă și solvenți neutri prin sulfonare cu acid sulfuric. Derivatul disulfonic obținut, care este greu solubil în apă, trebuie purificat, apoi neutralizat cu carbonat de sodiu, iar sarea de sodiu ușor solubilă, obținută, se precipită din soluție cu ajutorul clorurii de sodiu. Substanța astfel obținută conține de obicei cantități însemnate de Na Cl. Substanța uscată la temperatura de 105° pînă ce se obține greutatea constantă, conține 85% indigocarmină (Merck) după Farmacopeea Britanică VIII, trebuie să conțină 90%. Denumirea ei chimică este indigotină dinatrium disulfonat 5:5 avînd greutatea moleculară 466,19.

Proprietăți: e o substanță formată din pulbere albastră sau din granule cu luciu metalic, fără miros, cu gust sărat. Solubilă în apă rece în proporție de 1:100, în apă, caldă ușor solubilă. Insolubilă în alcool de 95°. Din soluția apoasă se precipită cu Na Cl. Este sensibilă la substanțe oxidante sau reducătoare. Sub acțiunea bisulfidului, a hidroxidului de sodiu și glucozei se transformă în leucoderivat incolor, care este insolubil în apă.

În mediu alcalin la pH: 11,6 este încă albastru, peste acest pH începe să se decoloreze și la pH: 14 devine galbenă.

Aceeași decolorare am observat-o în câteva cazuri la soluțiile inițiate în fiole alcaline ajungând prin nuanțele de verde, verde-galben, la culoarea galbenă. Această schimbare nu se produce la soluțiile din fiolele neutre.

Sub acțiunea substanțelor oxidante se descompune în isotină de culoare galbenă care este greu solubilă în apă rece.

Reacții de identitate. A. Soluția apoasă are culoare albastră închisă care se decolorează sub acțiunea acidului azotic și sol. de brom, sau dacă este încălzită cu granule de zinc, în prezența sol. de hidroxid de sodiu.

B. După calcinarea substanței cenușa prezintă reacțiile sodiului și sulfatului.

Impurități: Farmacopeele prescriu controlul efectuat cu arsen și cu plumb. După F. Brit. VII. (1949) arsenul poate fi 5 părți, iar după F. Brit. VIII. (1953) 4 părți la 1 milion părți de substanță.

Plumbul poate fi cel mult 20 de părți la 1 milion părți substanță. Controlul se face cu soluții etalon.

Am controlat numeroase probe de indigocarmin de diferite proveniențe, dar nici un produs n-a avut impurități peste limita admisă.

Determinarea acidității, alcalinității: 1 g de substanță se dizolvă în 20 ml. apă caldă, se adaugă 5 g Na Cl, se agită, se răcește și se filtrează. 10 ml filtrat se diluează cu o cantitate egală de apă distilată. La neutralizare să nu fie nevoie de mai mult de 0,20 ml 0,10 N Na OH sau 0,20 ml 0,10 N HCl în prezența roșului de metil.

Substanțe insolubile: Dizolvăm 1 g substanță în 100 ml apă și filtrăm. Spălăm reziduiul cu apă și îl uscăm la 105° pînă la greutatea constantă. Reziduiul obținut să nu depășească 5 mg.

Coefficientul de pierdere la uscare

Dacă uscăm substanța la 105° pînă la greutate constantă, scăderea în greutate să nu fie mai mare de 10%.

Cenușe de sulfuri. Umectăm cu acid sulfuric 1 g substanța uscată în prealabil la 105° pînă la greutatea constantă — calcinăm, tratăm din nou cu H₂SO₄ și calcinăm. Reziduiul să nu fie sub 0,30 g și peste 0,40 g.

Dozarea. Dizolvăm 0,50 g substanță exact cântărită în 10 ml apă distilată caldă, adăugăm 10 ml acid sulfuric dil. și 10 tartrat de sodiu și potasiu. În timp ce soluția fierbe, trecem prin ea bioxid de carbon. Dozăm soluția răcită cu 0,10 N clorura de titan pînă cînd culoarea albastră trece în galben sau portocaliu.

1 ml clorură de titan = 0,02332 g indigocarmină.

Referitor la dozele de indigocarmină, părerile sînt diferite. *Cazanav* susține că nu e toxică. Indigocarmina face parte din grupa substanțelor puternic active (cu o cruce).

Farmacopeele fixează doza i. v. la 8—16 mg, iar cea intramusculară și subcutanată la 50—100 mg. Părerile asupra concentrației soluției și a cantității care se administrează, sînt de asemenea diferite. Unii autori preconizează soluții de 0,20—1,2%. Numărul ml-ilor administrați poate fi între 1—20.

În clinicile din București se întrebuițează i. v. 4 ml din soluția de 0,25% și 1 ml din soluția de 1%. Intramuscular se dau cantități mai mari. De obicei se administrează din sol. de 0,4% 5 ml i. v. și 10 ml i. m.

În cazul repetării cistoscopiei, este foarte important să se întrebuițeze soluție de aceeași concentrație, pentru a obține rezultate comparative exacte.

Indigocarmina administrată i. v. se elimină în 4—5 minute, iar cea administrată i. m. începe să se elimine treptat după 10—15 minute.

11. Metodele de izotonizare a sol. de indigocarmină.

Vcelcker—Joseph preconizează formula indigocarmină 0,08 g, Natr. chloratum 0,10 g, Aqua destillata 20 ml.

După *Merck—Index* (1940) 0,16 g indigocarmina este suspendată în 4 ml ser fiziologic.

După alți autori, se dizolvă 0,20% indigocarmina în soluție de bromură de sodiu de 3% și se infiolează în fiole de 10 și 20 ml.

Indigocarmina Bayer se găsește în comerț în soluție de 0,4% fiole de 5—10 ml.

Fabricile de medicamente au preparat soluții de diferite concentrații, fără a menționa substanța izotonizantă. Așa de ex. *Indigocarmina—Merck* de 0,4% în fiole de 5 și 10 ml. Pe lângă acest preparat s-au fabricat pentru prepararea ex tempore a soluției injectabile tablete de 0,01 g și 0,08 g conținând colorantul și substanța izotonizantă, din care trebuia dizolvată câte o tabletă în 10 sau 20 ml apă distilată sterilă.

În Ungaria se găsesc în comerț în concentrații de 0,20%; 0,40; 0,50; 0,80; 0,85 și 0,90% în fiole de 5, 10 și 20 ml.

S-a întrebuințat și soluția de 1% în fiole de 1—2 ml. În R.P.U. se găsește soluția de 0,4% în fiole de 10 și 20 ml.

Soluția izotonizată cu glucoză se află în comerț (*Certa*) în concentrațiile următoare: 0,20; 0,50; 0,85; 0,90 și 1% la care se adaugă indiferent de concentrația indigocarminii, 5% glucoză și se înfiiolează în fiole de 2, 5, 10 și 20 ml.

S-a mai pus în comerț o soluție pentru administrare i. m.; indiferent de concentrația indigocarminii, ea conținea 0,50% novocaină; pe lângă acest preparat mai era unul care conținea indigocarmină, novocaină și glucoză în fiole de 10 și 20 ml.

În cazul soluțiilor cu glucoză trebuie să se țină seama de următoarea indicație: „Dacă conținutul fiolei precipită la rece trebuie ținut în apă caldă.”

La noi în țară produsul CIF este de 0,4% în fiole de 5 ml. cu mențiunea: „numai acele fiole se pot întrebuința, care sînt complet limpezii”.

În lucrarea lui *H. Bosserhof și Burger* (1943) este amintită ca substanța izotonizată zaharoză

În urma observațiilor noastre am constatat ca soluțiile izotonizate cu clorura de sodiu, bromură de sodiu sau glucoză, suferă alterări după un anumit timp. În schimb soluția izotonizată cu 10% zaharoză, nu prezintă modificări chiar după mai mulți ani nici în ceea ce privește intensitatea culorii și nici sedimentele. Baza, pe aceste constatări, am izotonizat soluțiile noastre cu saccharum album. Calitatea zahărului întrebuințat are o mare influență în prepararea unei soluții stabile de indigocarmină, și de aceea înainte de întrebuințare am analizat zahărul — care corespunde numai rareori condițiilor prescrise de F. R. VI. și l-am purificat.

Conform unor farmacopee străine, saccharum album trebuie să conțină 99,5% zahăr. F. R. VI. prescrie 99% zaharoză și 1% apă, însă de obicei zahărul din comerț conține mai multă umceală.

Zahărul conține — în funcție de metoda de fabricare utilizată — caramel și melasă într-o cantitate mai mare sau mai mică — ceea ce face ca soluția să aibă diferite nuanțe de galben. Zahărul umed se poate infecta cu microorganisme, în special cu specii de *Aspergillus* și *Sacharomices*. Zahărul cu o culoare mai intensă, conține și puțin acid acetic. Chiar și încrăsa *Merck* întrebuințată ca reactiv poate să conțină 0,006% acid acetic. Sub acțiunea căldurii, soluția de zahăr se descompune. Potrivit datelor din literatură — într-o soluție de 5% la 80° se descompune 0,026%, la 100° 0,050%, la 135° 2,10%. Din această cauză pH-ul soluției de zahăr este în jurul lui 6.

Tot sub acțiunea căldurii, zahărul din soluție se invertează. Astfel în siropul preparat prin încălzire, după 10 săptămâni am pus în evidență 0,41% invertoză. Avînd în vedere efectul dăunător pe care îl au moleculele mari de caramel asupra organismului și în vederea înlăturării metabolismului microorganismelor și a derivaților lor de descompunere, am tratat soluțiile noastre de zahăr cu carbo activatus.

Intrucît invertoză prezintă în soluțiile noastre într-o cantitate mică, nu a cauzat modificări nici după mai mulți ani, am crezut ca nu e necesar să procedăm la determinarea ei.

III. Metodele de sterilizare a soluțiilor de indigocarmină. În acest scop s-au preconizat, mai multe metode, ca: tîndalizarea la 80°, adăugarea de materii conservante, sterilizarea prin filtrare, combinarea sterilizării prin căldură cu substanțe conservante. Am controlat fiecare metodă prin examen bacteriologic pe mediu nutritiv de agar cu sînge și maltoză (*Plant*).

H. Bosserhof dizolvă indigocarmina în soluție 1:10 Aqua Nipa combinată (Aqua conservans) și o sterilizează la 90°. Noi nu am constatat diferențe între soluțiile steri-

tizate la 90° fără aqua conservans, deoarece soluțiile noastre au fost sterile chiar și după 3 luni.

Soluțiile noastre preparate numai cu nepagină s-au infectat după o lună iar între zece probe preparate la răstimpuri diferite și tindalizate la 80°, numai o probă s-a infectat cu ciuperci.

The Br. Ph. Codex (1954) preconizează sterilizarea soluției în autoclav.

Noi am sterilizat soluția la 100° timp de o oră, de 3 ori în răstimp de 24 de ore. Fiecare serie a conținut 250 de fiole, pe care le-am examinat bacteriologic după 3 zile și după 6 luni de la sterilizare; totodată am luat din fiecare serie cite 2—3 fiole pe care le-am administrat i. v. la ciini pentru a controla dacă soluția produce simptome neplăcute, (ca febră, frisoane).

În 10 ani, am eliberal secției de urologie a Spitalului clinic unificat din Tirgu Mureș, cca 18.000 fiole de soluție de indigocarmină.

În urma ultimului control efectuat, injecțiile preparate după metoda noastră s-au dovedit a fi și după 10 ani, în toate cazurile, stabile, sterile și n-au produs simptome neplăcute. pH-ul soluției a fost între 4,5—5,5 în funcție de calitatea indigocarminii a zahărului și a fiolelor. În timpul conservării pH-ul nu a prezentat nici-o modificare domnă de a fi semnalată.

IV. Metoda preconizată de noi pentru prepararea soluției de 0,4% izotermică și sterilă de indigocarmină.

Întrebuințind substanțele controlate și purificate după metodele descrise mai sus, preparăm soluția în felul următor:

Dizolvăm prin încălzire 100 g zahăr în 900 ml apă distilată. Fierbem soluția cu 2—4 g Carbo activatus pentru a o decolora și o filtrăm fierbinte prin filtru plisat de hirtie sub care am așezat vată. Dizolvăm 4 g indigocarmină în soluție limpede și o filtrăm printr-un filtru plisat de hirtie (spălat în prealabil de mai multe ori cu apă caldă), apoi completăm soluția pînă la 1000 ml cu apă distilată. Imediat după aceea, o înfiolăm în fiole de 5 ml neutre sau neutralizate cu acid clorhidric și închidem fiolele. Sterilizăm fără întârziere fiolele la 100° în autoclav, sau într-un vas cu apă timp de 1 oră. Repetăm sterilizarea încă de două ori în interval de 24 ore.

La 3 zile după sterilizare, controlăm fiolele răsturnindu-le încet pentru a vedea dacă au sedimente; le facem apoi un examen bacteriologic. Înainte de expediere, controlăm încă odată conținutul fiecărei fiole.

Sosit la redacție: la 23 septembrie 1958.

Bibliografie

1. ANNALES de E. MERCK 1933, pag. 248, 2. ZOISSIN C., BULBUCA I., GAVRILESCU S.: A vesemüködés kivizsgálása. E. M. 1958, pag. 178, 3. BRITISH PHARMACOPEIA 1953, pag. 275, 4. C. V. GHEORGHIU: Coloranți organici 1946, pag. 328—330, 5. GEORG DULTZ: Über aqua conservans. Deutsche Apotheker Ztg. 1940, pag. 752, 6. GEHE'S CODEX 1938, 7. GYÓGYSZERKÉSZÍTMENYEK III. HIVATALOS JEGYZÉKE (OKI) Bp. 1943, pag. 394—395, 8. HAGER'S HANDBUCH d. Pharmazeutischen Praxis 1940, I. pag. 1083, 9. HEINTZ BOSSERHOF, M. BURGER: Eigenherstellung von Ampullen in der Krankenhaus Apotheke. Pharmazeutische Zentralhalle 1943, pag. 2, 13, 10. BALINT P., HEGEDUS A.: Klinikai laboratorum diagnosztika 1955, pag. 495, 11. ROGETLI I.: A répacukor és az abból előállított egyszerű szirup, melasz és karamell szennyveződéséről. A Gyógyszerész 1954, 4, 12. THE BRITISH PHARMACEUTICAL CODEX 1949, pag. 427, 13. THE BRITISH PHARMACEUTICAL CODEX 1954, pag. 371, 14. THE MERCK INDEX 1940, pag. 283, 15. LEBEAU P., COURTOIS: Traité de Pharmacie Chimique 1946

К ВОПРОСУ ПРИГОТОВЛЕНИЯ АМПУЛ ИНДИГОКАРМИНА ДЛЯ ХРОМОЦИСТОСКОПИИ

З. Ханко

Основываясь на десятилетнем опыте, охватывающем приготовление около 18.000 ампул индигокармина, автор отмечает, что используя проконтролированные вещества, можно приготовить 4% раствор индигокармина с 10% сахарным раствором для изотонизации. Этот раствор удовлетворяет необходимым условиям при трехкратной стерилизации в течение суток. Раствор приготовленный вышеуказанным способом не подвергается каким либо изменениям в течение ряда лет в отношении интенсивности цвета, осаждения и стерильности. Также и pH не подвергается каким либо существенным изменениям.

CONTRIBUTIONS A LA PREPARATIONS DES AMPOULES D'INDIGO-CARMIN POUR LA CHROMO-CYSTOSCOPIE

Zoltán Hankó

Prenant pour base une expérience de dix ans, pendant lesquels il a préparé environ 18.000 ampoules d'indigo-carmin, l'auteur constate qu'en utilisant des substances contrôlées, on peut préparer une solution d'indigo-carmin à 4% avec une solution de sucre à 10% pour l'isotonie. En stérilisant à 100°, 3 fois en 24 heures, on prépare une solution répondant à toutes les exigences. La préparation selon le procédé mentionné, ne subit, pendant plusieurs années, aucune altération, en ce qui concerne l'intensité de la couleur; la précipitation et la stérilité restent les mêmes et aucune modification digne d'être signalée ne se produit en ce qui concerne le pH.