

Vârsta înaintată este caracterizată printr-un consum sporit de medicamente și prin susceptibilitatea crescută la acestea, cu o frecvență mare a reacțiilor adverse.

Deci, dintre procesele farmaceutice, epurarea medicamentelor, ca urmare a scăderii filtrării glomerulare (clearance-ul creatinei, la bătrâni, scade cu circa 30%) și a secreției tubulare. La aceasta se adaugă, uneori, interferențe de ordin patologic al funcției rinichiului – boli renale, insuficiența folosirii de doze mici pentru medicamentele foarte active, care sînt epurate predominant prin eliminare renală – de exemplu antibiotice, aminoglicozide, digoxina etc. pentru a evita acumularea de cantități toxice în organism. În cazul unor medicamente care sînt epurate predominant prin metabolizare hepatică – fenobarbital, paracetamol – se produce o micșorare a capacității de bioinactivare, cu creșterea concentrației sanguine și prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică. Și pentru aceste substanțe se recomandă utilizarea de doze mici. Celelalte procese farmacocinetice sînt mai puțin modificate la bătrîni. Absorbția intestinală pare a nu fi influențată semnificativ, dar sînt necesare studii cinetice îngrijite, pentru fiecare medicament în parte, în vederea lămuririi acestei probleme. Există argumente fiziologice în favoarea modificării procesului de distribuție. Micșorarea greutateii corporale, scăderea fluxului sanguin către organe importante, diminuarea apei totale, hipoproteinemia pot afecta distribuția, dar unii dintre acești factori acționează în sensuri diferite, rezultanta fiind variată și greu de prezis. În cazul deazepamului a fost semnalat un volum de distribuție mărit; aceasta compensează metabolizarea redusă a tranchilizantului la bătrîni, astfel încît nivelul plasmatic nu este practic modificat. Particularitățile fiziologice și fiziopatologice ale bătrînilor pot determina modificări de ordin farmacodinamic, avînd uneori drept rezultat chiar răspunsuri diferite calitativ. Astfel, barbituricele (care trebuie evitate) provoacă uneori neliniște, confuzie, chiar tulburări psihotonice, care dovedesc o reactivitate diferită a creierului vîrstnicilor la aceste hipnotice. Sedativele și tranchilizantele, antidepresivele, rezerpina, digitalicele, metildopa produc, de asemenea, uneori, stări confuze la bătrîni. Simpatoplegicele, folosite ca antihipertensive sînt relativ frecvent cauza de hipotensiune ortostatică, uneori cu consecințe supărătoare, ca urmare a aterosclerozei și insuficienței medicamentelor compensatoare. Accidentele hemoragice la anticoagulante survin deseori probabil datorită deficienței sintezei hepatice a unor factori ai coagulării la bătrîni.

Contextul psihosocial al vîrstei înaintate este un alt factor important pentru folosirea medicamentelor la această categorie de bolnavi. Memoria bătrînilor, mai ales cea de termen scurt, este uneori slabă, ceea ce, alături de alte tulburări ale psihicului – anxietate, depresie – determinate de irigația sanguină insuficientă și de fenomenele degenerative la nivelul creierului, pot face dificilă cooperarea cu medicul și îngreuiază tratamentul.

În general, bătrîni trebuie să primească medicamente puține, bine alese și real necesare, administrate după scheme simple în doză minimă eficientă, în forme medicamentoase plăcute și simple de administrat.

Tehnologia formelor medicamentoase rămîne aceeași. Una din formele medicamentoase utilizate pe larg la bătrîni sînt injecțiile. Însă, organismul bătrînilor deseori nu poate permite utilizarea acestei forme. De aceea la vîrstnici se recomandă calea rectală. În componența formelor geriatrie trebuie să fie prescrisă, în primul rînd, substanțele tensioactive (pentru a activa acțiunea substanțelor medicamentoase în țesuturi) și de asemenea polivitaminele, mai ales grupa B, microelementele, aminoacizii și alte biopreparate, cum ar fi undevitul, taxofitul, unicapul M etc., de care duce lipsă organismul celor vîrstnici.

Capitolul 29

PREPARATE OFTALMICE

29.1. FORME MEDICAMENTOASE

Formele medicamentoase oftalmice sînt destinate tratamentului ochiului bolnav sau pentru diferite examene oculare și care se aplică direct pe partea externă a ochiului sau pe partea interioară a pleoapelor.

În oftalmologie se utilizează diverse forme medicamentoase: soluții, suspensii, unguente, pulberi și chiar comprimate, dar cea mai importantă categorie o formează cele lichide numite picături oftalmice (colire).

Colirele sînt forme lichide, de obicei soluții, mai rar emulsii sau suspensii apoase sau uleioase, destinate a fi instilate în sacul conjunctival sau pe corneea.

Unguentele oftalmice sînt obținute din substanțe active dispersate în baze de unguent.

Creioanele oftalmice sînt forme solide avînd configurația de mici cilindri. Se utilizează prin atingerea mucoasei oculare.

Comprimatele oftalmice sînt medicamente solide de forma unor discuri mici, uneori foarte subțiri, obținute prin comprimare și care se aplică pe mucoasa oculară sau se dizolvă în soluții speciale tampon izotonizate în condiții aseptice și se folosesc ca colirele.

Lamelele sînt constituite din geluri de gelatină în care se încorporează diferite substanțe medicamentoase. Sînt folosite și lamele preparate din materiale plastice care formează un fel de discuri poroase impregnate cu principii active care sînt cedate în timp de aproximativ 24 ore.

În funcție de modul de formulare și de aplicare, colirele pot fi preparate unidoze sau multidoze.

Colirele unidoze se administrează într-o doză unică. Aceste forme trebuie să îndeplinească condiții speciale de elaborare pentru a li se asigura sterilitatea.

Colirele multidoze servesc la tratamente prelungite.

În dependență de starea ochiului, colirele pot fi folosite atît pentru combaterea unor afecțiuni fără ca țesuturile să fie lezate, cît și atunci cînd epiteliul cornean nu mai este intact. În ultimul caz, al ochiului traumatizat, se impun măsuri riguroase pentru a nu produce infectarea sau iritarea.

Ochiul este un organ foarte sensibil care reacționează la iritațiile chimice și fizice prin declanșarea lacrimilor. Cu toate că aproape întotdeauna fenomenele iritative sînt de scurtă durată, la formularea soluțiilor oftalmice se urmărește să se obțină soluții cu toleranța acceptabilă, deoarece toleranța soluțiilor oftalmice poate influența efectul terapeutic.

Soluțiile oftalmice trebuie să aibă caracteristici cît mai apropiate de ale secrețiilor oculare. Lichidul lacrimal are pH-ul 7,35–9,96.

Soluțiile oftalmice sînt neiritante atunci cînd au temperatura corpului, cînd pH-ul și presiunea osmotică sînt apropiate de cele ale lichidului lacrimal și cînd nu conțin particule solide în suspensie.

Toleranța unei soluții oftalmice trebuie pusă și în legătură cu natura și concentrația substanțelor medicamentoase și cu natura vehiculului folosit.

Colirele trebuie să fie sterile, izotonice, stabile, în unele cazuri cu acțiune prelungită, străvezii, cu vîscozitatea necesară și lipsite de microorganisme.

Pe baza cercetărilor efectuate de savanții de la Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Chimico-Farmaceutic din Harkov și de la Academia de Medicină din Moscova au fost propuse un șir de prescripții de colire în flacoane de plastic cu termenul valabil pînă la 1 an (tab. 16).

Tabelul 16

Colire furnizate industrial

Denumirea colirelor	Componența	Condițiile de sterilizare, pH-ul
Sol. de sulfacil natriu 30%	Sulfacil natriu 300 g Natriu metabisulfid 5 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 7,0–8,0 (8 min.)
Sol. de atropină sulfat 1%	Atropină sulfat 10 g Natriu metabisulfid 1 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 3,0–4,0 (8 min.)
Sol. de zinc sulfat 0,25%	Zinc sulfat 2,5 g Natriu clorid 8,6 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 6,5 (8 min.)
Sol. de pilocarpină clorhidrat 2%	Pilocarpină clorhidrat 20,0 g Carboximetilceluloză natriu 15,0 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 4,8–6,0 (8 min.)
Sol. de pilocarpină clorhidrat 1%	Pilocarpină clorhidrat 10,0 g Metilceluloză 5,0 g Nipagin 1,0 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 3,5–5,5 (8 min.)
Sol. de scopolamină bromhidrat 0,25%	Scopolamină bromhidrat 2,5 g Metilceluloză 5,0 g Nipagin 1,0 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 4,5–6,5 (8 min.)
Sol. de homatropină bromhidrat 0,25%	Homatropină clorhidrat 2,5 g Metilceluloză 5,0 g Nipagin 1,0 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 6,5–7,5 (8 min.)

Industria farmaceutică produce un șir de colire livrate în flacoane mici de 3–5 ml de lichid, fiind suficiente pentru un tratament de cîteva zile. Se recomandă să nu depășească un volum de 5 ml. Colirele unidoze fabricate industrial sînt condiționate în fiole de 1–2 ml care se administrează o singură dată.

Recipientele pentru picături oftalmice au forme diverse: flacoane picurătoare, fiole de sticlă, flacoane de tip antibiotic, flacoane de plastic ori în capsule mici de plastic care eliberează conținutul prin apăsare și care conțin doza necesară pentru o singură administrare.

Biodisponibilitatea colirelor depinde de structura corneei, de cele trei formații anatomice fundamentale: epiteliul lipidic de la exterior, stroma hidrofilă intermediară și endoteliul lipoidic. Fiecare din acestea reacționează în mod specific la penetrarea prin corneea a medicamentelor. Gradul de integritate al acestor structuri poate să ducă la comportări diferite. Alterările epiteliului, stratul cel mai superficial, pot deseori să determine o modificare a dispo-

bilității normale a medicamentelor prin creșterea cantității de produs care traversează corneea, efect mai pronunțat în cazul substanțelor hidrosolubile și foarte polare.

Soluții pentru lentile de contact. Lentilele de contact care înlocuiesc uneori ochelarii se aplică direct pe partea anterioară a globului ocular. Pentru utilizarea acestora în condiții aseptice, pentru curățirea lentilelor sau a evita sau diminua gena, care poate surveni datorită contactului lentilei cu globul ocular, se pot utiliza diferite soluții.

Soluțiile antiseptice destinate păstrării lentilelor sînt constituite din soluții apoase care conțin de obicei acid boric. Soluțiile umidifiante sînt utilizate pentru a forma un film între suprafața hidrofobă a lentilelor confecționate din metilmecrilat și filmul hidrofil al corneei și pentru curățirea lentilelor. Astfel de soluții conțin diverse săruri, agenți tensioactivi, derivați de amidon.

Suspensii oftalmice. În medicația oftalmologică se prescriu uneori suspensii apoase pentru a permite administrarea unor substanțe insolubile sau cînd se urmărește un efect prelungit.

Vehiculul trebuie să satisfacă aceleași cerințe ca și în cazul soluțiilor oftalmice, iar faza dispersată trebuie să îndeplinească o serie de caracteristici.

Mărimea particulelor este foarte importantă atît din punctul de vedere al toleranței și acțiunii, cît și din cel tehnologic. Micronizarea particulelor are loc cu ajutorul mașinilor ce lucrează pe baza cavității ultrasonore direct în vehicul. Mărimea medie a particulelor trebuie să fie de 20–30 μm. Ca agenți de stabilizare se folosesc agenți tensioactivi. Tehnica de lucru trebuie să asigure obținerea unei suspensii care să poată fi ușor omogenizată la agitare. Prepararea se face la fel în condiții aseptice, uneori cu adăugarea agenților antimicrobieni. Sedimentul suspensiilor oftalmice trebuie să se redisperseze ușor la agitare.

Soluții uleioase. Colirele uleioase se prepară folosind ca vehicul uleiul de floarea-soarelui neutralizat, admis pentru medicamente parenterale în care se dizolvă substanțe insolubile în apă, de obicei alcaloizi baze (atropină, cocaină, pilocarpină etc.). Pentru trecerea în soluție a acestora se admite adăugarea de acid oleic în cantități stoechiometrice.

Aceste preparate au o utilizare limitată, deoarece sînt nepractice și nepălăcute pentru bolnav, în locul lor fiind preferate uneori unguente oftalmice,

deși comparativ cu unguentele, colirele uleioase aderă mai puțin pe mucoase și sînt transparente. Din soluțiile uleioase cedarea preparatelor este mai lentă, și deci au un efect prelungit.

Colirele uleioase au o preparare simplă, nepunîndu-se problema izotoniei sau izohidriei. Chiar contaminarea cu microorganisme este mai lentă. Se lucrează aseptice cu vehicule sterilizate în prealabil.

Unguente oftalmice. Unguentele oftalmice sînt constituite din aceleași substanțe active prescrise, de obicei, în formele lichide care se dispersează în baze de unguent.

Ele au o acțiune prelungită, deoarece rămîn mai mult timp în contact cu mucoasa oculară.

La prepararea unguentelor oftalmice se acordă o atenție deosebită selecției excipientului potrivit aplicării oculare și asigurării sterilității. Eficiența terapeutică depinde de natura substanțelor active, de modul de dispersare al acestor baze de unguent și de natura bazei de unguent.

Bazele de unguent trebuie să satisfacă o serie de condiții: să nu fie iritante, să aibă o consistență moale și să se întindă ușor la mișcarea pleoapelor, să fie sterile, conservabile și să cedeze în mod satisfăcător substanța activă.

Bazele de unguent au un rol însemnat în viteza de cedare a substanțelor active. Bunăoară, bazele de unguent emulsie de tip U/A și bazele hidrofile sînt miscibile cu lichidul lacrimal și cedează mai rapid substanțele medicamentoase decît bazele emulsie A/U și cele grase. Acestea din urmă în schimb pot asigura o mai bună stabilitate substanțelor active, în primul rînd, celor care hidrolizează în mediu apos.

Cel mai des în calitate de bază pentru unguentele oftalmice se folosește vaselina de calitate "pentru unguente oftalmice" (*Vaselinum optimum pro oculis*) sau vaselina la care se adaugă 10% lanolină. Cînd în componența unguentelor oftalmice intră substanțe insolubile sau greu solubile în apă se face dispersarea acestora într-o bază de unguent de absorbție. Mărimea particulelor nu trebuie să depășească 30 μm.

Prepararea lor se face în condiții aseptice riguroase, folosind materii prime și utilaj sterilizat, deoarece, de obicei, nu există posibilitatea unei sterilizări finale.

În calitate de baze oftalmice pot fi utilizate și baze hidrosolubile (hidrogeluri). Au fost experimentate geluri de carboximetilceluloză natriu sau alți polimeri hidrofilii. Aceste baze sînt indiferente fiziologic, iar cedarea substanțelor active este mai rapidă în comparație cu alți excipienți.

Unguentele oftalmice se condiționează în tuburi sau recipiente de metal, material plastic de 5–10 g în condiții aseptice. Tuburile sînt subțiri și au o prelungire conică care ușurează aplicarea.

Lamele. Lamelele sînt una din formele oftalmologice dozate contemporane. Ele reprezintă niște membrane solide ovoidale cu margini netede și suprafața plată sau concavă cu lungimea de 6–9 mm, lățimea 3–3,5 mm, grosimea 0,35 mm și masa medie 0,015 g, preparate pe polimeri biosolubili în care se impregnează substanțele medicamentoase pentru administrarea în sacul conjunctival. Lamelele permit a efectua tratarea în orice condiții, chiar în condiții de cîmp de luptă, de a elibera personalul medical și bolnavii de la proceduri dese.

Solubilitatea lamelelor ce conțin diferite substanțe medicamentoase este diferită și depinde de componența excipientului și se află în limitele 35–90 min.

În calitate de polimeri pentru membranele oftalmice (lamele) se folosesc soluțiile apoase ale carboximetilcelulozei natriu, alcoolului polivinilic, poli amidacrilatului etc. Una dintre cele mai răspîndite este lamela aprobată de monografia temporară de stat 42–439–75, care prezintă copolimerul de acrilamidă (60 părți) cu vinilpirolidonă (20 părți), etilacrilat (20 părți) și în calitate de plastifiant oligoeterul – 50 (polietilenglicoldisuccinat). S-a stabilit că majoritatea timpului de contact cu suprafața conjunctivei, în comparație cu alți prolongatori, asigură polimerii poliacrilamidei.

Procesul tehnologic de producere a lamelelor este alcătuit din cîteva etape: pregătirea substanțelor inițiale, prepararea soluțiilor polimerului și a substanțelor medicamentoase, formarea lamelelor, standardizarea (aspectul exterior, masa medie, solubilitatea, identificarea, transparența și culoarea, determinarea cantitativă a preparatului, pierderea în masă la uscare), ambalarea, sterilizarea, conservarea, determinarea pH-ului.

În reactor se încarcă copolimerul poliacrilamidei cu etilacrilatul și polivinilpirolidona, se amestecă cu 96% de etanol pentru inhibarea polimerului, apoi se adaugă o parte din apă și se amestecă fiind încălzit la 50°C (încălzirea cu apă caldă, circulînd-o prin cămașă). Soluția polimerului de 16–18% obținută se răcește la 30°C, se filtrează printr-un strat de pînză a filtrului Nutsche. În alt vas se prepară soluția apoasă a substanței medicamentoase, se adaugă la soluția polimerului, se amestecă cu malaxorul timp de o oră (omogenizarea) și se centrifughează timp de 2 ore pentru a separa bulele de aer (degajarea). Membrana polimerului se obține cu ajutorul mașinii de turnat. Pe suprafața bandei metalice a transportorului (tamburului metalic) prelucrată cu etanol

și mișcată cu viteza de 0,13–0,14 m/min. se toarnă două straturi de soluție preparată, care trece prin fanta ce reglează grosimea membranei. Banda cu peliculă mai departe nimerește în dulapul de uscare (cu 5 zone de uscare: încălzirea de la 40 pînă la 48°C și răcirea pînă la 38°C), se usucă (umiditatea reziduală 10–12%) și lent se separă de la banda metalică. Pelicula se strînge pe un sul cu diametrul de 300 mm și se lasă pe 6–8 ore pentru a echilibra forțele tensiunii de deformare, se taie în cordoane din care se ștanțează lamele de dimensiuni necesare.

În curent de aer cald ($45 \pm 5^\circ\text{C}$) timp de 2–3 ore se debavurează de pe lamele.

Lamelele se ambalează în penale-dozatoare plastice cîte 30 bucăți ori în ambalaje tip blister din membrane de polivinil clorid și cositor cîte 10 bucăți. Ambalajele se aranjează în cutii de carton cîte 20–100 de bucăți și se sterilizează cu raze gama ori etilen oxid.

Lamelele sînt sterile timp de un an.

În prezent industria farmaceutică livrează lamele oftalmice cu dicaină și sulfapiridazină, pilocarpină și sulfapiridazină, natriu florenal și neomicină.

Capitolul 30

FORME MEDICAMENTOASE INJECTABILE

30.1. CARACTERISTICA FORMELOR MEDICAMENTOASE INJECTABILE. CERINȚELE FAȚĂ DE ELE

Dintre formele medicamentoase pentru aplicație parenterală fac parte soluțiile apoase și neapoase sterile, suspensiile, emulsiile și substanțele solide uscate (pulberi, mase poroase, comprimate), care sînt dizolvate în solvenții corespunzător nemijlocit înainte de administrare.

Medicamentele pentru aplicație parenterală sînt preparate medicamentoase lipsite de impurități mecanice și microbiene, destinate a fi administrate printr-un procedeu care lezează țesuturile.

O altă definiție este următoarea: medicamentele parenterale sau injectabile sînt preparate sterile fluide (sau care pot ajunge astfel prin adăugarea unui lichid potrivit), condiționate în recipiente care le garantează conservarea și sterilitatea, destinate să fie introduse în organism prin perforarea temporară a țesuturilor externe.