

13. PREPARATE INJECTABILE

13.1. Definitie. Conditii de calitate

F.R. X. inscrie o monografie de generalităţi: 'Parenteralia' (Preparate parenterale), în cadrul careia sunt incluse: preparatele injectabile, preparatele perfuzabile, preparate (soluţii sterile) care se diluează în scopul administrării prin injectare sau perfuzare, pulberi pentru injectare sau perfuzare şi implante.

Preparatele injectabile sunt soluţii, emulsii sau suspensii sterile. Se prepara prin dizolvarea, emulsionarea sau suspendarea substanţelor active şi eventual a excipientilor în apa pentru preparate injectabile, într-un lichid steril neapos adecvat sau într-un amestec al acestor 2 vehicule.

Concentratele pentru soluţii injectabile sau perfuzabile sunt soluţii sterile destinate injectării sau perfuzării după o prealabilă diluare. Sunt diluate la volumul prevăzut cu un lichid adecvat, înainte de administrare. După diluare, acestea trebuie să corespundă prevederilor pentru preparatele injectabile sau perfuzabile.

Pulberile pentru soluţii injectabile sau perfuzabile sunt substanţe solide, sterile, conditionate în recipiente individuale; prin dizolvare, respective suspendare într-un volum prevăzut de lichid steril, formează soluţii limpezi şi practice lipsite de particule în suspensie sau suspensii omogene. Produsele conditionate, care conţin substanţe liofilizate destinate uzului parenteral, sunt incluse în această categorie.

Materia primă (substanţe medicamentoase, vehicule, substanţe auxiliare, materiale de conditionare) precum şi tehnica de lucru aleasă trebuie să confere medicamentelor parenterale următoarele condiţii de calitate: puritate microbiologică (sterilitate), biologică (apirogenitate), mecanică (limpiditate), stabilitate fizico-chimică a substanţei medicamentoase, stabilitate fizică a formei farmaceutice (emulsii, suspensii injectabile), inocuitate (toleranta locală/generală) şi eficacitate. FR X menţionează că "la preparare toate operaţiunile se efectuează într-un ciclu continuu".

13.1.1. Sterilitate

13.1.1.1. Spaţiu şi personal

Prepararea medicamentelor parenterale se efectuează în din materii prime şi prin metode de preparare care le asigură sterilitatea şi care evită contaminarea microbiană şi creşterea microorganismelor, în spaţii special amenajate, în fabrice sau laboratoare de producţie.

În spaţiul de preparare sunt delimitate următoarele compartimente: compartiment de recepţie şi depozitare a materiilor prime, recipientelor de conditionare, ambalajelor; compartiment de intrare şi de echipare a personalului; compartiment de curăţire şi spalare al fiolelor, flacoanelor, ustensilelor; compartiment de uscare şi pastrare în condiţii aseptice; compartiment de preparare şi pastrare a apei distilate; compartimentul de preparare; compartimentul de sterilizare; compartimentul de control organoleptic; compartimentul de finisare (signare, aplicare de etichete); compartiment de carantina (depozitare) şi expeditie; compartimente sterile de preparare aseptica. În funcţie de destinaţia lor, aceste compartimente se caracterizează prin diferite grade de "curăţenie". În tabelul următor sunt prezentate clasele pentru spaţii curate destinate preparării produselor sterile, conform Regulilor de Buna Fabricaţie Europene, care se regăsesc şi în Regulile de Buna Practică de Fabricaţie elaborate în România:

Tabelul nr.11 : Clase de calitate ale incaperilor la prepararea medicamentelor parenterale

Clasa	Eficacitate filtru (%)	Flux de aer laminar	Numar maxim de particule admis/m ³ , de marime egala sau superioara		Numarul maxim de microorga-nisme
			0,5 µm	5 µm	
A	99,997	Flux vertical 0,3 m/s Flux orizontal 0,45 m/s	3500		< 1
B	99,995	5 - 20	3500	0	5
C	99,95	5 - 20	350 000	2 000	100
D	95,0	5 - 20	3 500 000	20 000	500

In reglementarile nationale, numarul de microorganisme admis este de 10 pentru clasa B și 200 pentru clasa D, notate ca unitati formatoare de colonii.

Produsele care pot fi sterilizate in recipientele finale vor fi preparate in spatii de cel puțin clasa D. Acolo unde exista risc de contaminare microbiana prin durata mare de prelucrare inainte de sterilizare, sau este necesara prelucrarea in vase deschise, sau produsul este un bun mediu pentru dezvoltarea microorganismelor, prepararea trebuie sa se faca intr-un mediu de cel puțin clasa C.

In cazul medicamentelor parenterale care se prepara pe cale aseptica, manipularea și umplerea recipientelor trebuie sa se execute intr-un post de lucru de clasa A, dintr-un local de clasa B. Prepararea solutiilor care sunt filtrate steril in timpul procesului de fabricatie trebuie sa se efectueze intr-un mediu de clasa C; daca nu sint filtrate prepararea se va efectua intr-o zona de clasa A situata intr-un mediu de clasa B. Manipularea și umplerea produselor preparate aseptice trebuie sa se efectueze intr-o zona de clasa A situata intr-un mediu de clasa B.

Patrunderea aerului se realizeaza cu ajutorul unor dispozitive de filtrare care asigura o curgere laminara (boxe cu flux laminar). Sterilizarea aerului in cazul in care acest lucru se impune se poate face cu formaldehida 1 g/m³, la o valoare a umiditatii relative a aerului de 60%.

filtru HEPA - indep. aerului de microorganismelor

13.1.1.2. Substante active, solventi

Substantele active trebuie sa indeplineasca conditiile de puritate prevazute de farmacopee și normele in vigoare.

Solventii care se utilizeaza sunt : apa, uleiul de floarea soarelui și alti solventi neaposi miscibili sau nu cu apa. Apa folosita trebuie sa corespunda monografiei "Apa vrac pentru preparate injectabile" (FR X, Supl. 2006). Uleiul de floarea soarelui care se utilizeaza este uleiul de floarea soarelui neutralizat și sterilizat (FR X, pag. 465).

Apă pentru preparate injectabile (Aqua ad iniectionabilia)

Definitie: apa pentru preparate injectabile este apa utilizată la prepararea medicamentelor cu administrare parentală, care utilizează apa ca solvent (apă vrac pentru preparate injectabile), la dizolvarea sau diluarea substanțelor sau preparatelor pentru administrare parentală (apă sterilizată pentru preparate injectabile).

Apă vrac pentru preparate injectabile - se obține prin distilare, utilizând apa destinată consumului uman (conform reglementărilor stabilite de autoritatea competentă) sau apa purificată. Distilarea se efectuează într-un aparat ale cărui suprafețe, care vin în contact cu apa, sunt constituite din sticlă neutră, cuarț sau un metal adecvat. Apa pentru preparate

injectabile se conservă vrac și se distribuie în condiții care să împiedice creșterea microorganismelor și să evite orice altă contaminare. Trebuie să corespundă prevederilor din farmacopee.

Aspect: lichid limpede și incolor.

Endotoxine bacteriene : mai puțin de 0,25 UI/ml

Apă sterilizată pentru preparate injectabile

Definiție: apa sterilizată pentru preparate injectabile este apa vrac pentru preparate injectabile divizată în recipiente adecvate, închise și sterilizate apoi la cald, în condiții care să asigure calitatea corespunzătoare a apei la determinarea endotoxinelor bacteriene. Apa sterilizată pentru preparate injectabile trebuie să fie lipsită de orice aditiv. Fiecare recipient trebuie să conțină o cantitate suficientă de apă pentru a permite prelevarea volumului nominal. Trebuie să corespundă prevederilor din farmacopee.

Aspect: lichid limpede și incolor.

Sterilitate. Apa sterilizată pentru preparate injectabile trebuie să corespundă determinării sterilității.

Endotoxine bacteriene: mai puțin de 0,25 UI/ml.

13.1.1.3. Recipiente

Recipientele și dopurile folosite trebuie să corespundă condițiilor prevăzute de normele de calitate în vigoare (FR X și Suplimente, capitolele *Materiale utilizate la fabricarea recipientelor de uz farmaceutic* și *Recipiente de uz farmaceutic*). La conditionarea preparatelor parenterale se utilizează recipiente din sticlă sau din plastic, fabricate, pe cât posibil, din materiale suficient de transparente, care să permită verificarea vizuală a conținutului, cu excepția implanturilor și a altor cazuri justificate și autorizate.

Sistemele de închidere asigură etanșitatea, împiedică patrunderea microorganismelor și a altor contaminanți și permit prelevarea unei părți sau a întregului conținut, de obicei fără îndepărtarea acestora. Materialele plastice sau elastomerii utilizați în vederea obținerii sistemelor de închidere, prezintă o rezistență și o elasticitate care permit introducerea acului. Acesta trebuie să antreneze o cantitate cât mai mică de particule provenind din sistemul de închidere. Sistemele de închidere pentru recipientele multidoză sunt suficient de elastice pentru a asigura reetanșizarea recipientului, după ce acul este extras.

Recipientele pentru suspensiile și pulberile pentru preparate injectabile trebuie să aibă capacitatea adecvată pentru a permite dizolvarea sau omogenizarea suspensiei prin agitare (FR X).

Pregătirea recipientelor se realizează în general cu ajutorul unor mașini automate care realizează spălarea, uscarea și deprogenarea acestora. Operațiile care sunt descrise în cele ce urmează sunt executate în regim automat, durata unui ciclu de spălare variind între 30 minute – 2 ore.

Flacoanele noi din sticlă se spală cu soluții de detergent pentru îndepărtarea impurităților mecanice, apoi cu apă distilată. Se umplu cu apă distilată și se mențin la autoclav 30-60 minute la 120°C ("soc termic umed"), după care se spală cu apă distilată aprotogenă, filtrată. Se mențin la etuvă o oră la 200-250°C, sau 2 ore la 180°C, pentru uscare și deprogenare.

Suprafața sticlei este bogată în ioni ai metalelor alcaline care în contact cu apă și la temperatura ridicată se desprind, formând cu apă hidroxizii alcalini respectivi. pH-ul alcalin creat conduce la instabilitatea substanțelor medicamentoase care au un pH acid sau neutru de stabilitate. Cedarea alcalinității se produce numai la primul contact cu apă, întrucât acidul silicic care rezultă de asemenea din reacție obține suprafața sticlei cu un strat protector.

Indepartarea alcalinitatii superficiale se poate realiza și printr-un soc termochimic (umplere cu acid clorhidric 1%).

Flacoanele vechi din sticla, returnate din sectiile de spital, se golesc, se introduc in bai cu solutii dezinfectante (fenosept 1 : 10 000), unde se mentin 24 de ore. Apoi se spala cu solutii de detergenti 2%, cu apa distilata, cu apa distilata apirogena, filtrata. Se mentin la etuva o ora la 200-250°C.

Flacoanele astfel pregatite se folosesc imediat sau se inchid cu dop sau cu celofan sterilizat in solutie de fenosept 1 : 20 000 și se pastreaza intr-un dulap special pana in momentul intrebuintarii.

Dopurile de cauciuc noi se spala cu apa, se fierb 30 de minute in solutie de carbonat de sodiu 2%. Se spala de mai multe ori cu apa distilata și se fierb 30 de minute intr-o solutie de HCl 0,01N ; se spala cu apa distilata. Se introduc intr-un vas cu apa distilata și se sterilizeaza 60 de minute la 120°C. Dupa sterilizare și spalare repetata cu apa distilata, dopurile se pastreaza in solutie de fenosept 1 : 10 000 pana la intrebuintare. La intrebuintare se spala cu apa distilata apirogena.

Fixarea dopurilor pe flacoane se face cu **garnituri metalice**. Acestea se spala cu solutie de carbonat de sodiu 2%, se spala apoi cu apa fierbinte și se usuca. Cele recuperate se mentin la inceput 24 de ore in solutii dezinfectante-cloramina sau fenosept 1 : 10 000, dupa care se spala ca și cele noi.

Fiolele se spala de mai multe ori cu apa distilata filtrata fierbinte (manual sau mecanic), și se usuca și sterilizeaza in acelasi timp la etuva (cuptor) la 140-160°C timp de 2 ore.

Capacitatea efectiva a fiolelor trebuie sa fie mai mare decat cea nominala, deoarece in fiole trebuie sa se introduca o cantitate mai mare de lichid pentru a compensa pierderile la prelevare; de asemenea, deasupra lichidului trebuie sa existe un spatiu gol pentru volumul dilatat al lichidului in timpul sterilizarii.

13.1.1.4. Sterilizarea

Sterilizarea este **operatia prin care microorganismele vii sub forma vegetativa și sporulata sunt distruse sau indepartate** (FR X, pag. 1071). Farmacopeea prevede mai multe metode de sterilizare care se pot aplica medicamentelor injectabile: sterilizarea cu vapori de apa sub presiune, sterilizarea prin caldura uscata, sterilizarea prin filtrare, sterilizarea cu oxid de etilen.

Prepararea pe cale aseptica se foloseste in cazul produselor care nu pot fi sterilizate in recipientul final; toate operatiunile se efectueaza in **conditii aseptice**. Sterilizarea prin filtrare și prepararea pe cale aseptica se pot asocia cu folosirea unor conservanti antimicrobieni. **Suspensiile parenterale** se prepara pe cale aseptica, intrucat caldura afecteaza stabilitatea sistemului dispers.

Farmacopeea recomanda utilizarea **sterilizarii cu vapori de apa sub presiune/și prin caldura uscata** ca fiind cele mai sigure metode, și care trebuie folosite ori de cate ori natura produsului o permite.

13.1.1.5. Adaugarea de conservanti

Preparatele apoase obtinute in conditii aseptice și care nu pot fi supuse unei sterilizari finale pot contine **ub conservant antimicrobian corespunzator, intr-o concentratie adecvata**. Preparatele apoase multidoza contin un conservant antimicrobian adecvat, cu exceptia cazului in care preparatul insusi are proprietati antimicrobiene corespunzatoare; de asemenea, trebuie luate masuri speciale care sa asigure conservabilitatea sa intre prelevarile successive. Dintre conservanti se utilizeaza : **cloretona 0,5%, acidul benzoic 0,10-0,20 %, nipagin-nipasol 0,05-0,10%, derivatii organomercuriali (borat fenilmercuric) 0,01% sau 0,005%**.

In anumite situatii, adausul conservantilor antimicrobieni **nu este permis** : volumul de injectat in doza unitara este mai mare de 15 ml, daca nu se justifica altfel, indiferent de calea

de administrare, precum și în cazul soluțiilor care se administrează pe cale intracisternală, intracardiacă, epidurală, intratecală sau pe alte cai cu acces la lichidul cefalorahidian, sau pe calea intra- sau retro-oculară, indiferent de volum.

Aceste preparate sunt condiționate în recipiente unidoză.

13.1.2. Apirogenitate

Apirogenitatea este o condiție de calitate esențială a preparatelor parenterale; ea se asigură prin utilizarea unor materii prime (substanțe medicamentoase, adjuvanți, vehicule, materiale de condiționare) lipsite de pirogene și prin utilizarea unui procedeu de fabricație care să asigure evitarea contaminării cu pirogene. Conform FR X, la preparare se iau precauțiile necesare pentru asigurarea stabilității microbiologice și biologice. După obținerea produsului finit, îndepărtarea pirogenelor nu se mai poate realiza.

Farmacopeea prevede un control al impurităților pirogene care se bazează pe urmărirea temperaturii rectale a iepurilor după administrarea intravenoasă a soluției de administrat. De asemenea, în cazul unor substanțe medicamentoase precum glucoza, fructoza, sorbitolul, etc., se verifică absența impurităților pirogene.

Determinarea endotoxinelor bacteriene se realizează cu ajutorul testului Limulus, L.A.L. (Limulus Amoebocyte Lysate). Incubarea la temperatură la 37° C a soluției de analizat împreună cu reactivul LAL, va conduce într-o oră la formarea unui gel aderent de fundul epubetei, dacă în soluția medicamentoasă există endotoxine microbiene (pirogene).

13.1.3. Limpiditate

În cazul medicamentelor injectabile soluții, după dizolvarea substanței medicamentoase în vehicul și completare la volum, este obligatorie filtrarea, în vederea îndepărtării impurităților mecanice. FR X prevede că trebuie să se obțină soluții limpezi, practic lipsite de particule în suspensie. Filtrarea se realizează prin membrane filtrante tip Millipore, Sartorius, etc., cu dimensiuni ale porilor de 0,22 μm.

13.1.4. Stabilitate

Stabilitatea chimică a substanțelor medicamentoase se asigură prin diferite metode, în funcție de reacțiile de degradare pe care le pot suferi substanțele medicamentoase.

În cazul reacțiilor de hidroliză se acționează prin crearea unui pH de stabilitate sau prin utilizarea cosolvenților care limitează hidroliza (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, alcool, în concentrație de 1-50%).

FR X prevede că "în toate cazurile pH-ul preparatelor injectabile trebuie să asigure stabilitatea acestora". Dintre sistemele tampon, se utilizează cel mai frecvent sistemele tampon de fosfați, citrați, acetati.

În cazul reacțiilor de oxidare, se utilizează agenți antioxidanți (acid ascorbic 0.01-0.1%, bisulfid de sodiu 0.1-1.0%, metabisulfid de sodiu 0.1-1.0%) prin barbotarea de gaz inert, prin utilizarea de agenți chelatanți (EDTA disodic 0.01 – 0.05%), etc.

Stabilitatea fizică a preparatelor injectabile sub formă de emulsii și suspensii se asigură cu ajutorul unor substanțe auxiliare adecvate (agenți de suspendare și de emulsionare). Ca excipienți de creștere a vascozității se utilizează polivinil piroolidona, metilceluloza, carboximetilceluloza sodică; agenții emulgatori sunt de origine naturală: lecitina din soia sau galbenus de ou, sau sintetică (Pluronic F68).

13.1.5. Toleranță

pH. Una dintre condițiile de care depinde buna toleranță a soluțiilor injectabile este pH-ul. O soluție injectabilă este cu atât mai bine tolerată cu cât pH-ul ei este mai apropiat de pH-ul serului sanguin (pH izohidric : 7,35-7,45). În toate situațiile însă se urmărește realizarea cu prioritate a pH-ului de stabilitate fizico-chimică a substanței medicamentoase.

Izotonizare. Izotonizarea solutiilor injectabile se face in scopul de a fi bine tolerate, usor absorbite și nedureroase. Izotonizarea este obligatorie in cazul solutiilor injectabile care se administreaza in **volum de 5 ml sau mai mari. Solutiile coloidale nu se izotonizeaza.**

Solutiile injectabile trebuie sa aiba **aceeasi presiune osmotica (tonicitate) cu a serului sanguin.** Substantele active care intra in compozitia medicamentelor injectabile pot influenta tonicitatea prin **concentratia lor hipotonica, hipertonica** și in unele cazuri, prin **modificarea permeabilitatii membranei.** Presiunea osmotica este presiunea exercitata de moleculele (ionii) unei substante dizolvate asupra unei membrane semipermeabile prin care nu pot difuza liber. Presiunea osmotica determina **migrarea solventului prin membrana spre solutia mai concentrata, pana la egalarea presiunii osmotice (izoosmoza).** Izoosmoza se determina prin **metode fizice** bazate pe una din proprietatile coligative (punct de congelare, punct de fierbere, presiune osmotica, presiune de vapori) ; ea este **egala cu izotonia** in cazul substantelor care **nu modifica starea de permeabilitate a membranei.**

Ureea, glucoza, etanolul, antipirina, etc, traverseaza membrana și **creaza presiune osmotica (izotonie)** in concentratii mai mari decat concentratia calculata izoosmotica. Alte substante, precum **procaina** la concentratii mai mari de 10-20%, **propilenglicolul, etanolul,** etc., provoaca permeabilizarea selectiva a membranei fata de unii electroliti, cum este clorura de sodiu, ceea ce are ca urmare o micșorare a presiunii osmotice și o modificare a cineticii schimburilor celulare. Alte substante (**saruri de zinc**) **precipita proteina membranei și conferea eritrocitelor o mare rezistenta la hemoliza.**

Glucoza are o actiune specifica de protejare impotriva hemolizei hematiilor ; asocierea sa intr-un mare numar de solutii injectabile sau perfuzabile explica absenta accidentelor.

Pentru izotonizarea solutiilor injectabile se folosesc in general **clorura de sodiu și glucoza.**

Izotonizarea **suspensiilor injectabile** se realizeaza cu **clorura de sodiu** ; cea a **emulsiilor injectabile** cu **glucoza, sorbitol, xilitol,** etc.

Relatii de calcul utilizate pentru determinarea cantitatii de agent izotonizant

1) FR X aplica o formula de izotonizare bazata pe **factorul de izotonie al serului sanguin.**

$$m = \frac{0,2308 - (c_i + c_1 i_1 + c_2 i_2 \dots)}{i'} M_r$$

in care :

m = masa de substanta folosita pentru izotonizarea a 1000 ml solutie (g) ;

$c, c_1, c_2,$ = raportul dintre concentratia ‰ și masa moleculara a substantei medicamentoase (concentratia moleculara) ;

M_r = masa moleculara relativa a substantei izotonizante ;

i, i_1, i_2 = coeficientii de disociere ai substantelor din solutia de izotonizat :

- 1 - pentru substante care nu disociaza
- 1,5 - pentru substante care disociaza in 2 ioni
- 2 - pentru substante care disociaza in 3 ioni
- 2,5 - pentru substante care disociaza in 4 ioni.

i' = coeficientul de disociere al substantei izotonizante

2) Cu ajutorul **echivalentilor de clorura de sodiu**

Prin dizolvarea unei **substante in apa,** solutia prezinta o anumita tonicitate care corespunde unei **cantitati de clorura de sodiu considerata ca echivalenta.** Cantitatile de

clorura de sodiu care dau același număr de mililitri de soluție izosmotică ca și substanțele active, constituie echivalentii de clorura de sodiu (Anexa VI, Tabelul nr. 1).

3) Cu ajutorul **cifrelor Sprowl**

Valoarea Sprowl reprezintă volumul de soluție izotonică care se obține dintr-un gram de substanță activă. Cu ajutorul datelor furnizate în tabele, se calculează volumul de soluție izotonică care se obține din cantitățile prescrise și se completează la masă cu o soluție izotonică (Anexa VI, Tabelul nr. 2).

4) Formula bazată pe valoarea **punctului crioscopic** al unei soluții (Anexa VI, Tabelul nr. 3):

$$X = (0,52 - a) \cdot c / b$$

X = cantitatea (g) de substanță izotonizantă necesară pentru 100 ml soluție hipotonică

a = punctul crioscopic al soluției de analizat

b = punctul crioscopic al substanței izotonizante

c = concentrația (%) de substanță izotonizantă cu punctul crioscopic b

EXEMPLU :

Să se prepare 100 ml soluție izotonică care conține 1% clorhidrat de procaină, folosind ca izotonizant clorura de sodiu.

Masa moleculară a clorhidratului de procaină = 272,8

Masa moleculară a clorurii de sodiu = 58,44

1. Cu ajutorul formulei înscrise în farmacopee :

$$m = (0,2308 - 10/272,8 \times 1,5) / 1,5 \times 58,44$$

m = 6,849 g clorura de sodiu pentru 1000 ml soluție clorhidrat de procaină 1%

$$m = 0,6849 \text{ g NaCl pentru } 100 \text{ ml soluție}$$

Formula înscrise în farmacopee servește și la calculul concentrației izotonice :

$$m = 0,2308 / i \times M$$

unde i = coeficientul de disociere al substanței

M = masa moleculară

În cazul nostru :

$$m = 0,2308 / 1,5 \times 272,8 = 41,97$$

Deci soluția de clorhidrat de procaină este izotonică la concentrația de 4,19%.

2. Prin intermediul echivalentilor de clorura de sodiu

Din tabel se observă că echivalentul de clorura de sodiu pentru o soluție 1% de clorhidrat de procaină este 0,21. Pentru izotonizare, soluției cu concentrația de 1% trebuie să i se adauge 0,69 % clorura de sodiu (0,90% - 0,21%).

Dacă s-ar solicita izotonizarea unei soluții 3%, echivalentul de clorura de sodiu din tabel (0,19) se înmulțește cu 3 : $0,19 \times 3 = 0,57$. Deci echivalentul în clorura de sodiu pentru 3 g de clorhidrat de procaină în 100 ml de soluție este de 0,57.

3. Cu ajutorul cifrelor Sprowl

Cifra Sprowl pentru clorhidratul de procaină este 23. Cu alte cuvinte, dintr-un gram de clorhidrat de procaină se obțin 23 ml soluție izotonică ; până la 100 ml soluția se completează cu o soluție izotonică de clorura de sodiu 0,9% (77 ml, care conțin 0,693 g clorura de sodiu).

4. Cu ajutorul valorii punctului crioscopic

Punctul crioscopic al soluției de procaină 1% este de 0,12.

$$X = (0,52 - 0,12) \times 0,90 / 0,52$$

$$X = 0,6923 \text{ g clorura de sodiu}$$