

14. SOLUTII PERFUZABILE

14.1. Definitie. Tipuri de perfuzii. Preparare

Preparatele perfuzabile sunt solutii apoase sterile sau emulsii sterile, in care apa este faza externa, fiind izotonizate și destinate administrării in volum mare.

Se administreaza intravenos, in volume de 100 ml sau mai mari, cu ajutorul unui dispozitiv de perfuzare.

Dupa scopul urmarit, perfuziile se impart in :

- perfuzii pentru restabilirea echilibrului hidro-electrolitic (solutia Ringer, NaCl, KCl, etc)
- perfuzii pentru restabilirea echilibrului acido-bazic (solutie de bicarbonat de sodiu, Ringer lactat, clorura de amoniu, THAM, etc.)
- perfuzii cu substante energetice (hidrati de carbon, lipide, etc)
- perfuzii pentru alimentare parenterala (aminoacizi)
- perfuzii cu inlocuitori de plasma (dextrani, etc.)
- perfuzii medicamentoase.

Preparare. Se prepara prin dizolvarea sau emulsionarea in apa pentru preparate injectabile a substantelor medicamentoase; solutiile hipotonice se izotonizeaza și se aduc la pH neutru, daca monografia respectiva nu prevede altfel. Nu se admite adausul solutiilor tampon sau al conservantilor antimicrobieni.

Continutul in substante active se exprima in unitati de masa pentru 1000 ml solutie, in mmoli/1000 ml sau in mEq/1000 ml.

In cazul sarurilor, masa unui echivalent gram se calculeaza cu ajutorul relatiei :

$$1 \text{ mEq} = \frac{GM}{(\text{valenta cationului} \times \text{nr. cationi})}$$

De exemplu, in cazul clorurii de sodiu $1 \text{ mEq} = 58.44 \text{ mg}$; in cazul clorurii de calciu (cristalizata cu 6 molecule de apa), $1 \text{ mEq} = \frac{GM}{2} = 109.55 \text{ mg}$. O solutie izotonica de clorura de sodiu (0.9%) contine $\frac{0.9}{58.44} = 154 \times 10^{-3} \text{ Eq}$ clorura de sodiu.

Continutul in substante energetice se poate exprima in calorii.

Un alt mod de exprimare, pe care farmacopeea nu il inscrie, este exprimarea in miliosmoli (mosm). 1 mosm este presiunea osmotica exercitata de 1 mol substanta care nu disociaza in ioni. Cand aceasta disociaza, se aplica relatia :

$$1 \text{ mol} = X \text{ mosm}, \quad \text{unde } X = \text{nr. de ioni in care disociaza substanta.}$$

De exemplu, un mol de clorura de calciu reprezinta echivalentul a 3 mosm, in timp ce un mol de glucoza, a 1 mosm.

Serul sanguin contine aproximativ 300 mEq anioni și cationi (150 mEq cationi, 150 mEq anioni), respectiv cca 300 mosm la litru.

Solutiile perfuzabile se filtreaza pana la obtinerea de solutii perfect limpezi, se conditioneaza in recipiente de sticla gradate sau de material plastic cu capacitatea de de 100, 250, 500 și 1000 ml, și se sterilizeaza. Recipientele și dopurile folosite trebuie sa corespunda normelor in vigoare.

14.2. Proprietati. Control

Descriere (FR X). Aspect. Solutiile perfuzabile trebuie sa fie limpezi, practic lipsite de particule in suspensie.

Determinarea se efectueaza pe zece recipiente. Se procedeaza conform prevederilor de la Iniectionabilia.

Emulsiile perfuzabile, dupa agitare, trebuie sa aiba un aspect omogen și nu trebuie sa prezinte nici un semn de separare a fazelor. Diametrul particulelor fazei dispersate,

determinat la microscop, trebuie sa fie de cel mult 5 μm . In literatura se recomanda ca dimensiunea picaturilor de faza dispersata sa fie mai mica de 1 μm .

Culoarea. Solutiile perfuzabile trebuie sa fie incolore. O eventuala coloratie nu trebuiesc depaseasca coloratia etalonului de culoare prevazut la monografia respectiva.

pH. Se determina potentiometric.

Uniformitatea volumului : Volumul preparatelor injectabile continut in recipient trebuie sa fie suficient pentru a permite prelevarea și administrarea dozei nominale, utilizând o tehnica normala. Volumul de lichid perfuzabil din recipiente trebuie sa fie cel puțin egal cu cel declarat pe eticheta. Volumul de lichid se verifica conform prevederilor din Anexa VII - 3.

Endotoxine bacteriene - pirogene : cf. FR X.

Sterilitate : cf. FR X.

Dozare : Se efectueaza conform prevederilor din monografia respectiva. Continutul in substanta activa trebuie sa prezinte o abatere de $\pm 5\%$ fata de valoarea declarata, daca nu se prevede altfel.

Conservare. In recipiente sterile, inchise etans, securizate.

Observatie. La preparare toate operatiunile se efectueaza intr-un ciclu continuu.

14.3. Solutii perfuzabile oficinale

In FR X sunt inscise un numar de 16 monografii de solutii perfuzabile. Cateva exemple sunt prezentate in cele ce urmeaza :

Infundibile natrii chloridi

Solutia perfuzabila de clorura de sodiu este o solutie sterila și apirogena de clorura de sodiu (9g/l) in apa pentru preparate injectabile.

Descriere. Solutie limpede, incolora, fara miros, cu gust slab sarat.

Identificare : cf. FR X

pH = 5,5-7,0

Endotoxine bacteriene- pirogene : cf. FR X

Dozare : cf. FR X

Observatie. Cand se specifica folosirea clorurii de sodiu-solutie izotonica apirogena (R) ca solvent sau diluant pentru preparate injectabile sau perfuzabile din farmacopee se foloseste solutia perfuzabila de clorura de sodiu (9g/l).

Intrebuintari. Aport de sare și apa in stari de deshidratare și deficit de sare (varsaturi frecvente, diaree, arsuri intinse, boala Addison, etc.) ; se foloseste și ca vehicul.

Contraindicatii. Insuficienta cardiaca, HTA, insuficienta renala, insuficienta hepatica grava, edem pulmonar, hipercorticism, etc.

Infundibile natrii chloridi composita

- Sol Ringer.

Solutia perfuzabila de clorura de sodiu compusa este o solutie sterila și apirogena, care contine clorura de sodiu (8,6 g/l), clorura de calciu (0,5 g/l) și clorura de potasiu (0,3 g/l) dizolvate in apa pentru preparate injectabile.

1000 ml solutie perfuzabila contin 147 mmoli Na^+ , 4 mmoli K^+ , 2,28 mmoli Ca^{2+} și 156 mmoli Cl^- .

Descriere. Solutie limpede, incolora, fara miros, cu gust sarat.

Identificare : cf. FR X

pH = 5,0-6,5

Endotoxine bacteriene- pirogene: cf. FR X

Dozare : cf. FR X

Comentariu. Soluția este cunoscută și sub numele de perfuzie Ringer. La preparare (in volume mici), clorura de calciu se măsoară în picături dintr-o soluție 50% proaspăt preparată.

Intrebuintari. În hemoragii, pentru ridicarea presiunii arteriale, rehidratarea organismului. Faptul că clorura de sodiu prezintă avantajul că este apropiată izoionică cu serul sanguin, conținând aceiași ioni din sânge, în aceleași proporții.

Infundibile natrii chloridi composita cum natrio lactato

Preparare

Natrii chloridum	6 g
Calcii chloridum	0,5 g
Kalii chloridum	0,3 g
Acidum lacticum (100%)	4,02 g
Natrii hydroxydatum	1,79 g
Aqua destillata ad iniectionem q.s. ad 1000 ml	

Acidul lactic se diluează cu 100 ml apă pentru preparate injectabile, se adaugă hidroxidul de sodiu dizolvat în 200 ml apă pentru preparate injectabile și se ține la autoclav la 115°C timp de 20 min. După răcire se adaugă cu precauție hidroxid de sodiu (R) 50 g/l până când o picătură de roșu de fenol-soluție (I) cu o picătură de soluție perfuzabilă se colorează în roșu violaceu. Clorurile de sodiu, de calciu și de potasiu se dizolvă în 500 ml apă pentru preparate injectabile. Cele două soluții se reunesc și se completează cu apă pentru preparate injectabile la 1000 ml. Se filtrează, se repartizează în recipiente adecvate și se sterilizează.

1000 ml soluție perfuzabilă conține 147 mmoli Na⁺, 4 mmoli K⁺, 0,77 mmoli Ca²⁺ și 624 mmoli Cl⁻.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat.

Identificare : cf. FR X

pH = 5,0-7,0

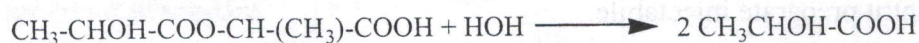
Endotoxine bacteriene- pirogene: cf. FR X

Dozare : cf. FR X

Comentariu. Soluția conține anioni și cationi în concentrații apropiate de concentrația serului, este izoosmotică și apropiată izohidrică.

Datorită higroscopicității lactatului de sodiu, conservarea sa este dificilă, de aceea se recurge la prepararea sa ex tempore, sub formă de soluție. Soluția de lactat de sodiu se obține prin neutralizarea acidului lactic cu hidroxid de sodiu. Acidul lactic folosit trebuie să fie de concentrație 100%.

Acidul lactic este un amestec de acid lactic și acid lactil lactic. Acidul lactil lactic prin hidroliză la cald și în mediu alcalin, trece în două molecule de acid lactic, și apoi în lactat de sodiu.



Tehnica de preparare prevăzută de FR X urmărește în prima fază neutralizarea acidului lactic liber și hidroliza acidului lactil lactic; după răcirea soluției, se verifică dacă hidroxidul de sodiu introdus a fost suficient pentru neutralizarea acidului lactic total.

Intrebuintari. Restabilirea echilibrului acido-bazic prin combaterea acidozei. Acțiunea sa se explică prin metabolizarea hepatică a ionului lactat la bicarbonat.

Infundibile natrii hydrogencarbonatis

Preparare

Natrii hydrogencarbonas 13 g

Aqua destillata ad iniectionabilia q.s. ad 1000 ml

Hydrogencarbonatul de sodiu se dizolva in 800 ml apa pentru preparate injectabile, se completeaza cu acelasi solvent la 1000 ml, se filtreaza și se repartizeaza in recipiente adecvate, lasand un spatiu liber de 30% din volumul recipientelor. Se trece prin solutie un curent de bioxid de carbon, se inchid recipientele imediat asigurand o etanseitate buna și se sterilizeaza.

1000 ml solutie perfuzabila contin 154 mmoli Na^+ și 154 mmoli HCO_3^- .

Descriere. Solutie limpede, incolora, fara miros, cu gust usor alcalin.

Identificare: cf. FR X

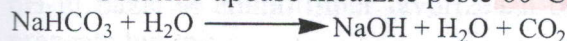
pH = 7,0-8,5

Endotoxine bacteriene- pirogene: cf. FR X

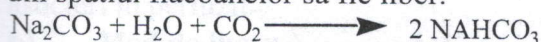
Dozare : cf. FR X

Comentariu. Bicarbonatul de sodiu conservat in conditii necorespunzatoare (umiditate) pierde CO_2 , și trece in carbonat neutru.

Solutiile apoase incalzite peste 60°C sufera o descompunere hidrolitica :



Sensul reactiei este deplasat spre dreapta la cresterea temperaturii ; prin agitare sau filtrare, pH-ul solutiei creste la 8,9 datorita pierderii de dioxid de carbon. In timpul sterilizarii, daca flaconul este inchis ermetic și nu se pierde dioxid de carbon, acesta reintra in reactie cu carbonatul de sodiu format la cald, regenerand la racire bicarbonatul de sodiu. Datorita presiunii pe care o exercita dioxidul de carbon format la cald, se recomanda ca 30% din spatiul flacoanelor sa fie liber.



Avand in vedere posibilitatea formarii de carbonat de calciu, insolubil, este imperios necesar ca materia prima (bicarbonatul de sodiu) sa fie lipsita de ioni de calciu (vezi monografia *Natrii hydrogencarbonas*)

Infundibile glucosi

Solutia perfuzabila de glucoza este o solutie sterila și apirogena de glucoza (50 g/l) in apa pentru preparate injectabile.

Descriere. Solutie limpede, incolora, fara miros, cu gust dulce.

Identificare : cf. FR X

pH = 3,5 -5,5

Endotoxine bacteriene- pirogene : cf. FR X

Dozare : cf. FR X

Comentariu. Instabilitatea chimica a solutiei perfuzabile de glucoza este aceeași ca la solutiile de concentratie mai mare de glucoza. FR X prevede acelasi pH ca la acestea, dar nu indica acidul cu care sa se realizeze. Intrucat solutiile cu concentratie mica de glucoza (respectiv, 5%) sunt mai stabile, prepararea solutiei perfuzabile se poate realiza fara ajustare de pH.

Solutia 5% este izoosmotica ; industria de medicamente prepara și solutii perfuzabile de concentratie 10 și 20%. Solutia hipertona injectata intravenos produce deshidratare tisulara.

Intrebuintari. Monozaharida fiziologica care reprezinta o sursa de energie usor disponibila ; creste volemia și combate deshidratarea. Se administreaza in scop nutritiv și pentru hidratarea organismului in afectiuni hepatice, intoxicatii, tratamentul cetozei (diaree, voma), dar și ca vehicul pentru medicamente in perioada post-operatorie.

Contraindicatii. Hiperglicemie ; solutiile concentrate sunt contraindicate in soc, dezechilibre acido-bazice de natura metabolica.

Raspundeti...

- Realizati o comparatie intre medicamentele injectabile și cele perfuzabile, evidentind asemanarile și deosebirile existente.
- Dati exemple de perfuzii oficinale : a) cu inlocuitori de plasma ; b) energetice ; c) medicamentoase
- Ce este caloria ?
- Exprimati continutul perfuziei Ringer in mEq și in mosm.
- Preparati 100 ml solutie izotonica de glucoza rezultata din calcul.
- Preparati o perfuzie izotonica care sa contina urmatorul numar de mEq : $2K^+$, $2,3 Ca^{2+}$, $74 Na^+$.