

**Roxana Colette SANDULOVICI**

**Iulian SÂRBU**

**Erand MATI**

**Mona Luciana GĂLĂȚANU**

**TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ.  
FORME FARMACEUTICE STERILE.  
BAZE TEORETICE**

EDITURA UNIVERSITĂȚII „TITU MAIORESCU” • EDITURA HAMANGIU  
BUCUREȘTI, 2024

nismelor, de obicei prin păstrarea acestora în condiții specifice, cum ar fi temperaturile scăzute sau depozitarea în medii răcoroase.

Metodele de sterilizare sunt deosebit de importante în industria medicală și farmaceutică pentru a asigura produsele sterile și sigure pentru utilizare. Aceste metode pot fi clasificate în următoarele categorii:

- ✓ *Metode fizice de sterilizare:*
  - *Sterilizarea prin căldură:* Această metodă utilizează căldura pentru a distruge microorganismele. Poate include sterilizarea cu vapori de apă sub presiune în autoclavă, sterilizarea prin căldură uscată în etuvă, sterilizarea cu radiații (cum ar fi razele gamma) și sterilizarea cu ultrasunete. Sterilizarea cu vapori de apă sub presiune și sterilizarea prin căldură uscată sunt cele mai comune metode de sterilizare utilizate în diverse aplicații medicale și farmaceutice. Aceste metode implică expunerea produselor și a materialelor la temperaturi ridicate pentru un anumit interval de timp pentru a asigura distrugerea microorganismelor.
  
- ✓ *Metode chimice de sterilizare:*
  - *Tratamentul cu substanțe chimice:* Această metodă implică utilizarea de agenți chimici pentru a distruge microorganismele. De exemplu, se pot utiliza substanțe chimice precum oxigenul atomic sau peroxidul de hidrogen în procese de sterilizare chimică. Aceste substanțe pot avea proprietăți antimicrobiene și sunt utilizate într-un mediu controlat pentru a asigura eliminarea completă a microorganismelor.
  - *Tratamentul cu gaze:* Unele gaze, cum ar fi gazul de etilenă oxid, pot fi utilizate pentru sterilizarea produselor sensibile la temperaturi ridicate sau umiditate. Sterilizarea cu gazul etilenă oxid este o metodă eficientă și non-termică, utilizată în special pentru materiale și echipamente sensibile la căldură sau umiditate.
  
- ✓ Metoda aseptică reprezintă un concept esențial în domeniul farmaceutic și în cadrul intervențiilor medicale pentru a pre-

veni contaminarea produselor și a asigura un mediu steril. Aceasta implică un set riguros de practici și proceduri menite să mențină un mediu de lucru și echipamentele în condiții sterile. Unele aspecte importante legate de metoda aseptică sunt:

- *Curățenia și dezinfectarea:* Suprafețele și echipamentele utilizate în procesele de producție sau în cadrul intervențiilor medicale trebuie să fie curățate și dezinfectate corespunzător. Aceasta include utilizarea de soluții dezinfectante adecvate și respectarea unor protocoale specifice de curățare.
- *Utilizarea de materiale sterile:* Este imperativ să se utilizeze materiale sterile în timpul manipulării produselor. Aceasta poate include utilizarea de recipiente sterile, instrumente sterile și pansamente sterile. Materialele sterile sunt obținute prin intermediul proceselor de sterilizare adecvate, cum ar fi sterilizarea cu vapori de apă sub presiune sau autoclavarea.
- *Mâini glovate și proceduri sterile:* Personalul implicat în manipularea produselor și intervențiile medicale trebuie să aibă mâinile glovate. Aceasta ajută la prevenirea transferului de microbi de pe mâini către produse sau pacienți. Procedurile sterile sunt esențiale în timpul intervențiilor chirurgicale sau altor proceduri invazive, furnizând un mediu steril pentru a preveni infecțiile.
- *Controlul mediului:* În cadrul proceselor de fabricație farmaceutică sau în sala de operații, este necesar un control strict al mediului pentru a asigura condiții sterile. De obicei, se utilizează camere curate sau săli de operații special prevăzute pentru a minimiza prezența particulelor de praf și contaminanților microbiologici în aer.
- *Sterilizare a instrumentelor și echipamentelor:* Sterilizarea adecvată a instrumentelor și echipamentelor este esențială pentru prevenirea contaminării. Aceasta poate implica sterilizarea cu vapori de apă sub presiune, autoclavarea, utilizarea de agenți chimici de sterilizare sau alte metode specifice.

✓ *Sterilizarea cu vapori de apă*

Sterilizarea cu vapori de apă sub presiune este o metodă eficientă utilizată în industria farmaceutică și medicală pentru eradicarea microorganismelor și obținerea produselor sterile. Această metodă se realizează în autoclave, care sunt echipamente speciale în care aerul este evacuat și înlocuit cu vapori de apă sub presiune. Sterilizarea cu vapori de apă sub presiune este preferată în special în cazul sterilizării preparatelor apoase, pansamentelor chirurgicale, instrumentelor medicale și altor produse similare.

Parametrii critici în sterilizarea cu vapori de apă sub presiune includ temperatura, presiunea și durata de expunere. În general, temperatura minimă recomandată pentru sterilizarea cu vapori de apă sub presiune este de 121°C, timp de minim 20 minute, sau 115°C, timp de minim 30 de minute. Cu toate acestea, condițiile specifice pot varia în funcție de produs și de cerințele de sterilizare.

Durata minimă a sterilizării este măsurată de la momentul în care se ating condițiile specifice necesare pentru sterilizare. Pe durata procesului de sterilizare cu vapori de apă sub presiune, temperatura și presiunea din interiorul autoclavei trebuie măsurate cu precizie pentru a asigura condiții optime de sterilizare.

Pentru a verifica eficacitatea sterilizării cu vapori de apă sub presiune, se utilizează indicatori biologici, cum ar fi sporiile de *Bacillus stearothermophilus*. Acești sporiile sunt introduși în autoclav împreună cu materialul de sterilizat și reprezintă un test pentru a confirma că procesul de sterilizare a fost eficient în distrugerea microorganismelor.

Deși sterilizarea cu vapori de apă sub presiune este una dintre cele mai comune și eficiente metode de sterilizare, există câteva aspecte importante de luat în considerare în contextul acestui proces:

- Anumite medicamente solubile în apă sau care sunt sensibile la temperaturi ridicate pot suferi degradare chimică în timpul sterilizării cu vapori de apă sub presiune. Este important să se țină cont de temperatura maximă la care aceste medicamente pot fi expuse fără a-și pierde eficacitatea sau integritatea chimică. De exemplu, soluțiile apoase ale unor medicamente nu pot fi încălzite peste 100°C fără risc de degradare chimică.

- Ambalajele utilizate pentru produsele care urmează să fie sterilizate cu vapori de apă sub presiune, cum ar fi sticlele, fiolele sau flacoanele, pot fi supuse unor efecte negative în timpul procesului de sterilizare. De exemplu, sticlele și flacoanele din sticlă pot suferi degradare a calității alcaline, ceea ce poate afecta compatibilitatea cu conținutul lor sau potențialul lor de contaminare.
  - Soluțiile injectabile uleioase, care conțin uleiuri ca vehicul pentru substanța activă, nu pot fi sterilizate prin căldură umedă utilizând sterilizarea cu vapori de apă sub presiune. Aceasta se datorează faptului că temperatura ridicată și umiditatea pot afecta stabilitatea și integritatea uleiului, ceea ce poate compromite calitatea și eficacitatea produsului injectabil.
  - Pulberile care sunt închise în fiole nu pot fi sterilizate prin autoclavare sau sterilizare cu vapori de apă sub presiune. Aceasta se datorează faptului că pătrunderea vaporilor în fiole și interacțiunea cu pulberea poate fi dificilă sau inefficientă. În astfel de cazuri, este necesară utilizarea altor metode de sterilizare, cum ar fi sterilizarea cu aer cald sau utilizarea de filtre sterile.
  - În ansamblu, în timpul sterilizării cu vapori de apă sub presiune, este important să se ia în considerare caracteristicile produselor și compușilor care urmează a fi sterilizați.
- ✓ *Sterilizarea prin căldură uscată*
- Sterilizarea prin căldură uscată este o metodă utilizată pentru eliminarea microorganismelor și a contaminării în diverse produse și materiale. Această metodă se realizează cu ajutorul unei etuve și este potrivită pentru materialele termorezistente sau pentru substanțele și produsele care pot fi afectate de expunerea la vapori de apă.
  - Procesul de sterilizare prin căldură uscată implică utilizarea temperaturilor ridicate pentru un anumit interval de timp, asigurând astfel distrugerea microorganismelor. Pentru a obține sterilizarea eficientă, sunt necesare

parametri adecvați, cum ar fi temperatura și durata de expunere.

- De exemplu, în etuva de sterilizare prin căldură uscată, se pot aplica următoarele condiții:
  - Sterilizarea se efectuează de obicei la o temperatură de 160°C timp de minim 3 ore, la 170°C cel puțin 1 oră și la 180°C timp de 30 de minute.
  - Este important ca produsele care urmează să fie sterilizate să fie introduse în recipiente închise, pentru a preveni o contaminare ulterioară. De asemenea, este esențial ca obiectele să fie uscate înainte de sterilizare, deoarece umezeala poate afecta eficacitatea procesului de sterilizare prin căldură uscată.
  - O recomandare utilă este de a preîncălzi etuva înainte de introducerea produselor sterilizate, atunci când acest lucru este posibil, pentru a minimiza variațiile de temperatură interne și a asigura o distribuție uniformă a căldurii.
  - În cazul sterilizării pulberilor, este indicat ca acestea să fie dispuse într-un strat subțire, în timp ce sterilizarea lichidelor se face în cantități mai mari.
  - Anumite substanțe precum uleiurile vegetale, uleiul de parafină, vaselina și lanolina necesită un proces de sterilizare la o temperatură specifică. De exemplu, acestea pot fi sterilizate la o temperatură de 170-180°C timp de cel puțin 2 ore sau la 140-150°C timp de 3 ore.

Un indicator biologic comun folosit în procesul de sterilizare prin căldură uscată este sporiile de *Bacillus subtilis*. Acești sporii sunt rezistenți la căldură și pot fi utilizați pentru a evalua eficacitatea procesului.

✓ *Sterilizarea prin filtrare*

Sterilizarea prin filtrare este o tehnică utilizată pentru a asigura sterilizarea soluțiilor termolabile, care nu pot fi supuse temperaturilor ridicate necesare în sterilizarea cu vapori de apă sub presiune sau steri-

lizarea prin căldură uscată. Procesul de filtrare implică utilizarea de filtre bacteriologice sterile sau membrane filtrante sterile pentru a îndepărta microorganismele prezente în soluții.

Pentru a realiza sterilizarea prin filtrare în condiții optime, toate operațiile trebuie să se desfășoare într-un mediu aseptice. Acest lucru înseamnă că ustensilele, recipientele și solvenții utilizați în proces trebuie să fie sterilizate în prealabil pentru a preveni contaminarea.

Filtrele utilizate în sterilizarea prin filtrare pot fi confecționate din derivați de celuloză, materiale plastice sau combinații adecvate ale acestora. De asemenea, se pot utiliza membrane filtrante sterile realizate din polimeri sintetici sau esteri celulozici. Este important ca diametrul porilor membranelor filtrante să fie de cel puțin 0,22  $\mu\text{m}$  pentru a asigura retenția eficientă a microorganismelor.

Un aspect esențial în sterilizarea prin filtrare este ca filtrele sau membranele utilizate să nu elibereze componente și să nu interacționeze fizic sau chimic cu produsul care urmează a fi sterilizat. Aceasta este o precauție importantă pentru a asigura integritatea și calitatea produsului final sterilizat.

În procesul de filtrare, este necesar să se verifice integritatea filtrelor înainte și după filtrare. Aceasta se poate face prin diverse metode, cum ar fi testele de trecere a soluției de control sau utilizarea indicatorilor colorați sau a indicatorilor biologici pentru a evalua eficiența filtrării.

Produsul filtrat, care este acum steril, trebuie introdus în recipientele care au fost sterilizate în prealabil. Acest lucru trebuie făcut în condiții aseptice pentru a evita contaminarea produsului. După introducerea, recipientele trebuie etanșate pentru a menține sterilizarea și a preveni reintroducerea microorganismelor.

✓ *Sterilizarea cu gaz*

Sterilizarea cu gaz este o metodă chimică utilizată pentru a asigura sterilizarea obiectelor și materialelor sensibile la temperaturi înalte, precum materiale plastice, cauciuc, mănuși chirurgicale, seringi (cu excepția acelor de seringă), vată, tifon, truse de perfuzie, anumite substanțe medicamentose și preparate farmaceutice. Agentul de sterilizare cel mai des utilizat în acest proces este oxidul de etilenă. Alte substanțe pot fi men-

ționate, precum aldehida formică, oxidul de propilenă și betapropiolactona. Pentru a preveni riscul de inflamabilitate, oxidul de etilenă este adesea diluat cu un gaz inert, cum ar fi dioxidul de carbon.

- Sterilizarea cu gaz este recomandată pentru produsele care nu pot fi sterilizate la temperaturi înalte prin metode precum sterilizarea cu vapori de apă sub presiune sau sterilizarea prin căldură uscată, și care sunt compatibile cu gazul sterilizant utilizat.
- Procesul de sterilizare cu gaz necesită instalații speciale și personal cu experiență în manipularea și utilizarea adecvată a gazelor sterilizante.
- După sterilizare, este necesară o etapă de desorbție, în care produsul sterilizat este expus la condiții adecvate pentru a elimina gazul rezidual sau produsele de transformare ale sterilizantului, reducând concentrația acestora la un nivel sigur pentru utilizare.
- Pentru a asigura eficacitatea sterilizării cu gaz, pot fi utilizate indicatori biologici, cum ar fi sporiile de *Bacillus subtilis* sau sporiile de *Bacillus stearothermophilus*, care pot fi plasați într-un mediu adecvat pentru a evalua distrugerea microorganismelor și eficiența procedurii de sterilizare.

### **1.7.3. Absența impurităților pirogene**

*Apirogenitatea soluțiilor parenterale* se referă la absența substanțelor pirogene, care pot provoca creșterea temperaturii corporale odată ajunse în fluxul sanguin. Pirogenele sunt substanțe diverse din punct de vedere chimic.

Pentru soluțiile parenterale, prezența substanțelor pirogene nu este admisă la volumele injectate pe cale parenterală care depășesc 10 ml. Această limită este stabilită pentru a asigura siguranța pacienților și a preveni manifestarea reacțiilor adverse asociate cu pirogenitatea.

Bacteriile gram-negative sunt considerate cele mai active pirogene. Acestea conțin lipopolizaharide care, în cantități foarte mici (de micrograme), pot produce febră și frisoane. Alte pirogene pot proveni de la bacterii gram-pozitive, fungi sau chiar virusuri. În procesul de descom-



punere a microorganismelor, aceste pirogene pot trece în soluțiile apoase. Ele prezintă o rezistență ridicată la temperaturi înalte și o stabilitate chimică deosebită, fiind dificil de îndepărtat prin utilizarea filtrelor bacteriene obișnuite.

În plus, unele substanțe de sinteză pot prezenta proprietăți pirogene. De exemplu, unii stabilizatori utilizați în fabricarea maselor plastice, cum ar fi compușii organici ai staniului, pot avea efect hipertermizant și pot fi considerate pirogene. Astfel de substanțe pot fi găsite în compoziția dopurilor utilizate la închiderea flacoanelor sau în materialele utilizate pentru ambalarea perfuziilor în flacoane sau pungi.

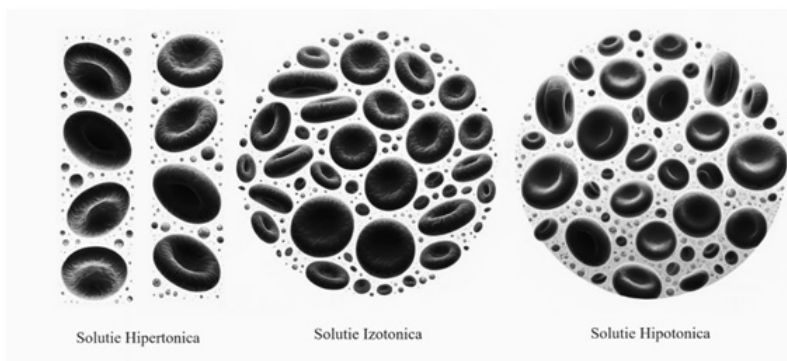
#### **1.7.4. Izotonia**

*Izotonia* este proprietatea soluțiilor injectabile de a avea presiune osmotică echivalentă cu a plasmii sanguine. Soluțiile care nu au aceeași presiune osmotică ca și plasma sanguină pot provoca dureri în mușchi sau pot induce modificări ale sângelui în cazul administrării lor intravenoase.

Dacă două soluții de concentrații diferite sunt separate printr-o membrană semipermeabilă (permeabilă doar pentru solvent, dar impermeabilă pentru moleculele substanțelor dizolvate), lichidul se va deplasa din soluția cu concentrație mai mică spre soluția cu concentrație mai mare sub acțiunea presiunii osmotice.

Serul sanguin are aceeași presiune osmotică ca și soluția de clorură de sodiu 0,9% și un punct de congelare egal cu  $-0,52^{\circ}\text{C}$ . Prin urmare, soluțiile care au aceeași presiune osmotică cu serul sanguin sunt considerate izotonice.

Majoritatea formulărilor de soluții injectabile au o presiune osmotică mai mică decât serul sanguin, ceea ce le face hipotonice. La injectarea unei soluții hipotonice, apa va traversa peretele celular pentru a egaliza presiunile osmotice. Acest fenomen, numit endosmoză, determină umflarea celulelor, ceea ce conduce la ruperea acestora. Ruperea celulelor are loc deoarece pereții celulari nu sunt suficient de rezistenți la presiunea exercitată.



**Figura 2. Efectul presiunii osmotice asupra hematiilor**

Eritrocitele umane, atunci când sunt plasate în soluții de clorură de sodiu cu concentrații mai mici de 0,9% (concentrație izotonică), se vor umfla și pot suferi hemoliză, adică ruperea lor.

Introducerea excesivă de lichide hipotonice poate duce la umflare excesivă a eritrocitelor, intrarea excesivă de apă în celulele corpului, apariția edemelor și chiar convulsii. De aceea, este important să se fie atent la compatibilitatea izotonică a soluțiilor injectabile utilizate și să se respecte diluțiile și instrucțiunile specifice

În prezența unei soluții hipertonică, apa din celulă va trece din interiorul celulei spre mediul extern, determinând contracția celulei și crearea de aspect zbârcit (crenelat). Acest fenomen este cunoscut sub numele de *plasmoliză*.

Administrarea excesivă a unor soluții hipertonică prin cale intravenoasă poate duce la complicații foarte grave. De exemplu, administrarea soluțiilor hipertonică de glucoză poate provoca hiperglicemie, glucozurie (prezența glucozei în urină), deshidratare celulară, diureză osmotică (eliminarea mare de urină cu conținut crescut de substanțe dizolvate), pierderea apei și a electroliților, deshidratare generală și chiar coma. În cazuri extreme, pot apărea complicații severe precum tromboflebită (inflamația unei vene cauzate de formarea unui cheag), hemoragie cerebrală și stop cardiac.

Este important de menționat că plasmoliza celulelor în soluții hipertonică este, în general, un fenomen reversibil. Acest lucru înseamnă