

Seminariile
SNEC 2011

Cursuri Romeo T. Cristina[®]



Circulatia & utilizarea

produselor medicinale veterinare

Fapt

- **Din nefericire circulația medicamentelor a.u.v. se face haotic!**
- **Aproape oricine poate cumpăra și administra medicamente fără consult și fără rețetă!**
- **Problema e importantă mai ales în cazul: antibioticelor, sulfamidelor, substanțelor antiparazitare, cu remanență considerată mare în corpul animalelor,**

Definitii

Prodrug medicinal/medicament de uz veterinar = orice substanta sau amestec de substante de natura:

- chimica,
- vegetala,
- animala sau
- umana,

Care este destinat:

- **tratarii/prevenirii bolilor la animale,**
- **pentru diagnosticarea,**
- **refacerea/corectarea functiilor fiziologice deficitare la animale,**
- **care este patentat, ori produs in farmacii;**

Produs de uz veterinar - oricare produs medicinal, inclusiv:

- **premix medicamentat**,
- orice produs stomatologic veterinar,
- **produs cosmetic** de uz veterinar,
- **produs parafarmaceutic** de uz veterinar,
- concentrat vitaminic de uz veterinar,
- **produs biocid** de uz veterinar,
- kit de diagnostic veterinar,
- **supliment**: vitaminic, vitaminomineral, proteinovitaminomineral
- **aditiv furajer**,
- precum si alte produse de uz veterinar;

Introducerea medicamentelor pe piață

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

Legislatia națională conexă:

▶ **Ordonanța 42/2004 din 29/01/2004**

...privind organizarea activității veterinare

▶ **Legea 215/2004 din 27/05/2004**

...aprobarea OG 42/2004 privind organizarea activității veterinare cu modificările și completările ulterioare

▶ **Legea 127/2005 din 17/05/2005**

...aprobarea OUG 88/2004 pt. modificarea și completarea OG 42/2004 privind organizarea activității sanitare veterinare și siguranța alimentelor

▶ **Ordinul 187/2007 din 31/10/2007**

...privind Codul produselor medicinale veterinare

▶ **Ordinul 4/2004 si Ord. 82/2004 din 29/09/2004**

.... privind producerea, prelucrarea, depozitarea, transportul, comercializarea si utilizarea produselor medicinale veterinare și a altor produse a.u.v.

▶ **Ordinul 184/2006 din 14/08/2006**

.... privind formularele de prescripție medicală cu regim special și cu timbru sec pentru eliberarea produselor medicinale veterinare și a normelor metodologice referitoare la utilizarea acestora

▶ **Ordinul 185/2006 din 14/08/2006**

.... privind condițiile de organizare și funcționare a unităților farmaceutice veterinare - abrogat de Ord. 16/2008 din 27/02/2008
... privind condițiile de organizare și funcționare a unităților farmaceutice veterinare și a unităților destinate comercializării animalelor de companie

Reglementările UE

▶ **Regulamentul Comisiei (CE) 540/1995 din 10/03/1995**

... dispozitii de comunicare a reacțiilor adverse neașteptate suspectate care nu sunt grave, ce apar fie în Comunitate, fie într-o țară terță, la medicamentele de uz uman sau veterinar autorizate în conformitate cu dispozițiile din **Regulamentul Consiliului (CEE) nr. 2.309/1993**

▶ **Regulamentul Comisiei (CE) 1085/2003 din 03/06/2003**

... privind examinarea modificării condițiilor unei autorizații de comercializare acordate pt. medicamentele de uz uman și veterinar.

▶ **Regulamentul Consiliului (CEE) 1768/1992 din 18/06/1992**

... privind crearea unui certificat suplimentar de protecție pt. medicamente

- **Legislatia** prevede reglementări asupra metodologiei, etapelor: **cercetării, autorizarea fabricației si înregistrarea** produselor și medicamentelor.

Autorizarea

- actul prin care se acordă unităților producătoare dreptul de a fabrica medicamente.

Înregistrarea

- operația pe baza căreia se emite actul prin care se permite deținerea și eliberarea de către farmacii și depozite, precum și uzul de către medici a unui medicament fabricat în țară sau din import.

- Cererea de autorizare și/sau înregistrare a unui medicament se adresează **Comisiei pentru Avizarea și Înregistrarea Medicamentului Veterinar** de către instituția sau persoana responsabilă.
- La cerere se vor anexa obligatoriu și **dosarele medicamentului: farmaceutic, farmacologic preclinic, toxicologic preclinic și clinic** după instrucțiunile EMEA.

ANSVSA poate anula un certificat de înregistrare și radia înregistrarea când medicamentul în cauză:

- are eficacitate **necorespunzătoare**,
- **nu corespunde** parametrilor de calitate sau
- prezintă **multipli factori de risc**, la apariția de reacții adverse necunoscute grave,
- când medicamentul **e depășit de progresele** contemporane
- sau când producătorul **solicită oprirea** fabricației.

- Probele sunt primite de **Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar (ICPBMUV)**, care va definitiva **proiectul de normă internă**.
- În cazul unor rezultate favorabile și după redactarea normei interne într-o **formă finală**, **ICPBMUV va elibera avizul de fabricație și înregistrare**.
- **Certificatul are** valabilitate **5 ani** de la data emiterii și nu condiționează importul pt. alte produse, cu condiția nemodificării compoziției sau calității produsului.
- **Legislația actuală prevede reglementări cu privire la supravegherea medicamentelor pe parcursul utilizării lor terapeutice!**

Medicul veterinar, prin pregătirea sa e specialistul cu atributii de farmacist veterinar!

Are **toată responsabilitatea** privind utilizarea produselor a.u.v.:

- **medicamente,**
 - biopreparate,
 - raticide,
 - **insecticide,**
 - dezinfectante și
 - **alte produse** a.u.v. ce fac obiectul acestei activități.
- Pentru îndeplinirea îndatoririlor = obligat să își însușească și să respecte **Codul de Deontologie Medicală Veterinară.**
 - Medicul veterinar este un specialist cu **opțiuni decizionale, care poate să stabilească:**
 - **mijlocul și schema de tratament** în cazul asocierilor,
 - **să prevină riscul accidentelor** medicamentoase,
 - **securitatea consumatorului.**

- Medicul veterinar e obligat să fie la curent cu **noutățile terapeutice** și să cunoască **legislația sanitară veterinară**, care se referă la activitatea de: aprovizionare, transport, depozitare și comercializare a produselor de uz veterinar.
- Medicul veterinar **răspunde de toată activitatea** farmaciei veterinare în ansamblul ei.
- Unitatea de desfacere a produselor a.u.v. trebuie să dețină un exemplar din **Farmacopeea Română** în vigoare, **Nomenclatorul medicamentelor** veterinare indigene și a celor înregistrate în România.

În farmaciile veterinare au dreptul să prepare și să elibereze produse farmaceutice și alte **produse de uz veterinar, numai medicii veterinari!**

Substanțele active folosite se **vor aproviziona** de la **producători autorizați** și însoțite de buletine de analiză emise de unități autorizate.

Desfacerea produselor medicinale a.u.v., suplimentelor nutritive, biocidelor, cosmeticelor, parafarmaceuticelor, și a produselor tehnico-medicale către populație va putea fi făcută numai prin intermediul:

- farmaciilor veterinare și
- punctelor farmaceutice veterinare.

Farmacile veterinare si punctele farmaceutice veterinare **nu sunt** autorizate sa detina sau sa comercializeze: produse imunologice si kituri de diagnostic.

Farmacile veterinare si punctele farmaceutice veterinare **trebuie** sa respecte regulile de **buna practica farmaceutica**, care se adreseaza farmaciilor, prevazute in anexa la privind activitatea **ANSV in domeniul inspectiei farmaceutice veterinare**, aprobata prin Ordinul MAPAM 731/2003.

In punctele farmaceutice veterinare se pot comercializa **numai produse in ambalaje originale, fara manipularea directa a produselor.**

Punctele farmaceutice veterinare vor functiona numai in spatii adecvate ce sa asigure incaperi separate pt.:

- **oficina,**
- **depozitul de produse și**
- **grupul social.**

Transportul produselor a.u.v. = numai utilizandu-se mijloace de transport ce sa asigure conditii **de pastrare specifice** fiecarui produs de uz veterinar, insotite de documentele care sa ateste calitatea acestora:

- **certificat de calitate/declaratie de conformitate, dupa caz:**
- **autorizarea sau avizarea lor, ce trebuie sa corespunda cu documentele comerciale.**

Transporturile intre: **producatori, producatori si depozitari** (intermediari)/**comercianti** = doar cu mijloace de transport autorizate veterinar.

Conduita de supraveghere si control a unitatilor ce produc, depoziteaza, comercializeaza si utilizeaza produse a.u.v. se executa conform **Programului de supraveghere, profilaxie si combatere a bolilor la animale, de prevenire a transmiterii de boli de la animale la om si de protectie a mediului, aprobat prin ordinul presedintelui ANVSA**

Controlul unitatilor se efectueaza in baza:

- Ord. MAPAM 1111/2003 ...**Codul referitor la produsele a.u.v.**,
- Ord. MAPAM 731/2003 ...privind activitatea **ANSV in domeniul inspectiei farmaceutice veterinare**, publicat in MO al Romaniei, P. I., 749 din 27/10/2003 si a altor reglementari in vigoare.

Aspecte tehnice

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

- **Substantele medicamentoase nu sunt absolut stabile!**
- Farmaceuticele **sist. disperse, supuse legilor termodinamicii.**
- **Numeroase medicamente** se găsesc în echilibru **nativ**, dar se degradează pe măsura cedării energiei libere, stare în care valoarea terapeutică scade.
- De aceea, **stabilitatea medicamentelor a.u.v. este limitată.**

Stabilitatea:

“Perioada de timp care se scurge **de la preparare până la data limită** la care aceasta **corespunde încă exigențelor stabilite oficial**”.

Perioada în care un preparat farmaceutic e considerat stabil = **durată de valabilitate**, iar **data expirării** = termen de valabilitate.

Pentru toate preparatele care au **limita de păstrare sub 2 ani** Farmacopeea **impune** *menționarea pe etichetă a termenului de valabilitate.*

Pentru preparatele elaborate **în officina** se impune un **timp de valabilitate** care să țină cont de data eliberării din farmacie, dar și de timpul real al consumării.

Pentru

- **preparatele galenice** se iau în calcul: **3-6 luni**,
- cele **magistrale**: **7-14 zile**,
- cele **tipizate**: **1-5 ani**.
- **Infuziile și decocturile** au o viață scurtă: **1-3 zile**.

Elementele de identificare la condiționările de medicamente

Substanțe active

Speciile țintă

Compoziția centezimală

Numărul de înregistrare al produsului



Denumirea și sigla firmei

Denumirea comercială

Volumul și tipul condiționării

Data expirării

Schimbul

Numărul

Seria

Lotul

Semnalări speciale

Adresa producătorului



Factori care influențează
stabilitatea & conservabilitatea
medicamentelor a.u.v.

Factorii interni

Modificările fizice:

- **starea de agregare: lichefiere și/sau fixarea umidității la preparatele solide;**
- **gradul de dispersie: heterogenitatea, desfacerea emulsiilor, ecremarea, sedimentarea;**
- **cedarea apei de cristalizare: eflorescență;**
- **modificarea rezistența mecanice: comprimate, pilule, boluri, supozitoare, capsule etc.**

Modificările chimice:

Hidroliza - (esteri, amide, lactame, eteri halogenati);

Oxidarea - (carboxilicii), esterilor;

Autooxidarea - grăsimilor si uleiurilor;

Racemizarea - **formele levogire**, mai eficace comparativ cu cele dextrogire.

Modificările microbiologice:

Prezența prin contaminare de:

- bacterii, levuri, ciuperci, chiar alge sau
- prezența produselor de metabolism ale acestora (toxine, substanțe cu potențial pirogen) = **modificări importante**

În cazul unor condiții favorabile, microorganismele vor **modifica caracterele** organoleptice și chimice ale formelor medicamentoase.

Aceste neajunsuri apar în cazul formulărilor care:

- **nu au fost supuse sterilizării;**
- nu au fost obținute din substanțe sterile ;
- **nu au fost preparate aseptice.**

Substanțele auxiliare (excipientii)

de obicei au continut ridicat **glucidic** si **protidic** (amidon, zahăr, mucilagii, gelatină, pepsină) = **favorizează** dezvoltarea microorganismelor în: *capsulele gelatinoase sau amidacee, bujiuri, ovule, supozitoare, solutii extractive, comportându-se ca reale medii de cultură.*

Factorii externi

Factorii de mediu produc **diminuări ale stabilității și conservabilității** induse prin diferite procese:

- **inactivare,**
- descompunere,
- **oxidare,**
- hidroliză,
- **pierderea apei de cristalizare,**
- **fermentații** etc.

Lumina

Sub influenta *radiatiilor luminoase*

- cu *lungime de undă mică* (U.V.) si
- a *radiatiilor ionizante* (X, gamma),

reactii de descompunere (majoritatea oxidari si reduceri)
cunoscute si sub denumirea de *reactii fotochimice*

Capacitatea de absorbtie a radiatiilor luminoase = sensibilitatea la lumină a medicamentelor, cele mai rezistente: cele care absorb radiatiile infrarosii.

În prezenta luminii si a oxigenului multe substante

▶ oxidează:

- acetona,
- acidul ascorbic,
- aldehidele,
- uleiurile etc.

▶ si se reduc:

- calomelul,
- clorura ferică,
- permanganatul de potasiu etc.

Fotosensibile sunt:

- bromoformul,
- cloroformul,
- apa oxigenată,
- iodoformul,
- iodurile alcaline,
- fenolul,
- azotatul de argint,
- oxidul galben de mercur,
- adrenalina,
- arecolina,
- apomorfina,
- santonina,
- fenotiazina,
- hipocloritii,
- răsinile si balsamurile,
- sulfamidele,
- antibioticele,
- vitaminele,
- unele medicamente injectabile,
- produsele hormonale,
- serurile,
- vaccinurile etc.

- Substanțele fotosensibile, de cele mai multe ori, semnaleză modificările survenite asupra lor prin **modificări de culoare**.

De exemplu, sub *influenta luminii*:

- *nitratul de argint* (cristale incolore) e redus sub formă de argint metalic (*cenusiu*);
- *clorura ferică* (brun-galbenă) se *decolorează*;
- *derivatii fenolici* (de exemplu, adrenalina), de obicei, *incolori*, se colorează *în roz*;
- *apomorfina* (incoloră) *virează în verde*.

Modificările **sub influența luminii** pot fi *inesesizabile* sau *slab perceptibile*, putându-se produce intoxicații:

- *calomelul* (clorura meruroasă), pulbere albă, sub acțiunea luminii se transformă în *sublimat coroziv* (clorură mercurică), cu aspect asemănător, dar mult mai toxic.

Se cunosc și medicamente (puține) unde influența **luminii este conservanta**:

- sărurile feroase (oxalații, sulfații);
- tinctura de iod (lipsa luminii = de ac. iodhidric, foarte iritant);
- iodura feroasă (lipsa luminii = derivații bivalenți ► trivalenți).

F.R. prevede expresia: "*ferit de lumină*", pt. cele sensibile.

Temperatura

Factor esential în stabilitate si conservare!

F.R. prevederi legate de păstrarea medicamentelor, expresiile:

- "la loc răcoros",
- "la rece" (0-6°C),
- "temperatură normală" = "temperatură obisnuită" (15-20°C).

Temperatura optimă pt. păstrarea medicamentelor e cuprinsă între +4°C si +15°C

Contraindicate:

- **temperaturile negative** sub 0°C (înghetul inactivează);
- **temperaturile ridicate** peste +15°C;
- **variatiile de temperatură** ce depășesc 6-8°C.

Temperaturile ridicate duc la:

- **evaporarea** unor solvenți,
- **volatilizarea** - substantele volatile = inflamabile,
- uscarea excesivă,
- înmuierea și topirea.

Temperaturile scăzute

- conduc la *pierderea completă a eficacității*.
- **inactivarea vaccinurilor** și a serurilor (sub 0°C),
- înghețarea soluțiilor apoase,
- **cristalizarea** soluțiilor concentrate și saturate,
- **sedimentarea** extractelor alcoolice și a tincturilor,
- polimerizarea (afectează formolul)

Corectarea: extractele sau tincturile la +15°-20°C, 4-5 zile, până la **redizolvarea sedimentului**.

când **nu are loc** redizolvarea totală, produsul se va filtra și dacă sedimentul depășește prevederile farmacopeei (monografia respectivă), acesta nu mai este considerat corespunzător uzului.

Componentele aerului

Asociat cu temperatura și lumina = *fenomene de descompunere*.
F.R. = păstrarea în recipiente "*bine închise*", "*la loc uscat*".

Oxigenul:

- oxidează
- **polimerizare și rezinificare**
- **râncezire**
- **inactivare**

Bioxidul de carbon:

- carbonatare
- **acidifierea apei distilate**
- **descompunere**

Alte gaze componente ale aerului:

- amoniacul, **hidrogenul sulfurat**, metanul, clorul

Substanțele cu miros persistent:

iodoformul, **iodul**, **crezoli**, creolina, **naftalina**, **formolul**, uleiul de terebentină, **gudroanele**, **organocloruratele etc.**

Umiditatea

U.R. recomandată în farmacie este: 55-60%.

Umiditatea crescută afectează:

- **substanțele cristaline delicvescente (higroscopice),**
- **modificarea concentrației – sol. de rezervă 50%, 33%, 25%**
- **hidratarea substanțelor anhidre**
- **alterări de natură chimică**
- **stabilitatea și conservabilitatea unor preparate**
- **modificări cantitative și calitative (reacții între componente, scăderea eficacității, îngreunarea manipulării etc.).**
- **drogurile uscate - fixarea umidității,**
- **procese enzimatiche = vor modifica compoziția chimică (ex. conținutul în alcaloizi).**

Uscăciunea

- pierderea apei de cristalizare la substantele eflorescente cresc concentratiile
- creșterea concentrației poate duce la accidente, dacă nu se face corectarea la dozare (ex. clorhidratul de morfină, codeina fosforică - cu 15% continut de apă);
- fărâmitarea drogurilor = pierd principii volatili (ex: etericele);
- evaporarea unor solvenți din soluții.

Agentii biologici

- **microorganismele** (în special bacterii si ciuperci) își exercită acțiunea în conditii de temperatură si umiditate ridicată.
- **procese de fermentatie bacteriană si mucegăire:** la droguri vegetale si substantele cu un continut glucidic sau protidic ridicat (amidonuri, pepsine etc).
- **expuse alterării:** capsulele, bujiurile, supozitoarele, extractivele etc.

Insectele si rozătoarele

- **deteriorează** în special ambalajele din carton si plastic afectând conservabilitatea si impurificând substantele medicamentoase cu care vin în contact.

Mijloace de conservare a medicamentelor

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

Substanțele conservante (antiseptice)

- distrug microorganismele și
- **conserva calitățile** organoleptice ale medicamentelor.

Cele mai cunoscute substanțe *conservante* sunt:

- **fenolii și crezoli;**
- **acidul benzoic (și sarea sodică);**
- **acidul salicilic (și derivații);**
- **acidul boric;**
- **esterii acidului p-oxibenzoic (nipagin, nipasol);**
- **organomercuricele (fenilmercuricele, metiolatul de sodiu);**
- **sărurile de amoniu cuaternar;**
- **alcool feniletic;**
- **clorobutanolul.**

Substantele stabilizante

Întârzie **alterările** componentelor, crescându-le stabilitatea.

Substantele antioxidante **stabilizează** reacțiile de oxidare ce pot avea loc în prezența oxigenului sau altor catalizatori.

- **tocoferolii;**
- **conidendrinele;**
- **acidul nordehidroguaiaretic (NDGA);**
- **hidrochinona;**
- **butilhidroxianisolul (BHA);**
- **butilhidroxitoluenul (BHT);**
- **esterii acidului galic (etilic, propilic, laurilic);**
- **sulfatii și bisulfatii;**
- **cisteina;**
- **glutathionul;**
- **acidul ascorbic;**
- **acizii tioglicolic și tiolactic**

Controlul conservării

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

Pentru **aprecierea stabilității** medicamentelor se cunosc *teste specifice*

În general, **prevederea** stabilității unui medicament = dificilă, dar se pot face evaluări (orientative) pe baza studiilor efectuate la temperaturi ridicate.

Controlul include:

- **stabilirea** degradărilor posibile;
- mecanismele și factorii implicați **acelerează** viteza de **descompunere** (căldura, lumina, umiditate, O₂, etc);
- stabilirea naturii produselor de degradare
- eventualele **acțiuni toxice**.

Medicamentele se expun la variații extreme:

- temperaturi ridicate,
- variații luminoase,
- umiditate în exces,
- variații ale pH-ului,
- acțiunea agenților oxidanți și reducători,
- filtrări,
- centrifugări etc.
- prin așa numitele "teste de îmbătrânire artificială".

pe baza interpretării datelor: concluzii asupra comportamentului preparatelor în condiții normale, putându-se stabili în final un termen de valabilitate.

Dintre toți factorii utilizați în practica testelor de îmbătrânire, cel mai important este *temperatura*.

Cele mai cunoscute metode de îmbătrânire accelerată sunt:

Metodele foarte rapide

se practică la temperaturi ridicate (**peste 50°C** sau mai mari) **timp de ore sau zile.**

- metoda e brutală, dar utilă în precizarea comportamentului unui produs.
- pentru buna evaluare a comportamentului preparatelor se utilizează simultan mai multe temperaturi (50°C, 60°C, 70°C).

Metodele rapide

- se practică la temperaturi medii (25 - 50°C),
- timpul de urmărire: **1-3-6-12 luni.**

Concomitent cu testele de îmbătrânire artificială se practică:

- **testarea chimică**
- **testarea biologică**
- **testarea formei farmaceutice**
- **teste de utilizare**
- **supradozarea medicamentelor**

supradozarea se aplică la medicamente la care limitările de posologie **nu sunt absolut riguroase** (metoda se aplica la preparatele vitaminice, antibiotice etc. unde supradozajul este practicat în proporții mărite de 10% la 50%).

La preparatele care trebuie dozate strict nu se admite supradozarea = preparatul periculos.

Conditionarea **preparatelor farmaceutice - Ambalaje**

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

Usurarea utilizării produsului se referă la:

- indicarea modului de folosire,
- sistemul de închidere și deschidere,
- modul de fractionare a dozelor etc.

Materialele de conditionare trebuie:

- *să fie inerte,*
- *să nu cedeze substanțe conținutului,*
- *să nu reacționeze cu substanțele medicamentoase,*
- *să fie impermeabil la gaze și lichide și*
- *să nu fie atacat de agenții chimici, fizici, biologici,*
conținutul lor fiind protejat astfel de acțiunea luminii,
căldurii, radiațiilor etc.

Sticla si portelanul

Folosită pentru ambalarea formelor dozate de la pulberi până la solutii de uz parenteral este un corp omogen, izotrop.

Avantaje:

- inertie chimică
- transparenta
- stabilitatea
- igienică
- ieftină.

Dezavantaje:

- fragilă
- grea si voluminoasă

Orice material nou de ambalare se testează comparativ cu sticla, ca standard, înainte de a fi introdus în productie.

Sticla de borosilicat

- cea mai utilizată și de calitate
- din ea se fabrică fiolele și flacoanele
 - nu cedează alcali
 - mare rezistență hidrolitică
 - coeficient de dilatare mic
- rezistență mecanică relativ ridicată



Sticla din clasa hidrolitică II

- pentru solutii mai puțin sensibile de tipul Jenatherm (notate cu o bandă neagră).

Sticla din clasa hidrolitică III

- calitate inferioară, având o stabilitate hidrolitică destul de redusă. Se folosește la conditionarea pulberilor.

Alcalii care ar putea proveni din sticlă (prin cedare de ioni, mai ales în sol. apoase), pot prejudicia stabilitatea medicamentelor dizolvate, deplasând pH-ul spre alcalin (pot precipita alcaloizii bază din soluțiile de săruri, pot scinda esterii și glicozizii, etc

Determinarea conținutului în alcali pe care sticla l-ar putea ceda se face prin **două metode**:

- **metoda pulberii de sticlă**, (se titrează cu HCl alcalinitatea cedată de o anumită cantitate (cunoscută) de sticlă pulverizată;
- **metoda suprafeței**, în care alcalinitatea cedată este determinată în funcție de contactul cu o anumită cantitate de apă (cunoscută) a unei suprafețe (cunoscute de recipient).

Pentru evitarea alcalinității se poate recurge la:

- *spălarea cu soluție de acid clorhidric a recipientelor,*
- *sticla siliconată.*

Siliconii se utilizează în special în cazul flacoanelor în care se introduc antibiotice suspensii.



Metalele

Cel mai utilizat material pentru confectionarea recipientelor metalice este *alumiuniul* sub forma aliajelor pure (98-99%).
Adesea se utilizează si folii de aluminiu căptusite cu folii din material plastic



Hârtia

Materialurile celulozice si cartonul

nu conferă protecție eficientă împotriva umidității și aerului
îmbunătățirea calităților protective ale hârtiei prin *acoperirea cu folii din materiale plastice sau din ceară*:

- **hârtia cerată**, pentru acoperire se folosesc diferite *amestecuri de parafină cu polimeri sintetici*;
- **hârtia metalizată**, acoperirea se face cu folii subțiri de aluminiu (0,01 mm);
- **hârtia acoperită cu polimeri**, (rășini monomerică sau polietilenă, aplicate prin extrudare; copolimeri de clorură de vinil-viniliden, siliconi, alcool polivinilic sau acetat de polivinil).



Prof. Dr. Romeo T. Cristina

Materialele plastice

Avantaje:

- greutate redusă;
- rezistența mecanică;
- costul convenabil;
- lipsa fragilității;
- aspectul plăcut al ambalajelor.

Dezavantaje:

- pierderea conținutului din pereți
- permeabilitatea,
- sorbtia,
- agenții microbieni sunt adsorbiți de materialele plastice.

Controlul:

- de natură fizico - chimică și biologică,
- probe de compatibilitate în condiții extreme de mediu.

Polietilena

- ușor, rezistent, stabil = pungile pt. plasmă sau perfuzii

Polipropilena

- ușor, rezistent, dur, stabil la temperaturi scăzute,
- la *confeccionarea recipientelor*, ce se pot steriliza

Politetrafluoretilena

- rezistentă la temperaturi înalte și inertă chimic,
- folosită, în special, *pentru garniturile flacoanelor*.

Clorura de vinil

- rigid, cu friabilitate medie.
- se cunosc diferite tipuri de PVC (moale sau dur),
- *confeccionarea seringilor, cutiilor, foliilor și flacoanelor*.



Garnituri din politetrafluoretilenă.



Recipienti din polipropilenă.



Diferite ambalaje din clorură de vinil.



Ambalaj din polietilenă

Sisteme de închidere si tipuri de recipiente

Închizătoarea (dopul, capacul)

parte a recipientului ce poate fi deschisă si închisă, dar manipulată în asa fel pentru a facilita accesul la continut si scoaterea lui.

Recipientul si închizătoarea nu trebuie să interactioneze din punct de vedere fizic sau chimic cu continutul introdus în el, să modifice concentratia, calitatea sau puritatea preparatului peste prevederile admise.

Sistemele de închidere

fabricate din: metal, cauciuc sau plastic (uneori sticla).

Etanseizarea recipientilor

rondele confectionate din diferite materiale laminate (hârtie acoperită cu P.V.C., polietilenă etc.).

Se cunosc de asemenea *închiderile cu picurător* pentru flacoanele de solutii oftalmice, "*dopurile de sigurantă*" etc.

Tipuri de recipiente

Recipiente etanșe sau închise ermetic

feresc conținutul de orice acțiune din exterior, de fenomenele de eflorescență, delicvescență, evaporare



Recipiente bine închise

feresc conținutul de influențele
exterioare și de pierderi în
condiții uzuale de manipulare,
stocare și distribuire.



Recipientele rezistente la lumină
feresc de efectele nedorite ale luminii,
datorită proprietăților specifice (sticla
colorată) sau prin acoperirea cu
învelișuri opace (vopsea, hârtie opacă)



Recipiente cu o singură doză
Destinate uzului, o singură dată, imediat după distrugerea ambalajului prin deschidere.



Recipientele cu mai multe doze

permit scoaterea de porțiuni succesive din conținut, fără ca acest lucru să modifice concentrația, calitatea și puritatea preparatului sau a porțiunilor rămase (ex. filmele de antibiotice, supozitoarele, antiparazitarele etc.)



Durata si modul de conservare

- Medicamentele se păstrează obligatoriu cu etichetele care poartă denumirea substanței.
- Toxicele vor purta vignete cu "**cap de mort**" sau "**toxic**".
- indicații legate de modul de conservare sau utilizare: "**a se feri de lumină**", "**a se păstra la rece**", "**a se agita înainte de întrebuințare**", "**uz extern**".

- Ambalajele o dată utilizate ***nu se refolosesc*** ci ***se aruncă!***
- Substanțele medicamentoase = ***timp limită de conservare.***
- Durată variază, mergând de la ***câteva luni*** la ***10 ani.***
- O serie de substanțe se pot păstra și până la ***20-25 ani*** (unele chiar nelimitat), ***durată valabilă numai în cazul când substanțele medicamentoase sunt păstrate în condiții optime, conform cu normele prevăzute pentru fiecare în parte.***

Elemente ce influențează utilizarea produselor medicinale

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

O importantă fundamentală o au problemele legate de influența pe care o **are forma farmaceutică** asupra acțiunii substanțelor active.

În ultima perioadă, studiul formulărilor, se acordă o importantă crescândă notiunii de:

► **biodisponibilitate biologică.**

Aceasta e strâns legată de **cunoașterea transformărilor** pe care medicamentul le suferă în organism și este exprimată în procente după relația:

$$\% \text{ disponibilitate} = \frac{S1}{S2}$$

unde:

S1 = concentrația sanguină obținută în cazul preparatului testat

S2 = concentrația sanguină a unui preparat de referință

Biofarmacia

- **stiinta care se ocupă cu studiul raporturilor stabilite** dintre proprietățile fizice și chimice ale substanțelor și active ale formelor galenice respective, precum și efectele stabilite după administrare.
- **studiază variabilitatea acțiunii farmacologice** ca urmare a formulării unui medicament.
- formularea farmaceutică trebuie să aibă o **viteză de acțiune determinată**, previzibilă și în funcție de variabilitatea răspunsului individual.
- Necesitatea studiului influenței formei și tehnicii farmaceutice asupra eficacității medicamentelor.

Datorită biofarmaciei,

producătorii de medicamente stabilesc forma farmaceutică **cea mai potrivită** administrării, care corespunde:

- nu doar dpdv medical (**în ceea ce privește calea de administrare și divizare în doze**), ci
- ci și al activității biologice, în funcție de o serie de parametri individuali (**vârstă, sex, stare de boală, cale de administrare etc.**).

Influenta formulării asupra răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic al unui medicament **depinde de forma sa farmaceutică** și de o sumă de **parametri fiziologici**.

În studiul unui medicament se fac **multe teste *in vitro***.

Cel mai important este **viteza de dizolvare**, deoarece aceasta determină **viteza de absorbție**.

Acestea sunt coroborate și cu **testările *in vivo***.

Pe baza urmării concentrației unui medicament în **sânge** sau urină se pot determina:

- **constanta de dizolvare ;**
- **constanta de absorbtie ;**
- **timpul de înjumătățire biologic ;**
- **constanta de eliminare ;**
- **alti parametri, prin ecuații sau metode grafice.**

Disponibilitatea biologică

- crește **direct proportional** cu **viteza de dizolvare**,
- fiecare tip de formă farmaceutică are **comportament propriu** (ex, preparatele orale își cresc disponibilitatea biologică de la drajeuri la soluțiile apoase).

În testare se iau în considerare:

- **bioechivalența și**
- **rezultatele clinice ale tratamentului.**

Bioechivalenta

Bioechivalenta medicamentelor este un termen relativ, care compară un medicament cu altul sau cu un ansamblu de conditii de calitate prestabilite, dintre care:

Bioechivalenta chimică

indică cantitatea de substanță activă din două sau mai multe preparate;

Bioechivalenta clinică

arată că două preparate care contin aceeași substanță activă dau răspunsuri identice, măsurate printr-un răspuns farmacologic sau apreciat prin controlul unui simptom sau al unei boli;

Bioechivalenta terapeutică

indică faptul că două medicamente diferite din punct de vedere structural, pot da același rezultat clinic;

Bioechivalenta

indică faptul că:

două preparate ce contin **aceeasi substantă medicamentoasă în cantități egale** permit trecerea în circulația generală, cu aceeași viteză relativă a substanței active, realizând aceleași concentrații sanguine.

Din punct de vedere biofarmaceutic interesează:

- **alegerea stării chimice:** acid, bază, sare, eter, ester etc.
- **alegerea stării fizice:** amorfă, cristalină, polimorfă, hidratată, dimensiunea particulelor;
- **alegerea formei farmaceutice:** lichidă, moale, solidă;
- **alegerea adjuvanților:** solvenți, diluanți, aglutinanti, dezagreganți, antioxidanți, antiseptice etc.
- **alegerea unei tehnici farmaceutice** potrivite.

Substanta medicamentoasă

Pe lângă condițiile prezentate în F.R. la capitolele: "*Identificare*", "*Puritate*", "*Dozare*", "*Stabilitate*", "*Standarde*", se mai impune și studierea unor parametri cum sunt:

Polimorfismul

Proprietatea unei substanțe de a **crystaliza în mod diferit**, polimorfii unei substanțe având proprietăți chimice identice, dar cele fizice diferite.

Polimorfismul cristalin

Capacitatea pe care o au multe substanțe de a cristaliza în două sau mai multe forme cristaline cu un aranjament spațial diferit.

Substanțele amorfe au particule de dimensiuni reduse și se pot găsi fie sub formă anhidră, fie având molecule de apă de cristalizare.

De exemplu, substanțele anhidre ale cafeinei și teofilinei au viteză de dizolvare mai mare decât formele cristaline.

La aceasta contribuie:

- gradul de solubilitate,
- duritatea, configurația,
- dimensiunile,
- proprietățile optice și electrice etc. diferite de la un polimorf la altul,
- modificând disponibilitatea biologică.

Exemple:

Acetatul de hidrocortizon poate exista **sub cinci forme cristaline diferite**, fiecare cu disponibilitate biologică proprie;

Cloramfenicolul, sub formele sale **palmitat și stearat**, există **sub trei forme polimorfe**: două cristaline și una amorfă, cea mai activă fiind cea de-a doua formă cristalină, de altfel cea mai întâlnită dintre esterii de cloramfenicol.

Alte substanțe utilizate curent (ex. ac. acetil salicilic, barbiturice, corticoizi, sulfatiazol, derivați steroidici etc.) se întâlnesc sub două sau mai multe forme cristaline, fiecare cu **viteză diferită de dizolvare proprie**, deci cu absorbție diferită

Desemnarea polimorfilor se face cu cifre romane (cifra I corespunzând formei cele mai stabile) sau cu litere mari (ordinea fiind cea a descoperirii).

Formele termodinamic instabile mai sunt denumite și metastabile.

Polimorfii metastabili sunt preferați, deoarece folosirea unor forme cu solubilitate și energie mai mare constituie un avantaj.

De exemplu:

novobiocina (forma amorfă, acidă) nu se poate prelucra în suspensii, deoarece în mai puțin de șase luni la temperatura camerei se transformă în forma cristalizată

Mărimea particulelor

Pentru unele substanțe cu solubilitate redusă mărimea particulelor conditionează absorbția digestivă, deci, eficacitatea terapeutică (direct proporțională cu logaritmul suprafeței specifice a particulei).

De exemplu:

particulele de griseofulina (fin pulverizate), de sulf, derivații de cortizon (prednisolon, medroxiprogesteron), sulfadiazină și barbituricele.

Uneori se impune utilizarea unor particule cu mărimi diferite în scopul atingerii activității optime (efecte secundare reduse, eliminarea intoleranței, efect maxim).

Mărimea particulelor:

influențează direct activitatea medicamentelor care se administrează parenteral sub formă de suspensii (ex. penicilinele, esterii testosteronului).

mărimea particulelor, în aceste cazuri, este cuprinsă între **1-20 μm** și sunt pulberi micronizate (pulverizate foarte fin) compuse din particule foarte mici (monoparticule).

s-a constatat că tolerabilitatea unui medicament poate fi strâns legată și ea de mărimea particulelor.

Unele substante antiseptice si antihelmintice digestive pentru a avea o actiune completă **nu trebuie să se dizolve rapid**, de aceea, particulele cele mai eficace sunt de **100μm** (Leucuta, 1975).

Stabilirea **dimensiunilor particulelor** trebuie să tină seama nu numai de aspectele de tehnică farmaceutică, ci si de **implicatiile de ordin farmacologic**.

Nota:

Prezentarea ordonanței medicale va face obiectul altui curs SNEC. Cei interesați de acest topic pot vizita linkul:

<http://www.veterinarypharmacon.com/docs/545-Ghid-Cap.5.pdf>

Vă multumesc pentru atenție!

Prof. Dr. Romeo T. Cristina