

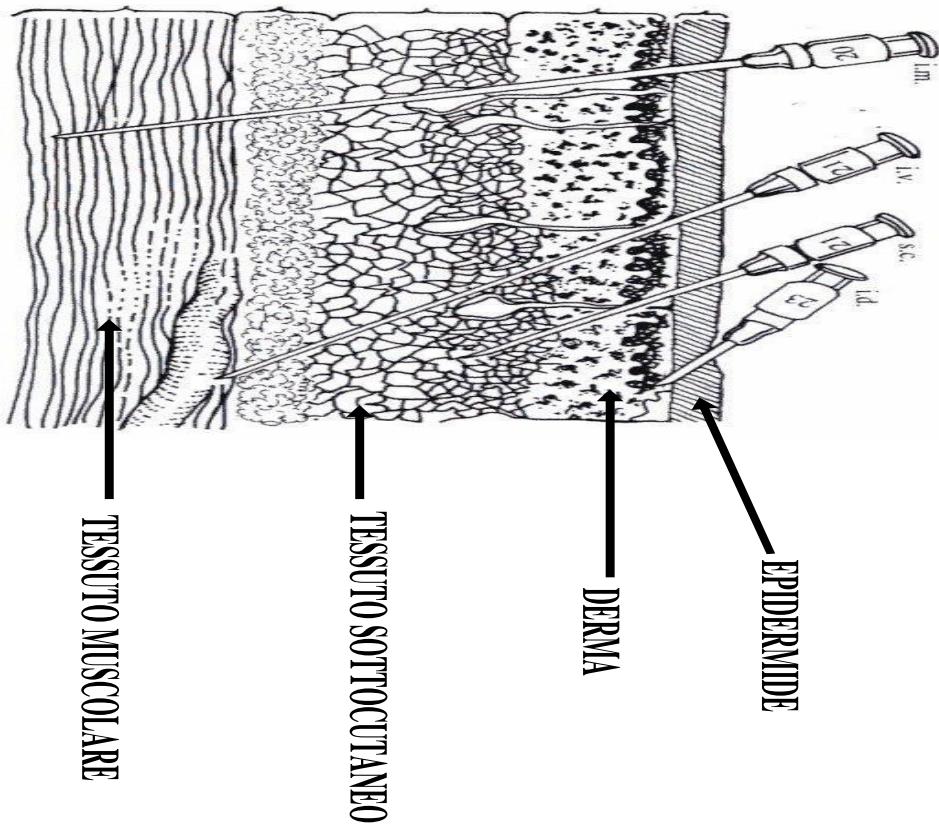
SOMMINISTRAZIONE

PARENTERALE

IL TERMINE PARENTERALE SI RIFERISCE ALLA SOMMINISTRAZIONE DI MEDICAMENTI PER INIEZIONE ATTRAVERSO I TEGUMENTI O DIRETTAMENTE IN CIRCOLO.

LA VIA PARENTERALE CONSENTE IN GENERE DI AVERE UN EFFETTO IN TEMPI RAPIDI, DI SOMMINISTRARE FARMACI INATTIVATI PER VIA ORALE, DI INTERVENIRE RAPIDAMENTE NELLE EMERGENZE, DI SOMMINISTRARE SOLUZIONI NUTRIZIONALI A PAZIENTI CHE NON POSSONO ALIMENTARSI NORMALMENTE.

SCHEMA DELLE PRINCIPALI VIE DI SOMMINISTRAZIONE PARENTERALE



0520

PREPARAZIONI PARENTERALI

Parenteralia

Le specifiche di questa monografia non si applicano necessariamente a prodotti derivati da sangue umano, a preparazioni immunologiche o a preparazioni radiofarmaceutiche. Particolari specifiche possono riguardare preparazioni per uso veterinario, secondo la specie animale cui è destinata la preparazione.

DEFINIZIONE

Le preparazioni parenterali sono preparazioni sterili destinate alla somministrazione per iniezione, infusione o impianto nel corpo umano o animale.

Le preparazioni parenterali possono richiedere l'uso di eccipienti, per esempio per renderle isotoniche con il sangue, per regolarne il pH, per aumentare la solubilità, per prevenire l'alterazione dei principi attivi o per dotarle di adeguate proprietà antimicrobiche ma gli eccipienti non devono influenzare negativamente l'azione medicamentosa della preparazione o, alle concentrazioni usate, causare effetti tossici o irritazione locale indesiderata.

I contenitori per preparazioni parenterali sono fatti, per quanto è possibile, con materiali sufficientemente trasparenti per permettere l'ispezione visiva dei contenuti, eccetto per gli impianti e in altri casi giustificati e autorizzati.

Se del caso, i contenitori per preparazioni parenterali soddisfano alle specifiche dei *Materiali usati nella fabbricazione di contenitori* (3.1 e sottosezioni) e *Contenitori* (3.2 e sottosezioni).

Le preparazioni parenterali sono fornite in contenitori di vetro (3.2.1) o in altri contenitori come contenitori in plastica (3.2.2, 3.2.2.1 e 3.2.9) e siringhe pre-riempite. La tenuta del contenitore è assicurata con opportuni accorgimenti. Le chiusure garantiscono l'ermeticità, impediscono l'accesso di microrganismi e altri contaminanti e di norma consentono il prelievo di una parte o di tutto il contenuto senza rimuoverlo. I materiali plasticci o elastomeri (3.2.9) di cui è fatta la chiusura, sono sufficientemente compatti ed elasticci da permettere il passaggio di un ago con il minor distacco possibile di particelle. Le chiusure per contenitori multidose sono sufficientemente elastiche da garantire che il foro si richiuda quando si toglie l'ago.

Si possono distinguere varie categorie di preparazioni parenterali:

- preparazioni iniettabili,
- infusioni,
- concentrati per preparazioni iniettabili o infusioni,
- polveri per preparazioni iniettabili o infusioni,
- gel per preparazioni iniettabili,
- impianti.

PRODUZIONE

Durante lo sviluppo di una preparazione parenterale, la cui formulazione contenga un antimicrobico, deve essere dimostrata in modo esauriente all'autorità competente l'efficacia del conservante scelto. Un idoneo metodo di saggio con criteri per la valutazione delle proprietà conservanti della formulazione è riportato nel testo *Efficacia della conservazione antimicrobica* (5.1.3).

Le preparazioni parenterali si preparano utilizzando materiali e metodi in grado di assicurare la sterilità e di evitare l'introduzione di contaminanti e la crescita di microrganismi; raccomandazioni al riguardo sono fornite nel testo *Metodi di preparazione di prodotti sterili* (5.1.1).

L'acqua usata nella produzione di preparazioni parenterali soddisfa alle specifiche dell'acqua per iniezioni, stabilite nella monografia *Acqua per preparazioni iniettabili* (0169).

Forme

SAGGI

Contaminazione particolare: particelle non visibili (2.9.19). Per preparazioni per uso umano, le soluzioni per infusione o i preparati iniettabili soddisfano al saggio.

Nel caso di preparazioni per iniezione sottocutanea o intramuscolare, possono essere appropriati limiti più alti. Le preparazioni radiofarmaceutiche sono esenti da queste specifiche. Preparazioni per le quali l'etichetta indica che il prodotto deve essere usato con un filtro finale sono esenti da queste specifiche, purché sia stato dimostrato che il filtro rilascia una soluzione che soddisfa al saggio.

Per preparazioni per uso veterinario, quando fornite in contenitori con un contenuto nominale di più di 100 ml e quando il contenuto sia equivalente ad una dose di più di 1,4 ml per chilogrammo di massa corporea, le soluzioni per infusione o per preparati iniettabili soddisfano al saggio per contaminazione particolare: particelle non visibili.

Sterilità (2.6.1). Le preparazioni parenterali soddisfano al saggio di sterilità.

CONSERVAZIONE

Conservare in un recipiente sterile, ermeticamente chiuso, con chiusura inviolabile.

ETICHETTE

L'etichetta indica:

- il nome e la concentrazione di ogni antimicrobico aggiunto,
- se del caso, che la soluzione è da usarsi in unione con un filtro finale,
- se del caso, che la preparazione è priva di endotossine batteriche o che è apirogena.

Preparazioni iniettabili

DEFINIZIONE

Le preparazioni iniettabili sono soluzioni, emulsioni o sospensioni sterili. Sono preparate disciogliendo, emulsionando o sospendendo il o i principi attivi e qualunque altro eccipiente aggiunto in acqua, in un adatto liquido non acquoso che può essere non sterile se giustificato o in una miscela di questi veicoli.

Le soluzioni per preparazioni iniettabili, esaminate in condizioni di luce adatta, sono limpide e praticamente prive di particelle.

Le emulsioni per preparazioni iniettabili non mostrano segni di separazione di fase. Le sospensioni per preparazioni iniettabili possono presentare un sedimento che è facilmente disperso all'agitazione per dare una sospensione che rimane sufficientemente stabile per permettere di prelevare la corretta dose.

Preparazioni multidosse. Le iniezioni acquose multidosse contengono un adatto antimicrobico ad una concentrazione appropriata eccetto quando la preparazione ha di per sé adeguate proprietà antimicrobiche. Quando una preparazione per uso parenterale è fornita in un contenitore multidosse, sono indicate le precauzioni da prendere per la sua somministrazione ed in particolare per la sua conservazione tra prelievi successivi.

Antimicrobici. Le preparazioni acquose che vengono preparate usando condizioni asettiche e che non pos-

sono essere sterilizzate al termine del procedimento possono contenere un adatto antimicrobico in concentrazione appropriata.

Non viene aggiunto alcun antimicrobico quando:

- il volume da iniettare in una dose unica supera i 15 ml, se non diversamente giustificato,
- la preparazione è destinata alla somministrazione per vie dove, per ragioni mediche, non è accettabile un antimicrobico, quali quella intracisternale, epidurale, intratcale o per qualsiasi altra via che dia accesso al liquido cerebrospinale, o intra- o retro-oculare.

Tali preparazioni vengono presentate in contenitori a dose unica.

PRODUZIONE

Nella produzione di preparazioni iniettabili contenenti particelle disperse, sono prese misure atte ad assicurare controllate ed idonee dimensioni delle particelle in relazione all'uso previsto.

Preparazioni a dose unica. Il volume della preparazione iniettabile in un contenitore a dose unica è sufficiente a permettere il prelievo e la somministrazione della dose nominale con una tecnica usuale (2.9.17).

SAGGI

Uniformità delle unità di dosaggio. Le sospensioni per iniezione a dose unica soddisfano al saggio dell'uniformità delle unità di dosaggio (2.9.40) o, se giustificato ed autorizzato, al saggio per l'uniformità di contenuto e/o al saggio di uniformità di massa descritti qui di seguito. Le droghe vegetali e le preparazioni a base di droghe vegetali presenti in questa forma farmaceutica non sono soggette alle disposizioni di questo paragrafo.

Uniformità di contenuto (2.9.6). Se non diversamente prescritto o giustificato ed autorizzato, le sospensioni per iniezioni a dose unica con un contenuto in principio attivo inferiore a 2 mg o al 2 per cento della massa totale, soddisfano al saggio A per l'uniformità di contenuto per le preparazioni a dose unica. Se la preparazione ha più di un principio attivo, la specifica si applica solo a quei principi attivi che rispondono alle condizioni di cui sopra.

Endotossine batteriche-pirogeni. Viene effettuato un saggio per le endotossine (2.6.14) o, dove giustificato e autorizzato, il saggio per i pirogeni (2.6.8). Raccomandazioni sui limiti per le endotossine batteriche sono date nel capitolo 2.6.14.

Preparazioni per uso umano. La preparazione soddisfa al saggio per le endotossine batteriche (2.6.14) o al saggio per i pirogeni (2.6.8).

Preparazioni per uso veterinario. Quando il volume da iniettare in una dose unica è di 15 ml o più ed è equivalente ad una dose di 0,2 ml o più per chilogrammo di massa corporea, la preparazione soddisfa al saggio per le endotossine batteriche (2.6.14) o al saggio per i pirogeni (2.6.8).

Qualsiasi preparazione. Dove l'etichetta indica che la preparazione è priva di endotossine batteriche o aprogena, rispettivamente, la preparazione soddisfa al saggio per le endotossine batteriche (2.6.14) o al saggio per i pirogeni (2.6.8).

Infusioni

DEFINIZIONE

Le infusioni sono soluzioni acquose o emulsioni, con acqua come fase continua, sterili; esse vengono generalmente rese isotoniche con il sangue. Sono principalmente destinate alla somministrazione in grande volume. Le infusioni non contengono alcun antimicrobico aggiunto.

Le soluzioni per infusione, esaminate in condizioni adatte di visibilità, sono limpide e praticamente esenti da particelle.

Le emulsioni per infusione non mostrano alcuna evidenza di separazione di fase.

PRODUZIONE

Nella produzione di infusioni contenenti particelle disperse sono prese misure atte ad assicurare idonee e controllate dimensioni delle particelle in relazione all'uso previsto.

Il volume dell'infusione nel contenitore è sufficiente a permettere il prelievo e la somministrazione della dose nominale operando normalmente (2.9.17).

SAGGI

Endotossine batteriche-pirogeni. Soddisfano al saggio per le endotossine batteriche (2.6.14) o, se giustificato e autorizzato, al saggio per i pirogeni (2.6.8). Per quest'ultimo saggio, iniettare 10 ml per chilogrammo di massa corporea in ciascun coniglio, se non diversamente giustificato e autorizzato.

Concentrati per preparazioni iniettabili o infusioni

DEFINIZIONE

I concentrati per preparazioni iniettabili o infusionsi sono soluzioni sterili destinate a preparazioni iniettabili o infusione dopo diluizione. Vengono diluiti a un volume prescritto con un dato liquido prima della somministrazione. Dopo diluizione, soddisfano alle specifiche per preparazioni iniettabili o infusionsi.

SAGGI

Endotossine batteriche-pirogeni. Soddisfano alle specifiche stabilite per le preparazioni iniettabili o per le infusionsi, dopo diluizione ad un appropriato volume.

Polveri per preparazioni iniettabili o infusionsi

DEFINIZIONE

Le polveri per preparazioni iniettabili o infusionsi sono sostanze solide, sterili, ripartite nei loro contenitori finali e che, quando vengono agitate con il volume prescritto di un dato liquido sterile, danno luogo rapidamente a soluzioni limpide e praticamente prive di particelle o a sospensioni uniformi. Dopo dissoluzione o sospensione, esse soddisfano alle specifiche per le iniezioni o per le infusionsi.

I prodotti liofilizzati per uso parenterale sono considerati come polveri per preparazioni iniettabili o infusionsi.

PRODUZIONE

L'uniformità di contenuto e l'uniformità di massa di prodotti liofilizzati per uso parenterale sono assicurate dal controllo in produzione della quantità di soluzione prima della liofilizzazione.

SAGGI

Uniformità delle unità di dosaggio. Le polveri per preparazione iniettabili o infusionsi soddisfano al saggio dell'uniformità delle unità di dosaggio (2.9.40) o, se giustificato ed autorizzato, al saggio per l'uniformità di con-

Preparazioni per inalazione

tenuto e/o al saggio di uniformità di massa descritti qui di seguito. Le droghe vegetali e le preparazioni a base di droghe vegetali presenti in questa forma farmaceutica non sono soggette alle disposizioni di questo paragrafo.

Uniformità di contenuto (2.9.6). Se non diversamente prescritto o giustificato e autorizzato, le polveri per preparazioni iniettabili o infusioni con un contenuto in principio attivo inferiore a 2 mg o al 2 per cento della massa totale o con una massa unitaria uguale o inferiore a 40 mg soddisfano al saggio A per l'uniformità di contenuto di preparazioni a dose unica. Se la preparazione contiene più di un principio attivo, la specifica si applica solo a quelli che corrispondono alle condizioni di cui sopra.

Uniformità di massa (2.9.5). Polveri per preparazioni iniettabili o infusioni, soddisfano al saggio per l'uniformità di massa di preparazioni a dose unica. Se per tutti i principi attivi è prescritto il saggio per l'uniformità di contenuto, il saggio per l'uniformità di massa non è richiesto.

Endotossine batteriche-pirogeni. Soddisfano alle specifiche fissate per preparazioni iniettabili o per infusioni, dopo dissoluzione o sospensione in un adatto volume di liquido.

ETICHETTE

L'etichetta indica le istruzioni per l'allestimento di preparazioni iniettabili e di infusioni.

Gel per preparazioni iniettabili

DEFINIZIONE

I gel per preparazioni iniettabili sono gel con una viscosità adatta a garantire un rilascio modificato della/delle sostanze attive al sito di iniezione.

Impianti

DEFINIZIONE

Gli impianti sono preparazioni solide, sterili, di dimensione e forma adatte per l'impianto e il rilascio del/dei principi attivi per un periodo di tempo prolungato. Ciascuna dose viene fornita in un contenitore sterile.

Sodio. Non più di 50,0 ppm, determinato mediante spettrometria di emissione atomica (*Metodo I, 2.2.22*).

Soluzione in esame. Usare l'acqua in esame. Se il contenuto di sodio è superiore a 10 mg per litro, diluire con *acqua distillata R*, fino ad ottenere una concentrazione adatta per l'apparecchio usato.

Soluzioni di riferimento. Preparare le soluzioni di riferimento (0, 2,5, 5,0, 7,5, e 10 ppm) usando la *soluzione standard di sodio (Na 200 ppm) R*.

Misurare l'intensità dell'emissione a 589 nm.

Zinco. Non più di 0,1 ppm, determinato mediante spettrometria di assorbimento atomico (*Metodo I, 2.2.23*). Usare attrezzature di campionamento e analitiche esenti da zinco o che non cedono zinco nelle condizioni di utilizzazione.

Soluzione in esame. Usare l'acqua in esame.

Soluzioni di riferimento. Preparare le soluzioni di riferimento (da 0,05 ppm a 0,15 ppm di zinco) usando una *soluzione standard di zinco (Zn 100 ppm) R*.

Misurare l'assorbanza a 213,9 nm usando una lampada a catodo cavo allo zinco come sorgente di radiazione ed una fiamma ossidante aria-acetilene.

Contaminazione microbica. TAMC: criterio di accettazione 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Endotossine batteriche (*2.6.14*). Non più di 0,25 U.I./ml.

0169

ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI

Aqua ad inyectabilia

H₂O

M_r 18,02

DEFINIZIONE

Acqua per la preparazione di medicinali per somministrazione parenterale quando come veicolo è usata acqua (acqua per preparazioni iniettabili in grande volume), e per la dissoluzione o la diluizione di sostanze o preparazioni per somministrazione parenterale (acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili).

Acqua per preparazioni iniettabili
in grande volume

PRODUZIONE

L'acqua per preparazioni iniettabili in grande volume si ottiene da acqua che soddisfa alle disposizioni sull'acqua per il consumo umano emanate dall'Autorità competente o da acqua purificata per distillazione in un apparecchio le cui parti a contatto con l'acqua sono di vetro neutro, quarzo o metallo idoneo e che è munito di un dispositivo che impedisce il trascinamento di gocce. È essenziale una corretta manutenzione dell'apparecchio. La prima porzione del distillato, ottenuta quando l'apparecchio comincia a funzionare, deve essere scartata e il distillato è raccolto e conservato.

Per assicurare la qualità appropriata dell'acqua, sono applicate procedure convalidate e controlli di processo della conduttività elettrica e il regolare monitoraggio microbiologico.

L'acqua per preparazioni iniettabili in grande volume viene conservata e distribuita in condizioni designate a prevenire la crescita di microrganismi e ad evitare ogni altra contaminazione.

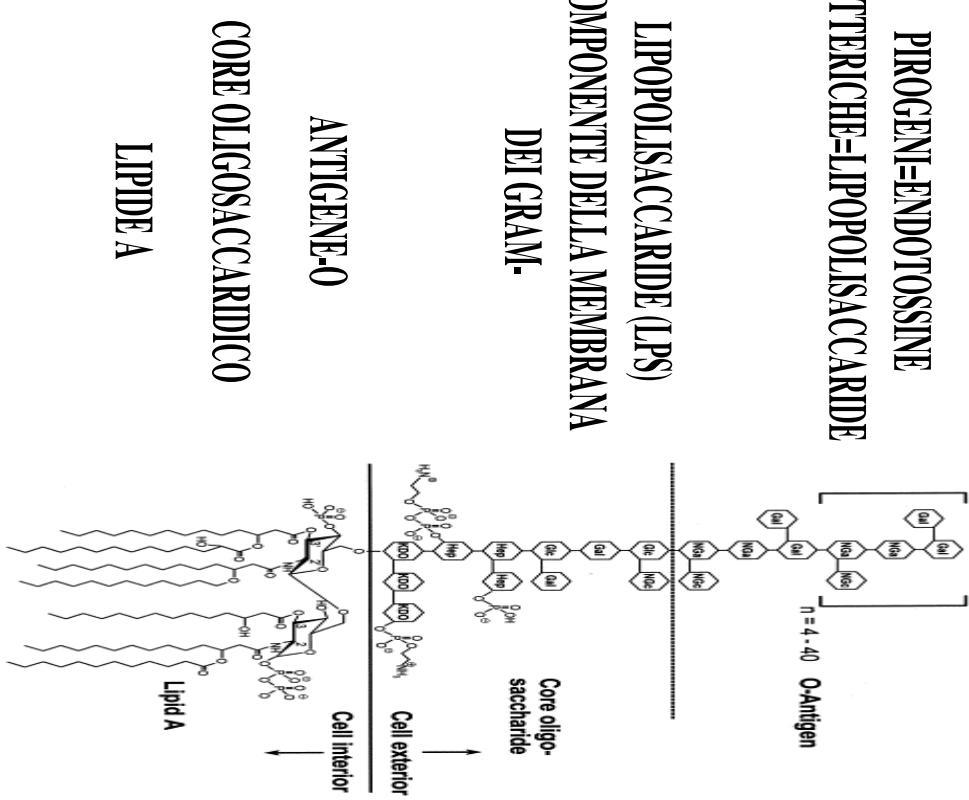
Monitoraggio microbiologico. Durante la produzione e la successiva conservazione debbono essere prese appropriate misure per garantire che la conta microbiologica sia adeguatamente controllata e monitorata. Appropriati livelli di allerta e di intervento vengono stabiliti per individuare evoluzioni indesiderabili. In condizioni normali un appropriato livello di intervento è quello di una conta microbiologica di 10 UFC per 100 ml, determinata mediante filtrazione su una membrana la cui dimensione nominale dei fori non è più grande di 0,45 µm, utilizzando agar R2A e almeno 200 ml di acqua per preparazioni iniettabili in grande volume e incubando a 30-35 °C per non meno di 5 giorni. Nei casi di preparazioni iniettabili per un trattamento asettico, può essere necessario applicare livelli di allerta più restrittivi.

Agar R2A

Estratto di lievito	0,5 g
Peptone proteoso	0,5 g
Idrolizzato di caseina	0,5 g
Glucosio	0,5 g
Amido	0,5 g
Potassio fosfato dibasico	0,3 g
Magnesio sulfato amido	0,024 g
Sodio piruvato	0,3 g
Gelosio	15,0 g
Acqua depurata q.b.a.	1000 ml

STRUTTURA DEL LPS

PIROGEN=ENDOTOSINE
BATTERICHE=LIPOPOLISACCARIDE



RIMOZIONE DELLE ENDOTOSINE

- ♦ STERILIZZAZIONE COL CALORE SECCO
(250°C, 30 min)
- ♦ TRATTAMENTO CON ACIDI O ALCALIFORTI
- ♦ ADSORBIMENTO SU CARBONE ATTIVO
- ♦ DISTILLAZIONE
- ♦ OSMOSI INVERSA
- ♦ ULTRAFILTRAZIONE

TEST PER EVIDENZIARE LE ENDOTOSINE

❖ TEST NEL CONIGLIO

❖ L.A.L. (LIMULUS AMOEBOCITE LYSATE) TEST



2.6.14. ENDOTOSSINE BATTERICHE

Il saggio per le endotossine è usato per rivelare o quantificare, mediante un lisato di amebociti di limulo (*Limulus polyphemus* o *Tachypleus tridentatus*), le endotossine che derivano dai batteri gram-negativi. Ci sono tre tecniche per questo saggio: la tecnica di gelificazione, basata sulla formazione di un gel; la tecnica turbidimetrica, basata sullo sviluppo di torbidità dopo lo sfaldamento di un substrato endogeno; la tecnica cromogena, basata sullo sviluppo di colore dopo lo sfaldamento di un complesso sintetico peptide-cromogeno.

In questo capitolo sono descritti i sei metodi seguenti:

Metodo A. Metodo di gelificazione: saggio limite.
Metodo B. Metodo di gelificazione: saggio semi-quantitativo.

Metodo C. Metodo cinetico turbidimetrico.

Metodo D. Metodo cinetico cromogeno.

Metodo E. Metodo cromogeno al punto finale.

Metodo F. Metodo turbidimetrico al punto finale.

Effettuare il saggio con uno dei sei metodi. In caso di dubbio o di disputa la decisione finale è presa sulla base del metodo A, se non diversamente indicato nella monografia.

Effettuare il saggio in modo da evitare la contaminazione endotossinica.

Apparecchiatura

Depirogenare tutta la vetreria e gli altri apparecchi stabili al calore in una stufa ad aria calda usando un metodo convalidato. Generalmente, la durata e la temperatura minime sono 30 min a 250 °C. Se si utilizzano apparecchi di plastica, come piastre di micro-titolazione o puntali per pipette automatiche, usare apparecchi che sono esenti da endotossine rivelabili e da effetti interferenti con il saggio.

NOTA: In questo capitolo il termine «provetta» indica tutti i tipi di recipiente, per esempio i pozzetti di una piastra per microtitolazione.

Preparazione della soluzione madre di endotossina standard

La soluzione madre di endotossina standard è preparata da uno standard di endotossina di riferimento che è stato titolato per confronto con lo Standard Internazionale, per esempio *Endotossina standard PBR*.

Il contenuto di endotossine è espresso in Unità Internazionali (U.I.). L'equivalenza in Unità Internazionali dello Standard Internazionale è stabilita dall'O.M.S.

NOTA: Una Unità Internazionale (U.I.) di endotossina equivale ad una Unità Endotossinica (U.E.).

Per la preparazione e la conservazione della soluzione madre di endotossina standard seguire le specifiche del foglio illustrativo e dell'etichetta.

Preparazione delle soluzioni di endotossina standard

Dopo mescolamento energico della soluzione madre di endotossina standard preparare le serie di diluizioni appropriate di questa soluzione usando acqua per il saggio delle endotossine batteriche (acqua SEB). Usare le soluzioni nel più breve tempo possibile per evitare la perdita di attività a causa dell'adsorbimento.

Preparazione delle soluzioni in esame

Preparare le soluzioni in esame sciogliendo o diluendo le sostanze attive o i medicinali usando acqua SEB. Alcune sostanze o preparazioni possono essere disciolte o diluite più appropriatamente in altre soluzioni acquose. Se necessario, aggiustare il pH della soluzione in esame (o della diluizione) in modo che il pH della miscela del lisato e della soluzione in esame sia compreso nell'intervallo di pH specificato dal produttore del lisato. Questo generalmente si applica per un prodotto con un pH nell'intervallo tra 6,0 e 8,0. Il pH può essere aggiustato usando acidi, basi o un tampone appropriato, come raccomandato dal produttore del lisato. Gli acidi e le basi possono essere preparati da concentrati o solidi usando acqua SEB in recipienti esenti da endotossine rivelabili. I tamponi devono essere convalidati come esenti da endotossine rivelabili e da fattori interferenti.

Determinazione della Massima Diluizione Valida

La Massima Diluizione Valida (MDV) è la massima diluizione ammessa di un campione alla quale può essere determinato il limite endotossinico. Determinare la MDV mediante l'espressione seguente:

$$MDV = \frac{\text{limite endotossinico} \times \text{concentrazione della soluzione in esame}}{K}$$

Limite endotossinico: il limite di endotossine per le sostanze attive somministrate per via parenterale, definito in base alla dose, è uguale a

$$\frac{K}{M}$$

K = dose pirogenica soglia di endotossina per chilogrammo di massa corporea e per ora,

M = dose massima raccomandata di prodotto per chilogrammo di massa corporea e per ora.

METODO

Introdurre in un imbuto asciutto, la cui apertura alla base è stata ostruita opportunamente, senza compattare, un campione in esame pesato con l'accuratezza dello 0,5 per cento. La quantità del campione dipende dal volume apparente e dall'apparecchio usato. Sbloccare l'apertura inferiore dell'imbuto e misurare il tempo necessario perché l'intero campione defluisce dall'imbuto. Effettuare tre determinazioni.

in rapporto al volume dichiarato, una quantità di preparazione che potrebbe rappresentare un rischio qualora venisse somministrato l'intero contenuto.

Le suspensioni e le emulsioni devono essere agitate prima del prelevamento del contenuto e prima della determinazione della densità. Le preparazioni oleose o viscose possono essere riscaldate, se necessario, secondo le istruzioni riportate sull'etichetta e agitate energeticamente immediatamente prima del prelevamento del contenuto. Questo viene poi raffreddato a 20–25 °C prima di misurare il volume.

ESPRESSIONE DEI RISULTATI

La capacità di scorrimento viene espressa in secondi e decimi di secondo, riferita a 100 g di campione.

I risultati dipendono dalle condizioni di conservazione del materiale in esame.

I risultati possono essere espressi:

- a) come la media delle determinazioni, se nessuno dei singoli valori si scosta dalla media di più del 10 per cento;
- b) come un intervallo di valori, se i singoli valori si scostano dalla media di più del 10 per cento;
- c) come un grafico della massa in funzione del tempo di flusso;
- d) come un tempo infinito, se l'intero campione non defluisce dall'apparecchio.

2.9.17. SAGGIO PER IL VOLUME ESTRAIBILE DELLE PREPARAZIONI PARENTERALI

Le soluzioni iniettabili possono essere fornite in contenitori monodose (come fiale, siringhe preriempite o cartucce) riempiti con un volume di soluzione iniettabile sufficiente a consentire la somministrazione del volume nominale dichiarato in etichetta.

La conformità con le specifiche per il volume estraibile è assicurata dal riempimento con un volume in lieve eccesso rispetto al volume che deve essere prelevato. L'eccesso di volume è stabilito in base alle caratteristiche del prodotto. Il recipiente monodose non contiene,

CONTENITORI MONODOSE

Scegliere un contenitore se il volume nominale è di 10 ml o più, tre contenitori se il volume nominale è più di 3 ml e meno di 10 ml o cinque contenitori se il volume nominale è di 3 ml o meno. Prelevare singolarmente il contenuto totale di ciascun contenitore scelto con una siringa ipodermica asciutta di capacità non superiore a tre volte il volume da misurare e munita di un ago di calibro 21 e di lunghezza non inferiore a 2,5 cm. Espellere tutte le bolle d'aria dalla siringa e dall'ago, poi travasare il contenuto della siringa, senza vuotare l'ago, in un cilindro normalizzato asciutto (graduato per contenere piuttosto che per rilasciare i volumi indicati) di dimensione tale che il volume da misurare occupi almeno il 40 per cento del suo volume graduato. Il volume del contenuto in millilitri può anche essere calcolato come la massa in grammi divisa per la densità.

Per contenitori con un volume nominale di 2 ml o meno, i contenuti di un numero sufficiente di contenitori possono essere riuniti per ottenere il volume richiesto per la misura purché per ciascun contenitore venga usata una singola siringa con ago. I contenuti di contenitori da 10 ml o più si possono determinare aprendo i contenitori e vuotando i contenuti direttamente nel cilindro graduato o nel becher tarato.

Il volume non è inferiore al volume nominale nel caso di contenitori esaminati singolarmente o, nel caso di contenitori con un volume nominale di 2 ml o meno, non è inferiore alla somma dei volumi nominali dei contenitori considerati insieme.

CONTENITORI MULTIDOSE

Per preparazioni iniettabili in contenitori multidosè per i quali l'etichetta stabilisca un dato numero di dosi di un volume fissato, scegliere un contenitore e procedere come indicato per contenitori monodosè utilizzando un numero di singole siringhe con ago corrispondente al numero di dosi indicato.

Il volume è tale che ciascuna siringa rilascia non meno della dose fissata.

CARTUCCE E SIRINGHE PRERIEMPITE

Scegliere un contenitore se il volume nominale è 10 ml o più, tre contenitori se il volume nominale è più di 3 ml e meno di 10 ml oppure cinque contenitori se il volume nominale è di 3 ml o meno. Se necessario, dotare i contenitori degli accessori necessari per il loro uso (ago, pistone, siringa) e trasferire l'intero contenuto di ciascun contenitore, senza vuotare l'ago, in un becher tarato asciutto premendo lentamente e regolarmente il pistone. Determinare il volume in millilitri, calcolato dalla massa in grammi divisa per la densità.

Il volume misurato per ciascuno dei contenitori non è inferiore al volume nominale.

INFUSIONI PARENTERALI

Scegliere un contenitore. Trasferire il contenuto in un cilindro graduato asciutto di capacità tale che il volume da misurare occupi almeno il 40 per cento del volume nominale del cilindro. Misurare il volume trasferito.

Il volume misurato non è inferiore al volume nominale.

2.9.19. CONTAMINAZIONE PARTICELLARE: PARTICELLE NON VISIBILI

La contaminazione particellare delle preparazioni iniettabili e delle infusioni endovenose è costituita da particelle estranee, non disciolte e mobili, diverse dalle bolle di gas, involontariamente presenti nelle soluzioni.

Per la determinazione della contaminazione particellare vengono qui di seguito specificati due metodi, il Metodo 1 (*Saggio della conta particellare per intercettazione di un raggio luminoso*) e il Metodo 2 (*Saggio della conta particellare al microscopio*). Quando si esaminano preparazioni iniettabili ed infusioni endovenose per la ricerca di particelle non visibili è preferibile applicare il Metodo 1. Tuttavia può essere necessario saggiare alcune preparazioni con la conta delle particelle per intercettazione di un raggio luminoso e poi con la conta delle particelle al microscopio per arrivare alla conclusione di conformità alle specifiche.

Non tutte le preparazioni parenterali possono essere saggiate per la contaminazione da particelle non visibili con uno o entrambi questi metodi. Quando il Metodo 1 non è applicabile, per esempio nel caso di preparazioni che hanno trasparenza ridotta o viscosità elevata, il saggio si effettua con il Metodo 2. Sono esempi le emulsioni, le preparazioni colloidali e liposomiali. Similmente, le preparazioni che danno origine a bolle d'aria o di gas quando vengono trasferite nel sensore possono richiedere il saggio della conta delle particelle al microscopio. Se la viscosità della preparazione da saggiare è così elevata da precludere il suo esame con entrambi i metodi, si può fare una diluizione quantitativa con un adatto diluente per diminuirne la viscosità quanto necessario per permettere di effettuare l'analisi.

I risultati ottenuti nell'esame per la contaminazione particellare di una singola unità o di un gruppo di unità non possono essere extrapolati con certezza ad altre unità che rimangono non esaminate. Così, si devono sviluppare piani di campionamento statisticamente validi se bisogna trarre dai dati osservati conclusioni certe per caratterizzare il livello di contaminazione particellare in un grande gruppo di unità.

METODO 1. SAGGIO DELLA CONTA PARTICELLARE PER INTERCETTAZIONE DI UN RAGGIO LUMINOSO

Utilizzare un apparecchio appropriato, basato sul principio della intercettazione di un raggio luminoso, che permette la determinazione automatica della grandezza delle particelle e del loro numero in funzione della dimensione.

L'apparecchio viene tarato utilizzando idonei materiali di riferimento certificati costituiti da dispersioni di particelle sferiche di grandezza nota, compresa tra 10 µm e 25 µm. Effettuare una dispersione di tali particelle di riferimento in *acqua esente da particelle R* evitando che si formino aggregati di particelle durante la dispersione.

Precareazioni generali

Effettuare il saggio in condizioni da limitare la contaminazione particellare, preferibilmente in una cappa a flusso laminare.

Lavare molto accuratamente la vetreria utilizzata e l'apparecchiatura usata per la filtrazione, eccetto le membrane filtranti, con una soluzione detergente calda e risciacquare abbondantemente con acqua per eliminare ogni traccia di detergente. Immediatamente prima dell'uso, risciacquare l'apparecchio dall'alto al basso, all'esterno e successivamente all'interno, con *acqua esente da particelle R*.

Evitare di introdurre bolle d'aria nella preparazione in esame, specialmente durante il trasferimento di frazioni della preparazione nel recipiente in cui viene effettuata la determinazione.

Al fine di verificare che l'ambiente sia adatto per il saggio, che i recipienti di vetro siano convenientemente puliti e che l'acqua da utilizzare sia esente da particelle, viene effettuato il saggio seguente: determinare la contaminazione particellare su cinque campioni di *acqua esente da particelle R*, ciascuno da 5 ml, seguendo il procedimento di seguito descritto. Se il numero di particelle di dimensione uguale o superiore a 10 µm è maggiore di 25 per i 25 ml riuniti, le precauzioni prese per il saggio non sono sufficienti. Le fasi preparatorie devono essere ripetute fino a che l'ambiente, la vetreria e l'acqua siano idonei al saggio.

Metodo

Mescolare il contenuto del recipiente capovolgendo lentamente lo stesso per 20 volte successive. Se necessario, rimuovere cautamente la chiusura ermetica. Lavare le superfici esterne dell'apertura del recipiente utiliz-

zando un getto di *acqua esente da particelle R* e rimuovere la chiusura, avendo cura di evitare la contaminazione del contenuto. Eliminare le bolle di gas in modo appropriato, come lasciando a riposo la soluzione per 2 min o per sonicazione.

Per parenterali di grande volume, si esaminano singole unità. Per parenterali di piccolo volume, inferiore a 25 ml, si uniscono i contenuti di 10 o più unità in un contenitore pulito per ottenere un volume di non meno di 25 ml; se giustificato ed autorizzato, la soluzione in esame può essere preparata mescolando i contenuti di un appropriato numero di fiale e diluendo a 25 ml con *acqua esente da particelle R* o con un adatto solvente senza contaminazione particellare quando l'*acqua esente da particelle R* non sia disponibile. Parenterali di piccolo volume con un volume di 25 ml o più possono essere esaminati singolarmente.

Le polveri per uso parenterale vengono ricostituite con *acqua esente da particelle R* o con adatto solvente senza contaminazione particellare quando non sia disponibile *acqua esente da particelle R*.

Il numero di campioni in esame deve essere sufficiente a dare una valutazione statisticamente valida. Per parenterali di grande volume o per parenterali di piccolo volume che abbiano un volume di 25 ml o più, si possono esaminare meno di 10 unità, in base ad un appropriato programma di campionamento.

Prelevare quattro porzioni, ciascuna non inferiore a 5 ml, e contare il numero di particelle con grandezza uguale o superiore a 10 µm e a 25 µm. Calcolare il numero medio di particelle nella preparazione in esame, non tenendo conto del risultato relativo alla prima porzione.

Valutazione

Per preparazioni fornite in contenitori con un volume nominale maggiore di 100 ml, applicare i criteri del saggio 1.A.

Per preparazioni fornite in contenitori con un volume nominale inferiore a 100 ml, applicare i criteri del saggio 1.B.

Per preparazioni fornite in contenitori con un volume nominale di 100 ml, applicare i criteri del saggio 1.B.

Se il numero medio di particelle supera i limiti, esaminare la preparazione con il Saggio della conta particellare al microscopio.

Saggio 1.A.

Soluzioni per infusione endovenosa o soluzioni per preparazioni iniettabili fornite in contenitori con un contenuto nominale maggiore di 100 ml.

La preparazione soddisfa al saggio se il numero medio delle particelle presenti nelle unità in esame non supera, per millilitro, 25 di dimensione uguale o maggiore di 10 µm e 3 di dimensione uguale o maggiore di 25 µm.

Saggio 1.B.

Soluzioni per infusione endovenosa o soluzioni per preparazioni iniettabili fornite in contenitori con un contenuto nominale inferiore a 100 ml.

La preparazione soddisfa al saggio se il numero medio delle particelle presenti nelle unità in esame non supera, per contenitore, 6000 di dimensione uguale o maggiore di 10 µm e 600 di dimensione uguale o maggiore di 25 µm.

METODO 2. SAGGIO DELLA CONTA PARTICELLARE AL MICROSCOPIO

Utilizzare un adatto microscopio binoculare, un sistema filtrante per trattenere le particelle contaminanti e una membrana filtrante per l'esame.

Il microscopio è fornito di un micrometro oculare tarato con un obiettivo micrometrico, un portaoggetti meccanico in grado di tenere ferma e di muovere trasversalmente l'intera area di filtrazione della membrana filtrante, 2 fonti di luce adatte a fornire una illuminazione episcopica oltre all'illuminazione obliqua, regolato a 100 ± 10 ingrandimenti.

Il micrometro oculare è un reticolo circolare (vedi Figura 2.9.19. 1) e consiste di un largo cerchio diviso da croci di collimazione in quadranti, di cerchi trasparenti e neri del diametro di 10 µm e di 25 µm a 100 ingrandimenti e di una scala lineare graduata in incrementi di 10 µm. Viene tarato per mezzo di un micrometro portaoggetti certificato da una istituzione o nazionale o internazionale standard. E' ritenuto accettabile un errore relativo della scala lineare del reticolo entro ± 2 per cento. Il cerchio largo è indicato come il Campo Reticolare Visivo (CRV).

2.9.20. CONTAMINAZIONE PARTICELLARE: PARTICELLE VISIBILI

La contaminazione particellare delle preparazioni iniettabili e delle infusioni endovenose è costituita da particelle estranee, non disciolte e mobili, diverse dalle bolle di gas, involontariamente presenti nelle soluzioni.

Questo saggio si propone di offrire un metodo semplice per la valutazione visiva della qualità delle soluzioni parenterali riguardo le particelle visibili. Possano essere usati altri metodi convalidati.

APPARECCHITURA

L'apparecchio (vedi Figura 2.9.20.-1) è costituito da un dispositivo per l'ispezione visiva che prevede:

- un pannello nero opaco di appropriata dimensione posto in posizione verticale,
- un pannello bianco non abbagliante di dimensioni appropriate posto in posizione verticale di fianco al pannello nero,

- un portalampada orientabile provvisto di una sorgente di luce bianca schermata ed un adatto diffusore (è idoneo un portalampada contenente due tubi fluorescenti, ciascuno da 13 W e di 525 mm di lunghezza). L'intensità dell'illuminazione nel punto di osservazione viene mantenuta tra 2000 lux e 3750 lux, sebbene valori più alti siano da preferire per i contenitori colorati di vetro e di plastica.

METODO

Rimuovere qualsiasi etichetta dal contenitore e lavare e seccare la parte esterna. Agitare o capovolgere con precauzione ciascun contenitore, evitando di introdurre bolle di aria, ed effettuare l'ispezione visiva per circa 5 s contro il pannello bianco. Ripetere il procedimento contro il pannello nero. Registrare la presenza di qualsiasi particella.

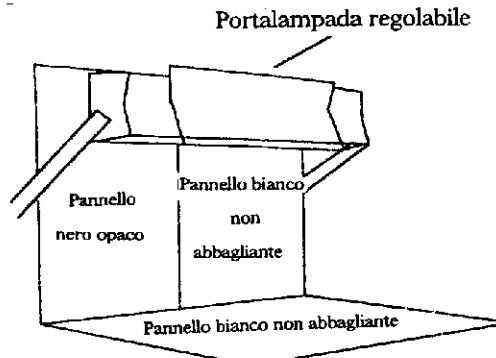


Figura 2.9.20.-1- Apparecchio per le particelle visibili

Pressione Osmotica

$$\pi V = nRT$$

$$\pi = n/V \quad RT = cRT$$

$$\pi = \text{atm}$$

$$V = l$$

n = moli di soluto

R = 0,082 l atm/moli grado K

T = temp assoluta (K)

V_a = volume parziale molare del solvente

Gli elettroliti deboli sono sostanze che disciolte in acqua dissociano reversibilmente negli ioni che li costituiscono e quindi si trovano in soluzione sia nella forma di molecole indissociate che di ioni. All'equazione di sopra va aggiunto il binomio di Van't Hoff: [1 + α (v - 1)].

Si definisce grado di dissociazione, indicato con la lettera greca α la frazione: $\alpha = \text{moli dissociate} / \text{moli totali}$

Si definisce con la lettera greca v il numero di ioni che si originano dalla dissociazione di ogni unità formale (molecola) di sale e si ottiene

- **OSMOLE**: g di soluto che in soluzione si trova come molecole o ioni o aggregati e che è osmoticamente equivalente ai grammi pari al peso molecolare di un non-elettrolita che si comporta idealmente
- **OSMOLALITA'**: n° di osmoli di soluto in 1 Kg di solvente. Massa di soluto che sciolta in 1 Kg di acqua esercita una pressione osmotica pari a quella esercitata da una mole di sostanza non ionizzata ideale sciolta in 1 Kg di acqua.
- **OSMOLARITA'**: n° di osmoli di soluto in 1 L di soluzione. Massa di soluto che sciolta in una quantità di solvente sufficiente ad arrivare a 1L di soluzione, esercita una pressione osmotica pari a quella esercitata da 1 mole di sostanza a comportamento ideale non ionizzata sciolta in 1 L di soluzione.

OSMOLARITÀ'

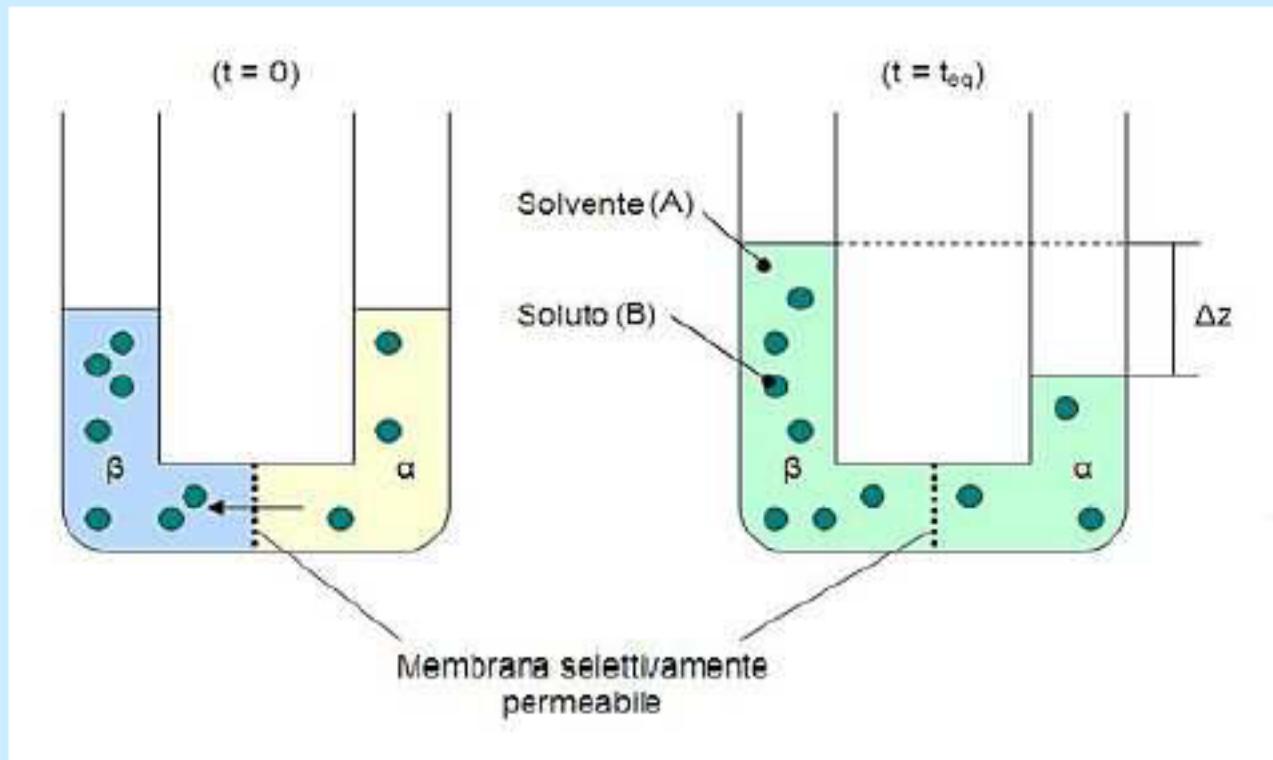
- DIPENDE SOLO DAL NUMERO TOTALE DI MOLECOLE DI SOLUTO
- E' UNA MISURA DI CONCENTRAZIONE
- AUMENTA AL DIMINUIRE DELLA QUANTITÀ DI ACQUA
- L' ACQUA SI MUOVE DA UNA ZONA A BASSA OSMOLARITÀ AD UNA ZONA AD ALTA OSMOLARITÀ
- E' UNA MISURA QUANTITATIVA

TONICITÀ'

- MISURA L' EFFETTO DI SOLUZIONI SUL VOLUME CELLULARE
- LE SOLUZIONI POSSONO ESSERE: ISOTONICHE, IPOTONICHE O IPERTONICHE
- E' UNA MISURA QUALITATIVA
- OSMOLARITÀ E TONICITÀ NON SONO EQUIVALENTI

Pressione Osmotica

$$\pi = c \cdot R \cdot T$$



L'**osmosi** è un processo spontaneo che permette di raggiungere l'equilibrio al tempo t : le due soluzioni diventano isotoniche cioè hanno la stessa concentrazione

Confrontando la pressione osmotica di due soluzioni:

$\pi_A = \pi_B$ soluzioni *isotoniche*

$\pi_A > \pi_B$ la soluzione A è *ipertonica* rispetto alla soluzione B
e la soluzione B è *ipotonica* rispetto alla soluzione A

Se due soluzioni aventi diversa pressione osmotica sono separate da una membrana semipermeabile, si ha passaggio netto di solvente dalla soluzione ipotonica a quella ipertonica fino al raggiungimento di una condizione di equilibrio

1.5 SOLUZIONI ISOTONICHE

La tabella 22 seguente fornisce i dati necessari per modificare una soluzione acquosa di modo che risulti isoosmotica con una soluzione salina normale e presumibilmente isotonica con il sangue e con le lacrime. Sono state incluse anche sostanze che non vengono necessariamente usate per fare soluzioni isotoniche poiché anche questo dato può essere importante. Per preparare una soluzione isotonica con il metodo degli equivalenti di NaCl, l'equivalente osmotico di ogni ingrediente viene calcolato moltiplicando i grammi presenti nella preparazione per l'equivalente di NaCl scegliendo tra quelli della tabella quello che più rappresenta la concentrazione del prodotto nella soluzione; se sono presenti più sostanze ovviamente si sommeranno tutti i valori relativi. Questo valore viene sottratto dalla quantità di NaCl che è richiesta per preparare un determinato volume di soluzione isotonica (0,9%), per esempio 0,54 g per 60 ml, 0,9 g per 100 ml di soluzione. Se la sottrazione fornisce un numero negativo la soluzione è già di per sé ipertonica e non è possibile renderla isotonica senza alterare la concentrazione delle sostanze presenti.

La soluzione può essere resa isotonica anche con sostanze diverse dal NaCl; in questo caso basta dividere i grammi di sale ottenuti in precedenza per gli equivalenti della sostanza alternativa (es. destrosio o acido borico); si ottengono così i grammi di questa sostanza necessari allo scopo.

2 principi attivi di cui sommo gli equivalenti di NaCl della soluzione all'1% =
 $0,18 + 0,09 =$
 0,27 g di NaCl

$0,9 - 0,27 = 0,63$ g
 NaCl da aggiungere a 100 ml della soluzione per renderla isotonica
 Per 50 ml avrei dovuto aggiungere...

TAB. 22 - Equivalenti di NaCl per alcune concentrazioni (P/V) di soluzione

Sostanza chimica	½%	1%	2%	3%	5%	Concentrazione isoosmotica	
Acetazolamide sodica	0,24	0,23	0,23	0,23	—	0,23	3,85%
Acetrizoato metilglucamina	0,09	0,08	0,08	0,08	0,08	0,07	12,12%
Acetrizoato sodico	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,09	9,64%
Acetilcisteina	0,20	0,20	0,20	0,20	—	0,20	4,58%
Acetilsulfanilamide sodica	0,24	0,23	0,23	0,23	—	0,23	3,85%
Acido borico	0,52	0,50	—	—	—	0,47	1,9%
Acido citrico	0,18	0,18	0,17	0,17	0,16	0,16	5,52%
Acido folinico-SF calcio	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04	—	
Acido D-glucuronico	0,20	0,20	0,19	0,19	0,18	0,18	5,02%
Acido L-glutamico	0,25	0,25	0,25	—	—	—	
Acido lattico	0,44	0,41	0,39	—	—	0,39	2,3%
Acido tannico	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	—	
Acido tartarico	0,26	0,25	0,24	0,23	—	0,23	3,9%
Acriflavina	0,10	0,10	0,09	0,09	—	—	
Adenosina fosfato	0,50	0,41	—	—	—	—	
Adifenina cloridrato	0,28	0,22	0,17	0,15	0,12	—	
Adrenalone cloridrato	0,30	0,27	0,24	0,22	—	0,21	4,24%
Alcool	0,65	0,65	—	—	—	0,65	1,39%
Alcool disidratato	0,70	0,70	—	—	—	0,70	1,28%
Alcool polivinilico (99% idrolizzato)	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	—	
Ammonio citrato ferrico verde	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	—	
Argento nitrato	0,33	0,33	0,33	—	—	0,33	2,74%
Argento proteinato debole	0,17	0,17	0,17	0,17	0,16	0,16	5,51%
Argento proteinato forte	0,12	0,08	0,06	0,05	0,04	—	
Benzilpenicillina sodica	0,18	0,18	0,17	0,16	0,16	—	
Betanecolo cloruro	0,50	0,39	0,32	0,30	—	0,30	3,05%
Betazolo cloridrato	0,54	0,51	—	—	—	0,47	1,91%
Bismuto potassio tartrato	0,10	0,09	0,07	0,06	0,05	—	
Bismuto sodio tartrato	0,14	0,13	0,13	0,12	0,11	0,10	8,91%
Bromodifenidramina cloridrato	0,20	0,17	0,14	0,10	0,07	—	
Bromfeniramina maleato	0,10	0,09	0,08	—	—	—	
Bupivacaina cloridrato	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	5,38%
Butubarbitale sodico	0,27	0,27	0,27	0,27	—	0,27	3,33%
Butacaina solfato	0,26	0,20	0,16	0,13	0,10	—	
Butetamina cloridrato	0,28	0,25	0,22	—	—	—	
Butetamina formato	0,28	0,26	0,24	0,21	—	0,20	4,56%
Cacodilato ferrico	0,10	0,09	0,08	—	—	—	

(segue)

Sostanza chimica	0%	1%	2%	3%	5%	Concentrazione isoosmotica
Caffeina	0,08	0,08	—	—	—	—
Calcio aminosalicilato	0,30	0,27	0,23	0,21	—	—
Calcio cloruro (2 H ₂ O)	0,50	0,51	—	—	—	0,53 1,70%
Calcio cloruro (6 H ₂ O)	0,34	0,35	0,36	—	—	0,36 2,5%
Calcio cloruro anidro	0,66	0,68	—	—	—	0,69 1,3%
Calcio edetato disodico	0,21	0,21	0,21	0,20	—	0,20 4,50%
Calcio gluconato	0,18	0,16	0,15	0,14	—	—
Calcio lattato	0,26	0,23	0,22	0,21	—	0,20 4,5%
Calcio lattobionato	0,08	0,08	0,08	0,07	0,07	—
Calcio levulinato	0,30	0,27	0,26	0,25	—	—
Calcio pantotenato	0,20	0,19	0,18	0,17	0,16	0,16 5,6%
Capreomicina solfato	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	—
Carbascolo	0,40	0,36	0,34	—	—	0,32 2,82%
Carbazocromo salicilato	0,38	0,36	0,36	—	—	0,35 2,57%
Carbenicillina sodica	0,20	0,20	0,20	0,20	—	0,20 4,40%
Cefaloridina	0,09	0,07	0,06	0,06	0,05	—
Cefalotina sodica	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13 6,80%
Cefamandolo nafato	0,16	0,14	0,12	0,11	0,10	—
Cefapirina sodica	0,14	0,13	0,13	0,13	0,12	0,11 7,80%
Cefazolina sodica	0,14	0,13	0,12	0,11	0,11	—
Cefoxitina sodica	0,18	0,16	0,15	0,14	0,13	—
Cetrimonio bromuro	0,10	0,09	0,09	0,09	0,08	—
Chinidina gluconato	0,14	0,12	0,11	0,10	—	—
Chinidina solfato	0,14	0,10	0,08	—	—	—
Chinina bisolfato	0,09	0,09	0,09	0,09	—	—
Chinina cloridrato	0,16	0,14	0,13	0,11	—	—
Chinina dicloridrato	0,26	0,23	0,20	0,19	0,18	0,18 5,07%
Chinina urea cloridrato	0,26	0,23	0,22	0,21	—	0,20 4,5%
Cianuro mercurico	0,16	0,15	0,15	0,14	0,13	—
Ciclizina cloridrato	0,20	—	—	—	—	—
Ciclofosfamide	0,10	0,10	0,10	—	—	—
Ciclometicaina	0,16	0,13	0,11	0,10	0,09	—
Ciclopentamina cloridrato	0,36	0,36	0,35	—	—	0,34 2,68%
Ciclopentolato cloridrato	0,22	0,20	0,19	0,18	0,17	0,17 5,30%
Clindamicina fosfato	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08 10,73%
Cloramfenicolo sodio succinato	0,14	0,14	0,14	0,13	0,13	0,13 6,83%
Clorammina-T	0,24	0,23	0,22	0,22	—	0,22 4,1%
Clorciclidina cloridrato	0,24	0,17	0,12	0,09	0,07	—
Clordiazepossido cloridrato	0,24	0,22	0,19	0,18	0,17	0,16 5,50%

(segue)

SOLUZIONE ISOTONICA DI RIFERIMENTO= soluzione allo 0,9% in NaCl

Per le soluzioni di farmaco all'1% sono stati determinati gli equivalenti in NaCl (E_{NaCl})

La presenza di soluti nell'acqua aumenta l'osmolarità e diminuisce il punto di congelamento.

Il punto di congelamento del siero/plasma sanguigno è $-0,52^{\circ} C$, per cui una soluzione Acquosa che congela sa questa temperatura è isotonica con il sangue.

$$W = \frac{0,52 - a}{b}$$

W= %p/v di sostanza isotonizzante nella soluzione finale

a= abbassamento crioscopico della soluzione da isotonizzare

B= abbassamento crioscopico della soluzione con l'1% della sostanza isotonizzante

0,28% p/v KCl aggiungere glucosio anidro per isotonizzare

1% KCl punto congelamento è 0,439

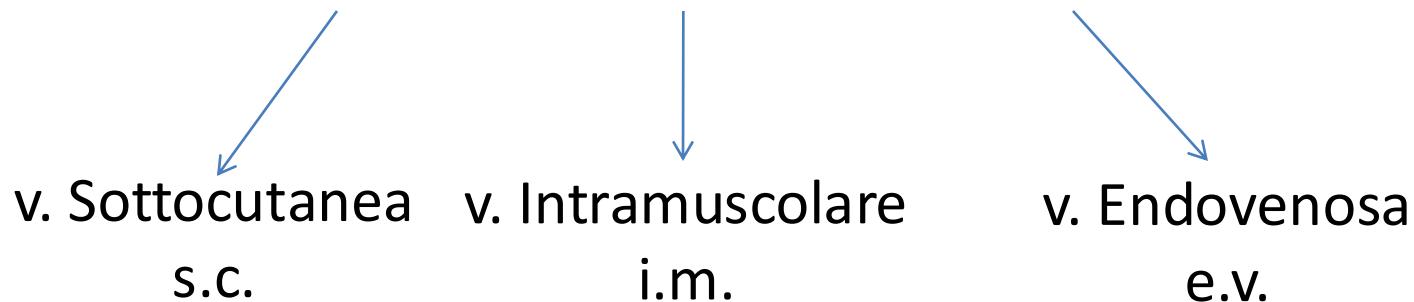
1% glucosio anidro 0,101

$$0,28 \times 0,439 = 0,123^\circ \text{ C}$$

$$W = \frac{0,52 - 0,123}{0,101} = 3,93$$

3,93= %p/v che deve essere aggiunta di glucosio anidro per ottenere una soluzione isotonica

Preparazioni per uso parenterale



Via intradermica

Via subaracnoidea

Via epidurale

Via endocardica

Sec. F.U. XII ed.

Preparazioni iniettabili:
Soluzioni
Emulsioni
sospensioni

Infusioni:
Soluzioni
emulsioni

Concentrati per Polveri per preparazioni
iniettabili o infusions:
Sostanze solide
soluzioni

Impianti:
preparazioni solide

Gel per preparazioni iniettabili

VIA SOMMIN.	VOLUME USUALE (ml)	CARATTER. FORMULAZIONE	FARMACI
PICCOLO VOLUME I.M.	2.0	SOLUZ ACQUOSE ED OLEOSE; SOSPENSIONI ACQUOSE ED OLEOSE; EMULSIONI	
E.V.	<20.0	SOLUZIONI ED ALCUNE EMULSIONI	
S.C.	2.0		INSULINA, VACCINI
GRANDE VOLUME	50-1000	SOLUZIONI ED ALCUNE EMULSIONI	

INTRADERMICA	<0.5	ISOTONICA	MEZZI DIAGNOSTICI
SUBARACNOIDEA		"	"
EPIDURALE		"	ANESTETICI
INTRACARDIACA		"	ADRENALINA
INTRAARTICOLARE		"	ANTIINFIAHM

Soluzioni parenterali di grande volume (LVPs)

1) Soluzioni perfusionali:

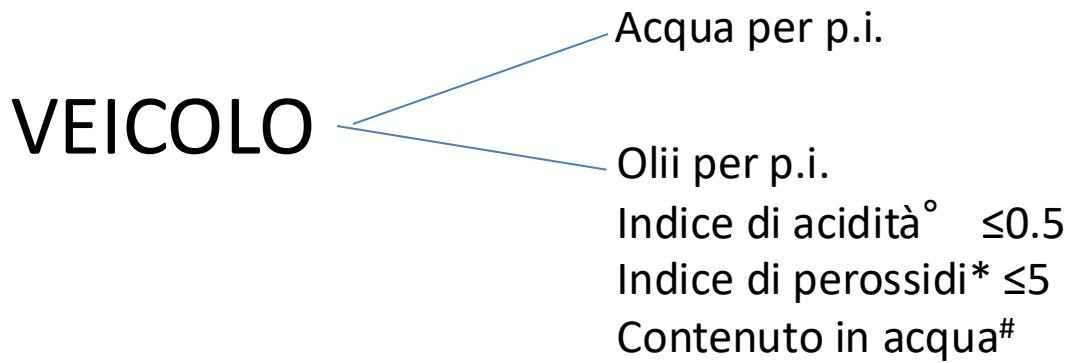
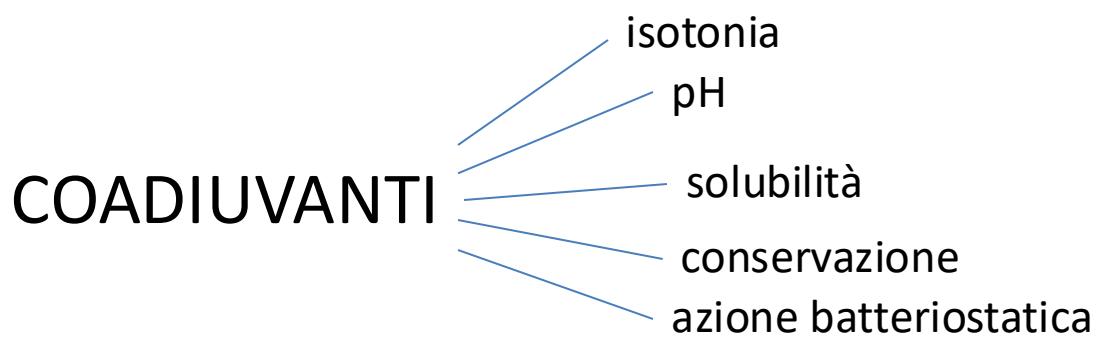
- Soluzione reidratante elettrolitica
- Soluzione reidratante energetica
- Soluzione alcalinizzante
- Condizioni di sterilità, apirogenicità, controllo grado di contaminazione particellare
- Cappe a flusso laminare, membrane filtranti
- Incompatibilità chimico fisiche, variazioni di pH
- Soluzione nutrizionale parenterale totale (NPT) glucosio 25%

2) Soluzioni per emodialisi (elettroliti, glucosio)

3) Soluzioni anticoagulanti

4) Soluzioni per dialisi peritoneale

5) Soluzioni per irrigazioni



° mg di KOH che neutralizzano gli acidi liberi di 1g di olio

*40mg di ossigeno attivo/kg di olio

metodo di Karl Fischer ≤ 0.3

VEICOLI PER PREPARAZIONI INNETTABILI

I VEICOLI PER LE PREPARAZIONI INNETTABILI POSSONO

ESSERE:

-ACQUA (DEVE RISONDERE AD UNA SERIE DI REQUISITI
CHIMICI DEVE ESSERE APIROGENA)

-SOLVENTI IDROFILI NON ACQUOSI (ALCOOL ETILICO,
GLICOLE PROPYLENICO, GLICEROLO, POLIETILENGLICOLI
200, 300 E 400)

-OLI VEGETALI (DI SESAMO, DI OLIVA, DI MANDORLE
DOLCI, DI ARACHIDE, DI SEMI DI COTONE; USATI PER
SOMMINISTRAZIONI S.C, E.I.M.)

-OLI SEMISINTETICI (OLEATO DI ETILE, MYGLIOL, ETC.)

COADIUVANTI PER PREPARAZIONI PARENTERALI

ATTIVITA'	COMPOSTI	CONC USUALE %
ANESTETICA LOCALE	LIDOCAINA	0.5-1
	ALCOOL BENZILICO	1
ANTIOSSIDANTE	ACIDO ASCORBICO	0.01-0.1
	BUTILIDROSSIANISOLO	0.01-0.02
	SODIO BISOLFITO	0.1-0.15
	TIOGLICEROLO	0.1-0.15
CHELANTE	SODIO EDETATO	0.01-0.05
CONSERVANTE	BENZalconio CLORURO	0.005-0.01
	CLORO CRESOLO	0.05-0.1
	METIL E PROPIL PARABENE	0.1-0.2
ISOTONIZZANTE	DESTROSIO, MANNITOLO, SODIO CLORURO	
SOSPENDENTE	CMC SODICA	0.1-0.5
SUPPORTO PER LIOFILIZZATI	GLICOCOLLA, LATTOSIO, MANNITOLO, PVP	1-10
TAMPONI	ACETATO, CITRATO, FOSFATO	

PREPARAZIONI PER USO PARENTERALE

Controlli secondo F.U.

Prep. Iniettabili

- Saggio verifica assenza pirogeni
- Volume estraibile
- Uniformità di contenuto
- Contaminazione particellare

Liquidi perfusionali

- Pirogeni
- Volume estraibile
- Contaminazione particellare

Polveri per p.i.

- Pirogeni
- Uniformità di contenuto
- Uniformità di peso

Controllo di sterilità

Saggio endotossine batteriche

Contaminazione particellare

Volume estraibile