

Mõnda ravimvormide valmistamisest.

N. Veiderpass.

Ravimite valmistamine on tänapäeval saanud farmatsöidile tähtsaimaks tegevuseks ja selle õige ning korraldatud käsitus, täpselt võttes, kõigi farmatsöitiliste õpingute ja farmatsöitilis-tehniliste harjutuste olulisemaks lõppeesmärgiks.

Seda arvesse võttes hakati ühes galeenilise farmaatsiaga ka ravimvormide valmistamist ülikoolides õpetama, millega pandi alus süstemaatilisele ja teaduslikule ravimvormide valmistamisõpetusele.

Seni oli ravimvormide valmistamine rohkem mehaaniline kunst kui teadus, sest seda ei käsitatud vastavates õppeasutistes vaid tegelikus apteegi töös. Ka puudus selleks vastav kirjandus, millest oleks võinud noor farmatsöit ammutada tarvilisi ning õigeid näpunäiteid oma õpinguks ja mis oleks talle kahtlastel kordadel abiks olnud nõu ja juhatusega. Leidus vaid mõni üksik märkus kutsekirjanduses laialipaisatuna ühe või teise ettetulnud nähtuse kohta. Sellepärast kasutas noor farmaatsiat õppija, kellel puudusid küllaldased teadmised ja vastavad juhatused, vanu, ravimvormide valmistamisel sissejuurdunud ning sobimatuid menetlusviise.

Niipea kui meil on tegemist keemiliste ravimainete lahustamisega või segamisega, siis on võimalik, et selles süsteemis olevad koostisained omavahel keemiliselt reageerivad, mille tagajärjel võivad tekkida teised ained, millel ka teistsugused terapeütilised omadused. Niisuguseid mittesooovitavaid keemilisi ümberpaigutusi nimetatakse sobimatuteks. Sääraseid keemilisi reaktsioone või muudatusi, mis kahjulikult mõjuvad ravimi terapeütilisele toimele, tuleb võimalikult vältida.

Tihti on see aga farmatsöidile raskesti lahendatav ülesanne. Kõige pealt peab hästi tundma keemiat. Teiseks peab farmatsöit niisuguste ravimvormide valmistamisel jälgima tekkivaid reaktsioone ja nende lõppprodukte ning arvestama nende produktide kahjulikkude või kahjutut toimet haige organismile.

Ainult siis, kui teaduslikkude andmete põhjal on kindlaks tehtud, et on tekkinud kahjuliku toimega ravim või toimeteta ainete segu, siis tuleb vastavaid samme astuda selle vältimiseks.

Teistsugune on aga asi, kui ravimi valmistamisel toimuvate keemiliste reaktsioonide tagajärjel tekib uus ühend, mis võib olla on arsti poolt ette nähtud teatud farmakoloogilise toime saavutamiseks. Sarnasel juhul ei ole otsekohest vajadust ravimi eeskirja muuta või valmistamist katkestada. Sobimatuteks nimetatakse niisugust ravimvormi, milles ravimi valmistamisel ettekirjutatud ained omavahel keemiliselt reageerivad, mille tagajärjel saadakse uus ühend, mis võib kahjulikult mõjuda haige organismile. Näiteks:

Chinini muriatici

Calomeli aa 0,3.

Soolhappekiniini ja kaalomeli alalhoidmisel eriti niiskes kohas, võib tekkida sublimaati. Sellepärast tuleb ravimi valmistamisel sellele asjaolule tähelepanu pöörata.

Natrii salicylici 6,0

Aquae destillatae 200,0

Acidi muriatici 8,0

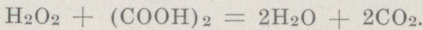
Soolhape reageerides naatriumsalitsülaadiga annab kloornaatriumi ja salitsüülhappe. Viimane lahustub raskesti vees ja langeb nõelasarnaste kristallidena välja. Ka selle ravimvormi valmistamisel tuleb mainitud asjaolu arvesse võtta.

Acidi Oxalici 1,0

Hydrogen. hyperoxydat. 15,0.

Aquae destillatae 150,0.

Oblikhape, vesinikülihapi ja vesi reageerivad järgmise valemi kaudu:



Eraldub süsihape ning lahusesse jääb vähe vesinikülihapi, kuna oblikhapest ei ole jälgegi järele jäänud, ta on täiesti lagunenu. Sellel ravimil ei ole pea mingisugust terapeutilist toimet.

Inf. r. Ipecacuanh. ex 0,5—200,0.

Codeini 0,25.

Creosotali 6,0.

Gummi arabici q. s.

ut f. emulsio adde

Sacchari albi 6,0.

Natrii bicarbonici 4,0.

Selle ravimi valmistamisel näib, et tuleks välja jätta naatriumbikarbonaat, sest võiks tekkida seebistumine ja kreosotaal laguneb, ka langevad oksejuure alkaloidid välja. Kuid kui seda ravimit korralikult valmistada, siis ei teki otsekohe seebistumist ega tahket sadet ka pikema aja jooksul. Sellepärast tuleb siin toimida järgmiselt:

Pooles värskest valmistatud oksejuure leotises lahustatakse kodeiin, suhkur ja sooda. Teise poole leotisega valmistatakse emulsioon, emulgerides 6,0 g kreosotaali araabiakummiga nagu see emulsioonide valmis-

tamisel ette nähtud. Mõlemad vedelikud ühendatakse, mille tagajärjel saadakse ilus emulsioon, mis pikemat aega püsib.

Sol. Calci chlorati ex 6,0—200,0

Liq. Ammonii anisat. 8,0.

Ammoniaakaniisitilkades olev vähene ammoniaagi hulk reageerib kloorkaltsiumiga, mille tagajärjel tekib $\text{Ca}(\text{HO})_2$, mis alguses pea kõik lahustub ning alles 2—3 päeva pärast välja langeb helbelise sademena. Lahustunud kujul on kaltsiumhüdrosüüd organismile hästi vastuvõetav. Ka mõjuvad tekkinud ammoniumkloriid ja aniisi vesi kui ekspektorans.

Sol. Acidi borici 3%—200,0

Liq. Alumin. acetic. 50,0

Acidi tannici 0,3.

Tekib hallikas amorfne alumiinium-boro-tannaat, mis pikemat aega jääb püsima suspensioonina. Sellel uuel ühendusel on kokkutõmbavad omadused. Seda arvestades ei ole põhjust niisugust ravimit jätta valmistamata, sest ta siiski täidab temale pandud ülesandeid.

Dimethylaminoantipyriini 3,0.

Natrii bromati

Kalii bromati aa 10,0.

Natrii benzoici 0,3

Mucilaginis gummi arabici 30,0

Aquae destillatae ad 200,0.

Loomupoolest värvuseta ja apteegist värvuseta välja antud mikstuur, muutus patsiendi käes mõne päeva jooksul kollakas-pruuniks.

Tehti kindlaks, et mikstuur, mis oli valmistatud *lege artis* ja täiesti puhastest lähteainetest ka pikema aja jooksul ei muutu. Siis on selge, et muudatuse võis esile kutsuda ainult mõni mikstuuri koostisesse kuuluv mitte-puhas aine. See aine oli oksüdaasi sisaldav araabiakummilima, mis värvib mikstuuri lühema või pikema aja jooksul. See värvus tekib dimetüülamiinoantipüriiniga, kuna teised mikstuuri koostisained araabiakummilima suhtes indifferentseid on.

On teada, et püramidoon oksüdeerivate ainetega annab violeti värvuse ja püramidooni lahused värvuvad oksüdeeruva aine lisandamisel mõne tunni jooksul kollaseks kuni pruuniks. Sarnaselt toimub ka oksüdaasi sisaldava araabiakummilimaga. Alguses värvub mikstuur violetiks, siis kollaseks. See värvuse intensiivsus läheb paralleelselt araabiakummi kvajak ja bentsidiini reaktsiooniga. Seda arvesse võttes võib tähele panna, et kui oksüdaasi vähe on, siis ka araabiakummilima sinine värvus tekib mainitud reaktiiviga aeglaselt. Sellega on seletatav, et mikstuur oma värvuse alles patsiendi käes muutis.

Kui araabiakummilima sisaldab tugevasti oksüdaasi, siis ilmub violeti värvus mikstuuris juba 20—30 minuti jooksul. Kui aga seda lima pool tundi vesivannil kuumutada, siis püsib selle limaga valmistatud mikstuur pikemat aega muutmatult. Ka annab säärast käsitatud lima väga nõrga positiivse reaktsiooni.

Lõpuks peab tähendama, et mikstuuri värvus ei ole ärarippuv val-

gusest, sest ka tumedast klaasist pudelis tekib värvus samuti kui värvita klaasist pudelis.

Ravimi sobimatus põhjeneb seega värvi muutmisel, mis on tingitud dimetüülamiinoantipüriini oksüdeerimisest. Tegelikult oksüdeerub aga niivõrt vähe püramidooni, et see praktiliselt ravimi toimet ei muuda.

Selliseid näiteid võiks veel palju ette tuua, kuid ka neist selgub, kui tähtis on otsustada, kas ravimit võib valmistada ja kas see oma terapeutilises toimes muutub. Kuna aga praktiliselt ettetulevate ja võimalikkude sobimatute segude kohta andmed kirjanduses on laiali paisatud ja puudub paljudel nendest harilikult ka teaduslik seletus, siis on seda suurt ala hakatud viimasel ajal süstematiseerima, et mainitud nähtusi selgitada teaduslikult, mis aitaks kaasa ravimvormide valmistamisõpetusele.

Eelpool nägime, et keemiliste ravimite lahustamisel toimuvad lahuses vastavad reaktsioonid, kuid peale nende ravimi koostisainete vahel toimuvate reaktsioonide tuleb veel teistele asjaoludele tähelepanu pöörata, mis ravimit keemiliselt võivad mõjutada. Nii on kindlaks tehtud, et ravimi koostisele võivad kahjulikku mõju avaldada seisunõud ja tööriistade materjal. Klaasist eralduva leelise toime on tänapäev hästi teada. Seda arvesse võttes nõuab eesti farmakopöa kavand, et kõike alkaloide sisaldavaid ravimeid tuleb leelisvabades klaasides hoida ja ära anda. See küsimus on praegu praktiliselt kaunis raske läbi viia, sest leelisvaba klaasi ei ole nii kerge valmistada, eriti meil. Peale klaasi leelise võivad ravimitele kahjulikku toimet avaldada ka teisest materjalist riistad, milledes ja milledega ravimeid valmistatakse, nagu email, alumiinium, nikkel, raud, vask, portselan jne. Ka neid asjaolusid tuleb ravimite valmistamisel silmas pidada.

Praegusel ajal on üks moodsamaid ravimvorme nahaalusi süstimiseks määratud lahused. Varemalt dispenseeriti mainitud lahuseid nagu teisiigi vedelikke koguhulgas ühes pudelis. See dispenseerimisviis oli aga halb.

Et nahaalusi süstimiseks määratud lahuste tarvitamist kergendada ja lahuseid steriilsetena ja lagunemata alal hoida ja tarvitada, loodi uus ravimi dispenseerimisviis — ampullid. Kuid ühes sellega seati farmatsoidile uued ja väga tähtsad nõuded. Nii on farmatsoit asetatud uute tähtsate probleemide ette nagu on seda isotoonsete ja teiste sarnaste injektsioonilahuste valmistamine. Ka peab alkaloidsoolade ja teisi süstimislahuseid hoidma ja ära andma leelisvabades ampullides, sest juba alalhoidmisel normaal-temperatuuril sadenevad alkaloidide lahustest, mis hoitakse leelist eralduvates ampullides, lahustumata alkaloidide alused. Tugevam on aga sadenemine kõrgemal temperatuuril, nagu see on tarvitusel steriilimise juures. Lahuste steriilimise ja steriilselt alalhoidmise küsimus on üks tähtsamatest ülesannetest.

Samad nõuded on esitatud silmatilkade ja silmavete valmistamisel. Nende valmistamiseks tuleb tarvitada kahekordselt destillitud vett, isotoonseid lahuseid ja leelisvaba klaasi, et vältida seni ettetulnud soovimatuid nähtusi.

Üks vanemaid ja tähtsamaid ravimvorme on pillid. Varematel ae-

gadel valmistati pille peamiselt taime ekstraktidest ja pulbritest, palsamitest, vaikudest ja teistest ainetest. Praegusel ajal dispenseeritakse selles ravimvormis väga tihti ka keemilisi aineid, alkaloidide sooli jne. Mainitud ainete pillideks vormimiseks tarvitatakse väga mitmesuguseid sidumis- ja konsistentsvahendeid. Alles mõne aasta eest hakati pillide valmistamist teaduslikult uurima. Põhjuseks sellele olid nähtused, et paljud üht- või teistviisi valmistatud pillid ei täitnud oma ülesandeid. Pillid ei lahustunud, olid raskesti seeditavad jne. Mainitud uurimustest selgus, et pillide valmistamiseks ei tarvitatud kohaseid sidumis- ja konsistentsvahendeid.

Seda arvesse võttes hakati pillide valmistamiseks niisuguseid vahendeid otsima, mis annaksid kergesti lahustuvaid ja hästi seeditavaid pillimasse. Eesti farmakopöa kavand keelab pillide valmistamiseks tarvitada araabiakummit, traganti, magneesiumoksiidi, alteajuurepulbrit, vaha jne. Peale selle nõuab pillide teimimist nende lagunemise suhtes.

Alteajuurepulbriga valmistatud pillid lähevad lühikese aja jooksul nii kõvaks, et läbistavad seedimistrakti tervetena, sest nad kattuvad limaga, mis mainitud nähtelega kaasa aitab.

Varemalt ei pööratud tähelepanu sidumis- ja konsistentsvahendite tähtsusele, mis põhjeneb nende ainete mitmesugusele resorbeerumisele organismis, selle tagajärjel on ka toimeaine resorbeeruvus mitmesugune.

Tihti on pillide valmistamisel tähtis sääraste ainete nagu glütseriini, alkoholi, vee jne. lisandamine, näiteks sõrmkübara (*Fol. Digitalis*) pulbri pillide valmistamisel. Kui nende pillide vormimisel tarvitada vesilahuseid, siis soodustatakse glükosiidide hüdrolüüsi ja ensümaatilist lagunemist, mille tagajärjel pillide teraapiline toime tublisti väheneb. Seda arvesse võttes valmistatakse tänapäev sõrmkübara pille lanoliiniga või kakaooliga. Sellega hoitakse ära sõrmkübara glükosiidide lagunemine.

Nagu uurimused on näidanud, ei anna sõrmkübara pulbri segamine lanoliiniga veel absoluutseid tagajärgi. Hõõrudes sõrmkübara pulbrit lanoliiniga, kaetakse pulbri osakesed rasvakihiga ning selle tagajärjel resorbeerub ainult umbes 70% toimeainetest. Kakaoõliga segatud pillide resorbeeruvus on suurem. Kuid seda küsimust tuleb edasi uurida ja leida niisugune vahend, mille tarvitamisel toimeained üldse ei lagune ja toimeainete resorbeerumist ei takistata. Mitte üksnes sõrmkübara pillide, vaid ka teiste pillide jaoks on vajalik leida selliseid vahendeid, mis pillide teraapilist väärtust tõstavad, mitte aga vähendavad.

Eelpool mainitud pillide puudusi arvesse võttes, mis osalt praegugi pole täiesti kõrvaldatud, hakati teist soodsamat ravimvormi otsima, mis osaltki täidaks pillide ülesandeid. Sellistena hakati valmistama tablette.

Ka selle ravimvormi valmistamiseks peab teaduslikke ja praktilisi kogemusi olema, sest vastasel korral ei täida tabletid ülesseatud nõudeid lagunemise, kõvaduse ja muus suhtes. Pulbrite granuleerimine, sidumist ja lagundamist soodustavate vahendite leiutamine ning teiste sääraste probleemide lahendamine oli kaua aega ainult kogemuse asi. Selleks kulub kaua aega, enne kui nendele küsimustele teaduslik seletus leiti.

Võtame niisuguse lihtsa näite kui atsetosaal-tablettide lagunemine salitsüül- ja äädikhappeks. Seda nähtust võib sellega seletada, et tablettide valmistamiseks on tarvitatud lagunemist soodustavat ainet, mis on hügrokoopne. Selle tagajärjel tekib osaline seebistumine, mille juures salitsüül- ja äädikhape vabanevad.

Emulsioonide ja linimentide teaduslikud põhjendused on füüsiko-keemiliste uurimuste edenemise tõttu täiesti uutele alustele seatud. Et seda ravivormi arendada, selleks on tarvis teada kolloidkeemiat nii teoreetiliselt kui ka praktiliselt.

Kohaste emulgaatorite ja stabilisaatorite leiutamine laseb oletada, et tulevikus nende väheste vahendite asemel, mis farmaatsias juhuslikult-empiriiliselt on tarvitusele võetud, terve rida uusi vahendeid astub, mil-
lede abil stabiilsemaid — kõrgema disperseerimiskraadiga emulsioone on võimalik saada. Praegu võib lihtsate abinõudega selliseid aineid emulsioonideks muuta, mida varemalt pea võimata oli teha.

Viimasel ajal salvide uurimisel selgus, et vett sisaldavates salvides on tegemist vesi-õli-emulsiooniga. Teatud salviaaluste vett siduvad omadused olenevad peamiselt nende emulgeerimisvõimest. Salvide valmistamisel emulgaatoritena hakati kõige pealt tarvitama kõrgemaid rasv-alkohole ja nende estreid (kolesteriini, isokolesteriini, tsetüülalkoholi jt.) Nii näeme, et ka selle ravivormi uurimine ja valmistamine põhjeneb kolloidkeemial. Salvide kolloidkeemilistest omadustest järgneb, et sel alal on veel lahendamata palju probleeme.

Nendest üksikutest näidetest selgub ravivormide valmistamise tähtsus ühtlaste ja terapeutiliselt väärtuslike ravimite saamiseks.