PARTEA A II-A
(PARTEA SPECIALĂ)
TEHNOLOGIA FORMELOR FARMACEUTICE

CAPITOLUL 3
FORME FARMACEUTICE CONŢINÂND DISPERSII OMOGENE

3.1. SOLUŢII MEDICAMENTOASE. SOLUTIONES (F.R. X)

3.1.1. Generalităţi

A. Definiţie

Soluţiile medicamentoase sunt preparate farmaceutice lichide, care conţin una sau mai multe substanţe active dizolvate într-un solvent sau într-un amestec de solvenţi şi destinate administrării interne, externe sau pentru prepararea altor forme farmaceutice. Soluţiile medicamentoase au ca solvenţi: apa, alcoolul, glicerolul sau uleiuri vegetale.

B. Istoric

Printre primele forme farmaceutice preparate încă din antichitate au fost soluţiile medicamentoase şi soluţiile extractive. Există multe referiri istorice legate de prepararea şi întrebuinţarea soluţiilor. În prima farmacopee Română (FR I) din 1862 erau oficinale mai multe soluţii fără a avea o monografie de „Generalităţi". Denumirea „Solutiones" apare încă din FR IX unde se realizează o delimitare netă a soluţiilor propriu-zise de apele aromatice.

În F.R. X avem 17 soluţii oficinale din care una este soluţie radioactivă de uz intern. Soluţiile au fost primele forme farmaceutice fabricate de industria farmaceutică în cantităţi mari, majoritatea lor au fost preparate iniţial în cantităţi mici în laboratorul farmaceutic.

C. Clasificare

Există mai multe criterii de clasificare a soluţiilor.

În continuare vom prezenta câteva criterii:

a) După modul de formulare:
- soluţii magistrale;
- soluţii industriale;
- soluţii oficinale.

b) După compoziţie
- sol simple (cu o singură substanţă medicamentoasă);
- sol compuse (cu două sau mai multe substanţe medicamentoase dizolvate).

c) După natura solventului
- soluţii apoase;
- soluţii alcoolice;
- soluţii glicerolate;
- soluţii uleioase;
- soluţii cu solvenţi anhidri: propilenglicol, polietilenglicol.

d) După modul de preparare
- soluţii obţinute prin dizolvare;
- soluţii obţinute prin amestecare.

e) După modul de condiţionare:
- soluţii; unidoze;
- soluţii multidoze .

f) După calea de administrare:
- soluţii de uz intern;
- soluţii de uz extern.

g) După modul de administrare:
- soluţii cu măsuri dozatoare;
- soluţii administrate în picături,
- soluţii pentru fricţionare, pensulaţii etc.

D. Avantaje

Soluţiile sunt nu numai cea mai veche formă ci şi preparatul cel mai utilizat de bolnavi, administrabil pe toate căile de administrare.

Soluţiile prezintă multe avantaje şi anume:

- administrare uşoară;
- dozare exactă a substanţei active (omogenitate);
- biodisponibilitatea foarte bună;
- efect rapid;
- utilizare cu succes în pediatrie, fiind uşor de dozat;
- permit prelucrarea substanţelor higroscopice, delicvescente şi a celor care formează amestecuri eutectice lichide;
- permit utilizarea de aromatizanţi, edulcoranţi, coloranţi, corectori de miros şi gust;
- evită acţiunea iritantă asupra tractului digestiv (stomac etc.) acţiune prezentă la unele comprimate, sau pulberi deoarece sub formă de soluţii se evită prezenţa unor concentraţii mari de substanţă activă într-un anumit punct;
- soluţiile pentru uz extern permit administrarea uniformă a substanţelor;
- soluţiile se pretează la fabricarea şi condiţionare automată.

E. Dezavantaje

- stabilitate mică (apa este un mediu bun pentru reacţii chimice);
- volumul şi masa soluţiilor este mare ceea ce presupune cost ridicat, la transport, spaţii de depozitare mari;
- soluţiile pot fi uşor invadate de microorganisme ceea ce impune adăugare de conservanţi.

3.1.2. Formularea soluţiilor

Pentru prepararea soluţiilor medicamentoase avem nevoie de următoarele materii prime:

- substanţe medicamentoase: solutul (sau dizolvatul);
- substanţe auxiliare solvent (dizolvant), adjuvanţi şi aditivi;
- materiale şi recipiente de condiţionare.

A. Substanţe medicamentoase

Marea majoritate a substanţelor medicamentoase utilizate la prepararea soluţiilor sunt substanţe solide, mai rar lichide. Substanţa trebuie să corespundă exigenţelor calitative prezentate în farmacopee: identitate, puritate, uniformitate, lipsa unei contaminări microbiene excesive, solubilitate etc.

Pentru a obţine soluţii corect dozate este foarte important să se utilizeze substanţe care să corespundă nu numai calitativ ci şi cantitativ.

Impurităţile pot fi de două feluri:

- *chimice* care pot produce precipitaţii, colorări sau alte degradări;
- *biologice* – bacterii, ciuperci, viermi. Este important ca substanţele să fie cât mai pure şi necontaminate cu microorganisme sau cel mult cu o minimă contaminare.

În afară de exigenţele amintite o altă proprietate foarte importantă pentru obţinerea soluţiilor este solubilitatea.

Solubilitatea este proprietatea unei substanţe de a se dizolva într-un solvent sau într-un amestec de solvenţi rezultând un amestec lichid omogen. Despre solubilitate am prezentat diferite detalii în Capitolul II, subcapitolul Dizolvarea.

B. Substanţe auxiliare

B_1. Solvenţi

$B_{1.1.}$ Generalităţi

Solventul, al doilea component al soluţiilor este auxiliarul de primă importanţă care predomină cantitativ având rolul de a transforma substanţa activă în soluţie, în urma procesului de dizolvare. Alegerea solventului se face după principiul înrudirii chimice cu substanţa de dizolvat cât şi după scopul terapeutic urmărit. În general, un solvent cu constanta dielectrică mare este un bun solvent pentru moleculele polare sau ionice, iar solvenţii apolari cu constanta dielectrică foarte mică sunt solvenţi buni pentru molecule lipofile.

$B_{1.2.}$ Clasificarea solvenţilor

Solvenţii se pot clasica după mai multe criterii dintre care amintim următoarele:

a: După constituţia chimică:
- solvenţi polari (apă, alcool, glicerol etc.);
- solvenţi apolari (benzen, toluen, cloroform, eter etc.);

b. După miscibilitatea cu apa:
- solvenţi miscibili cu apa;
- solvenţi nemiscibili cu apa.

Solvenţilor li se impun o serie de condiţii şi anume:
- capacitate mare de dizolvare;
- să fie neutri, incolori, stabili;
- puri din punct de vedere chimic;
- inerţi chimic şi farmacologic;
- netoxici, neinflamabili;
- şi cu cost economic scăzut.

$B_{1.3}$. Apa distilată

$B_{1.3.1.}$ Generalităţi

Apa distilată este solventul cel mai utilizat în practica farmaceutică fiind constituentul de bază al organismului. Toate reacţiile biochimice au loc în mediu apos. Utilizarea apei ca solvent este avantajoasă şi din punct de vedere economic fiind cel mai ieftin solvent.

Dezavantajul utilizării apei ca solvent este favorizarea unor reacţii între substanţele medicamentoase sau auxiliare conţinute în soluţie. Apa este un foarte bun dizolvant pentru substanţele polare, ionice sau grupuri hidrofile în molecule. Apa distilată trebuie să corespundă condiţiilor de calitate impuse de FR X. Pentru obţinerea apei distilate se foloseşte apa potabilă.

$B_{1.3.2.}$ Calitatea apei potabile

Apa potabilă trebuie să fie limpede, incoloră, inodoră cu un procent de săruri în limitele admise. În apa potabilă pot fi conţinute două feluri de impurităţi:

- **impurităţi solubile**:
  - săruri minerale (cloruri, bicarbonaţi de sodiu, potasiu, calciu, magneziu etc.);
  - substanţe organice provenite din metabolismul bacterian sau din descompunerea microorganismelor;
- **impurităţi mecanice**:
  - particule de material anorganic;
  - particule de material organic: celule moarte etc.

Apa potabilă utilizată pentru obţinerea apei distilate se tratează cu reactivi corespunzători şi anume:

- pentru distrugerea substanţelor organice apa se tratează cu $KMnO_4$ sol 1% în cantitate de 25 ml/10 litri apă. Se amestecă şi se lasă în repaus 6-12 ore apoi se filtrează.

Permanganatul de potasiu este oxidant, eliberând oxigenul atomic care distruge microorganismele.

Substanţele volatile şi gazele sunt îndepărtate prin încălzire.

Duritatea temporară (dată de bicarbonaţii de calciu şi magneziu) se îndepărtează cu soluţie de hidroxid de calciu sau carbonat de calciu 2-5%.

Duritatea permanentă (sărurile de calciu şi magneziu solubile) se înlătură cu soluţii de carbonat de sodiu 5-6%.

$B_{1.3.3.}$ Prepararea apei distilate

Modul de preparare a apei distilate a fost prezentat în Capitolul 2.3.

În F.R. X avem oficinale următoarele monografii de apă distilată:

Apa distilată (Aqua destillata F:R. X) este un lichid limpede, incolor, inodor şi fără gust şi trebuie să fie pură chimic şi microbiologic conform condiţiilor de calitate prezentate de F.R. X. Păstrarea apei se face în recipiente corespunzătoare bine închise .

Apa distilată pentru preparate injectabile (Aqua destillata ad injectabilia F.R. X). Trebuie să corespundă condiţiilor de calitate din monografia *Apă distilată*. În afară de aceste condiţii trebuie să fie sterilă şi apirogenă. Aceste condiţii se consideră a fi îndeplinite doar în primele 4 ore de la distilare iar păstrarea ei se face în recipiente închise etanş.

În afară de distilare mai sunt şi alte modalităţi de purificare a apei şi anume:

- schimb ionic;

- electrodializă;
- osmoză inversă;
- ultrafiltrare.

Prin toate aceste modalităţi se poate obţine apa demineralizată, pură din punct de vedere chimic dar nu sterilă. În continuare vom prezenta în mod succint aceste modalităţi.

$B_{1.3.4.}$ Demineralizarea apei prin schimb ionic

Principiul metodei constă în trecerea apei conţinând diferite săruri, pe o coloană de schimbători de ioni care este formată dintr-un schelet macromolecular insolubil dar având ioni mobili, care pot fi schimbaţi cu ioni de aceeaşi sarcină conţinuţi în apa potabilă.

a) Clasificarea schimbătorilor de ioni

Schimbătorii de ioni sunt diferiţi şi pot fi clasificaţi după mai multe criterii:

a_1. După schimbul ionic:
- cationici R^-H^+ (cationiţi);
- anionici: R^+OH^- (anioniţi);

a_2. După structură:
- organici;
- anorganici;

a_3. După proveniență:
- naturali – aluminosilicaţi (glauconit, montmorilonit, zeolit);
- sintetici:
  - organici: Wolfatiţi (obţinuţi prin policondensare) şi Amberlit (prin copolimerizare)
  - anorganici – Permutiţi.

b) Mecanismul schimbului ionic

Schimbul ionic se realizează în următorul mod. Apa se absoarbe la suprafaţa scheletului şi apoi are loc reacţia de schimb. Pentru realizarea schimbului ionic, apa trece printr-o coloană de cationiţi cedând coloanei cationii şi eliberându-se în apă o cantitate echivalentă de ioni de hidrogen (H^+).

$$R^-H^+ + NaCl \underset{\leftarrow}{\overset{\rightarrow}{}} R^-Na^+ + HCl$$

În continuare apa este trecută printr-o coloană de anioniţi, unde sunt absorbiţi anionii în schimb eliberându-se o cantitate echivalentă de ioni hidroxil.

$$R^+HO^- + HCl \underset{\leftarrow}{\overset{\rightarrow}{}} R^+Cl^- + H_2O$$

După saturarea coloanei recuperarea se face cu NaOH 3-4% (pentru anioniţi) şi HCl 3-6% (pentru cationiţi).

c. Instalaţii de demineralizare

Demineralizarea se poate realiza şi pe coloane simple având o coloană de cationiţi şi una de anioniţi; apa rezultată cedând prin încălzire şi dioxid de carbon (vezi figura 3.1.).

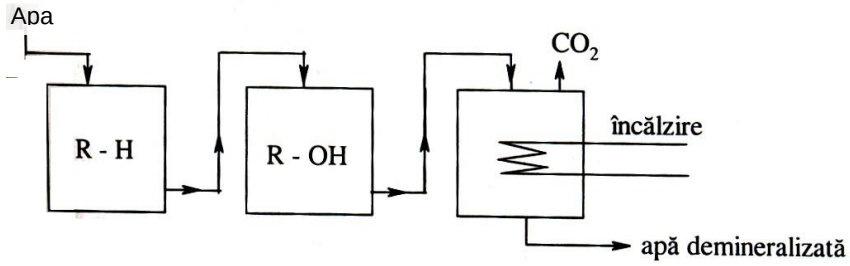


Figura 3.1. Instalaţie de demineralizare
(după Sipos Emese şi Ciurba Adriana – *Tehnologie farmaceutică pentru asistenţi de farmacie*, 2003)

În afară de această instalaţie în industrie se lucrează cu aparate de capacitate mare. Un astfel de aparat este prezentat în figura 3.2.:

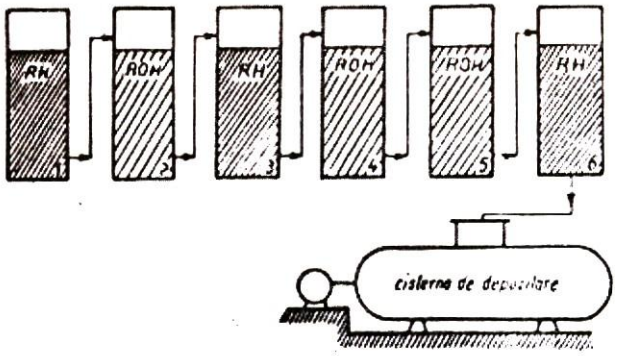


Figura 3.2. Schema instalaţiei de demineralizare a apei utilizând 6 coloane
(după Popivici Adriana – Tehnologie farmaceutică, 2004)

Debitul acestei coloane este mare de aproximativ 3.000 – 4.000 l/oră.

În afară de aceste tipuri de schimbători de ioni mai pot exista instalaţii la care cationiţii şi anioniţii se găsesc suprapuşi într-o singură coloană. Apa demineralizată este pură din punct de vedere chimic dat nu şi microbiologic.

$B_{1.3.5.}$ Demineralizarea apei prin electrodializă sau electroosmoză

Celula osmotică este compusă din trei compartimente separate prin două membrane prin care pot difuza ionii. În compartimentul central se găseşte apă potabilă iar în compartimentele laterale sunt electrozii (anodul şi catodul). După conectarea la sursa electrică are loc o migrare a ionilor la polul opus astfel încât apa din compartimentul central devine tot mai săracă în ioni. Schema unei astfel de instalaţii este prezentată în figura 3.3.:

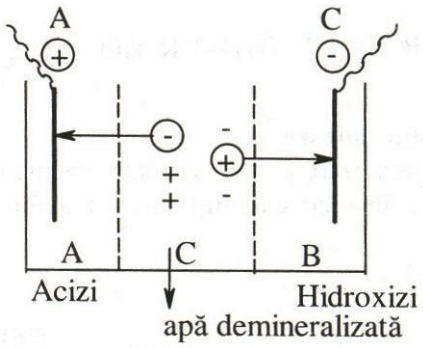


Figura 3.3. Schema celulei osmotice pentru demineralizarea apei
(Sipos Emese şi Ciurba Adriana – Tehnologie farmaceutică pentru asistenţi de farmacie, 2003)

$B_{1.3.6.}$ Purificarea apei prin osmoză inversă

Metoda se bazează pe fenomenul de osmoză. Două soluţii de concentraţii diferite sunt separate de o membrană semipermeabilă. În mod normal apa traversează spontan membrana trecând din compartimentul mai diluat spre cel mai concentrat până la egalarea concentraţiilor în cele două compartimente. În situaţia când se creează o suprapresiune în compartimentul care conţine soluţia concentrată apa iese din acest compartiment şi debitul este proporţional cu presiunea aplicată. O astfel de instalaţie este prezentată în figura 3.4.:

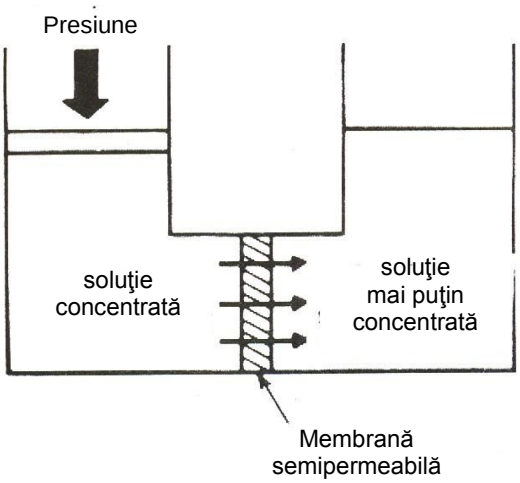


Figura 3.4. Principiul osmozei inverse
(Popovici Adriana, Tehnologie farmaceutică, 2004)

Membrana semipermeabilă poate fi compusă din acetat de celuloză, poliamide etc.

Prin osmoză inversă se obţine apa uşor demineralizată lipsită de pirogene, microorganisme, virusuri etc.

Apa astfel obţinută se poate utiliza pentru spălarea recipientelor, utilizate la ambalarea soluţiilor parenterale.

$B_{1.3.7.}$ Purificarea apei prin ultrafiltrare

Această metodă utilizează suprapresiunea şi permite separarea moleculelor dizolvate în apă în funcţie de masa moleculară, cu ajutorul unei membrane foarte selective. Ultrafiltrele nu reţin sărurile minerale dar reţin moleculele organice (de o anumită mărime) şi diferite particule nedizolvate (bacterii, virusuri). Prin acest procedeu se obţine apa utilizată în industria alimentară, în electronică etc. Schema unei astfel de instalaţii este prezentată în figura 3.5.:

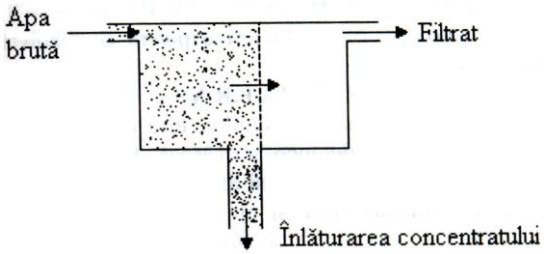


Figura 3.5. Principiul ultrafiltrării
(Sipos Emese şi Ciurba Adriana – Tehnologie farmaceutică pentru asistenţi de farmacie, 2003)

$B_{1.4.}$ Solvenţi miscibili cu apa

a. Alcoolul etilic

Alcoolul etilic este al doilea solvent ca utilizare în practica farmaceutică. Alcoolul se obţine prin fermentarea unor lichide care conţin zahăr. Este miscibil în orice proporţie cu apă, glicerol, acetonă, cloroform, eter, propilenglicol, şi polietilenglicol lichid.

În F.R. X avem oficiale două monografii de alcool etilic:

a_1. Alcool ((Alcoholum, F.R. X) este alcool concentrat de 96^0C (96% v/v amestec de alcool şi apă). Alcoolul este lichid incolor, limpede, volatil, inflamabil cu miros caracteristic şi gust arzător.

a_2. Alcool diluat (Alcoholum dilutum F.R. X). Alcoolul diluat este alcool de 70^0 (70% v/v) obţinut prin amestecul alcoolului concentrat (675 g) cu apa (325 g) la temperatura de 20^0C.

În afară de cele două concentraţii oficiale în F.R. X în practică se utilizează şi alcool de alte concentraţii pentru prepararea soluţiilor extractive (tincturi, extracte) şi pentru prepararea tincturii de iod (alcool 50^0). Alcoolul este un solvent cu bună capacitate de dizolvare pentru substanţele

organice polare, acizi, baze, săruri, glicozide, rezine, uleiuri volatile, coloranţi, iod, camfor, mentol, lecitină, ulei de ricin etc. Pentru unele substanţe este foarte importantă concentraţia alcoolică. (De exemplu camforul se dizolvă în alcool concentrat dar la diluţie avansată precipită). Alcoolul se utilizează în amestec cu apa ca solubilizant (cosolvent) când capacitatea de dizolvare este mai mare decât la solvenţii luaţi separaţi.

La amestecul alcoolului cu apa se va proceda conform tabelelor alcoolmetrice din farmacopee.

Prin amestecarea alcoolului cu apa se degajă căldură (dizolvare exotermă). În afară de proprietatea de dizolvare, alcoolul are şi proprietăţi antiseptice şi dezifectante.

b. Glicerolul (Glycerolum, F.R. X). Glicerolul se obţine prin saponificarea grăsimilor. Glicerolul este un solvent polar şi se prezintă sub formă de lichid limpede, incolor, vâscos, higroscopic, fără miros, cu gust dulceag, cu densitatea mai mare decât apa.

Glicerolul este miscibil cu apa şi alcoolul, puţin solubil în acetonă şi practic insolubil în cloroform, eter, uleiuri grase şi uleiuri volatile.

Capacitatea de dizolvare a glicerolului creşte prin încălzire când vâscozitatea scade dar nu trebuie depăşită temperatura de 130^0C deoarece se descompune la această temperatură în acroleină, un produs toxic.

Datorită higroscopicităţii poate absorbii apa până la 25% din greutatea sa.

Glicerolul are diverse utilizări în practica farmaceutică:

- solvent şi cosolvent (pentru soluţii de uz intern şi extern);
- edulcorant pentru preparatele de uz intern (asociat cu sorbitol);
- conservant antimicrobian (datorită higroscopicităţii este antiseptic). Soluţia apoasă cu concentraţie de peste 40% glicerol nu permite dezvoltarea microorganismelor);
- protector (pe epiteliu);
- umectant şi emolient datorită hidrofiliei iar datorită vâscozităţii ridicate aderă pe piele şi mucoase;
- are acţiune farmacologică proprie: laxativ utilizat intern şi extern (supozitoare, clisme).

c. Propilenglicolul (Propylenglycolum F.R. X). Este lichid vâscos, limpede, inodor, incolor cu gust dulceag, amărui şi higroscopic. Are densitate mai mare decât apa şi este miscibil cu apă, alcool, acetonă, cloroform, uşor solubil în eter şi insolubil în uleiuri grase. Propilenglicolul nu este toxic, se poate utiliza atât intern cât şi extern, având o bună capacitate de aderare pe mucoase (auriculară, oftalmică, vaginală etc.).

d. Polietilenglicolii lichizi (Macrogola F.R. X) În funcţie de greutatea moleculară şi consistenţă, polietilenglicolii se împart în trei grupe.

- polietilenglicoli fluizi (cu masa moleculară cuprinsă între 400-600);
- polietilenglicoli semisolizi (cu masa moleculară între 600-1500);
- polietilenglicoli solizi (cu masa moleculară între 1.500-10.000.

Ca solvent se utilizează macrogolii fluizi, cel mai utilizat fiind PEG 400, care se prezintă sub forma unui lichid limpede, incolor, vâscos, cu miros slab caracteristic cu gust iniţial dulce, apoi amar şi uşor arzător.

PEG se utilizează mai ales în cosmetică datorită vâscozităţii ridicate şi datorită efectului sicativ şi astringent.

Uneori PEG se utilizează în amestec cu apa sub formă de cosolvent.

e. Alcoolul izopropilic. Se utilizează ca solvent pentru soluţii de uz extern.

f. Butilenglicolul se utilizează la dizolvarea morfinei.

$B_{1.5}$. Solvenţi nemiscibili cu apa

a. Uleiuri vegetale. Uleiurile vegetale sunt fluide la 20^0C, limpezi, de culoare galben deschis, fără miros (sau miros slab caracteristic), vâscoase cu densitate mai mică decât apa. Există şi uleiuri vegetale solide la 20^0C (exemplu Cacao oleum). Uleiurile vegetale sunt insolubile în apă şi în alcool dar solubile în majoritatea soluţiilor apolare (benzen, cloroform, tetraclorură de car etc.). Uleiurile vegetale au dezavantajul că se autooxidează (râncezesc) datorită prezenţei legăturilor duble în moleculele acizilor esterificaţi cu glicerolul.

a_1. Uleiul de floarea soarelui (Helianthi oleum F.R. X). Se obţine prin presarea la rece sau prin extracţie cu solvenţi organici din seminţele plantei Helianthus annuus. Acest produs conţine 85% gliceride ale acizilor nesaturaţi şi saturaţi (în principal ale acidului oleic) apoi fosfatide, vitamine, lecitină şi acizi liberi (palmitic, stearic etc.).

Uleiul de floarea soarelui este un lichid limpede, galben auriu, vâscos, cu miros uşor caracteristic. Este solubil în solvenţi organici (benzen, cloroform, eter), greu solubil în alcool, insolubil în apă şi cu indice de aciditate cel mult 2.

Acest solvent se utilizează pentru dizolvarea uleiurilor volatile şi a substanţelor lipofile. Soluţiile uleioase se utilizează atât intern cât şi extern (picături pentru nas, picături pentru ochi etc.) mai ales cu aplicare pe mucoase. Pentru soluţiile parenterale se utilizează Helianthi oleum neutralizatum (F.R. X), neturalizat şi sterilizat cu aer cald timp de 3 ore la 160^0C cu indice de aciditate de maximum 0,2. Uleiul de floarea soarelui se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină, la rece.

a_2. Uleiul de ricin (Ricini oleum F.R. X). Uleiul de ricin se obţine prin presarea la rece a seminţelor decorticate obţinute de la planta Ricinus communis din familia Euphorbiaceae. Dacă obţinerea este necorespunzătoare în ulei poate trece o toxoalbumină foarte toxică.

Uleiul de ricin este un lichid vâscos, incolor sau slab gălbui, cu miros şi gust caracteristic şi densitate subunitară (0,945-0,966).

Uleiul de ricin se poate folosi şi pentru unele forme farmaceutice (emulsii, unguente, soluţii injectabile) cât şi cu scop terapeutic.

Intern este folosit ca purgativ:

- la copii 2g/an vârstă;
- la adulţi 30-50 g.

a_3. Uleiul de măsline (Olivarum oleum). Acest ulei se obţine prin presarea fructelor de Măslin (Olea Europpea) şi se prezintă ca un lichid galben verzui, miros plăcut, gust dulceag şi nu este sicativ. Uleiul de măsline calitatea I poate fi utilizat şi pentru prepararea soluţiilor injectabile.

În practica farmaceutică se mai pot utiliza şi alte uleiuri vegetale ca:

- uleiul de germen de porumb;
- ulei de soia;
- ulei de arahide etc.

b. Uleiuri minerale

b_1. Parafina lichidă (Paraffinum liquidum F.R. X). Sinonime: ulei de parafină, ulei de vaselină.

Uleiul de parafină conţine un amestec de hidrocarburi parafinice saturate şi se obţine prin distilarea fracţionată a petrolului.

Este un lichid incolor, fără gust, fără miros, solubil în solvenţi apolari (benzen, cloroform, eter etc.) şi foarte greu solubil în alcool şi nemiscibil cu apa.

Se amestecă în orice proporţie cu uleiurile grase (cu excepţia uleiului de ricin) cât şi cu uleiuri volatile.

Parafina lichida administrată intern are efect laxativ iar extern se utilizează pentru preparate topice fiind foarte bine tolerat pe epitelii.

$B_{1.,6}$. Solvenţi de sinteză nemiscibili cu apa

a. Oleatul de etil – lichid asemănător uleiurilor vegetale, cu vâscozitate mai mică şi cu proprietăţi dizolvante remarcabile. Se absoarbe uşor, substanţa activă este cedată bine, însă are tendinţă de râncezire.

b. Carbonatul de etil este utilizat mai ales pentru dizolvarea eritromicinei care are solubilitate redusă în apă. Masele plastice sunt atacate de carbonatul de etil.

c. Benzoatul de etil este utilizat ca şi cosolvent în concentraţie de 5-10% măreşte solubilitatea unor substanţe în ulei.

d. Benzoatul de benzil este utilizat tot ca şi cosolvent.

e. Miristatul de izopropil este utilizat pentru dizolvarea hormonilor estrogeni. În prezenţa alcoolului creşte capacitatea de dizolvare.

B_2. Adjuvanţi şi aditivi

Pentru a obţine soluţii de calitate şi cu efecte terapeutice superioare se utilizează şi alţi auxiliari cu diferite roluri:

- agenţi pentru mărirea solubilităţii;
- agenţi de vâscozitate;
- corectări de pH;

- stabilizanţi;
- aromatizanţi;
- edulcoranţi;
- coloranţi etc.

a. Agenţi de mărire a solubilităţii. Pentru mărirea solubilităţii se utilizează diferite sisteme tampon în funcţie de calea de administrare. Se aleg sisteme tampon care se utilizează în concentraţie cât mai mică, netoxici şi stabili. Exemple de sisteme tampon:

- citrat de sodiu /acid citric;
- acetat de sodiu / acid acetic;
- borax / acid boric;
- benzoat de sodiu / acid benzoic etc.

b. Antioxidanţi. Aceşti auxiliari au rolul de a încetini procesele redox din soluţii.
Pentru soluţiile apoase se utilizează tiosulfatul de sodiu, acidul ascorbic, cisteina etc.
Pentru soluţiile lipofile se utilizează esterii acidului galic, tocoferolul, hidrochinona etc.

c. Edulcoranţi. Sunt substanţe care au rolul de a corecta gustul prin îndulcirea soluţiilor.
Se utilizează două tipuri de edulcoranţi:

- naturali: zahărul (cel mai utilizat edulcorant), glucoza, fructoza, sorbitolul, lactoza etc.;
- de sinteză: zaharină, ciclamat, aspartam etc.

c_1. Zaharoza (Saccharum F.R. X). Zaharoza se prezintă sub formă de cristale incolore, gust dulce, fără miros, cu punct de topire la 160^0C, (peste această temperatură se caramelizează). Zaharoza este uşor solubilă în apă, greu solubilă în alcool şi glicerol, este higroscopică. Zaharoza se poate utiliza ca atare sau sub formă de sirop simplu (64% zaharoză şi 36% apă). În mediul acid, datorită proprietăţii reducătoare hidrolizează în glucoză şi fructoză. Datorită faptului că sunt medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor siropurile diluate necesită adăugarea de conservanţi.

c_2. Sorbitolul (Sorbitolum F.R. X). Pulbere microcristalină albă, fără miros şi gust slab dulce. Se utilizează sub formă de sirop în concentraţie de 70%, ca edulcorant pentru diabetici. Ca şi la zahăr soluţiile apoase necesită adăugare de conservanţi. Sorbitolul are inconvenientul că este uşor laxativ.

c_3. Zaharina (Saccharinum F.R. X). Pulbere cristalină albă, fără miros, gust foarte dulce. Are capacitatea de îndulcire de 300-500 ori mai mare decât zahărul, dar fără valoare nutritivă. Este un edulcorant utilizat în primul rând pentru preparate administrate diabeticilor.

d. Aromatizanţi. Aceste substanţe au rolul de a corecta gustul şi mirosul produselor de uz intern. Există aromatizanţi utilizaţi şi pentru soluţii uz extern. Aromatizanţii pot fi de două feluri:

- naturali: sirop de portocale, de vişine, de cacao, de fructe şi uleiuri volatile;
- sintetici: vanilina, mentol, acetat de etil, cloroform etc.

e. Coloranţi. Utilizarea acestor auxiliari are diferite scopuri şi anume:

a) corectarea aspectului neplăcut:

- culoarea roşie cu aromă de cireşe, vişine;
- culoarea galbenă cu arome de citrice, banane;
- culoarea verde cu aromă de mentă.

b) creşterea acceptabilităţii la pacienţi;
c) în scopul avertizării (exemplu spirtul medicinal este colorat albastru).
Un colorant trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- să nu fie toxic;
- solubilitate bună în solventul utilizat;
- putere mare de colorare;
- stabilitate la lumină, temperatură;
- inert chimic şi terapeutic;
.- preţ de cost scăzut;
- să nu prezinte miros şi gust neplăcut.

f. Conservanţi. Sunt auxiliari cu rolul de a împiedica dezvoltarea microorganismelor. Un conservant trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- eficient în concentraţie cât mai mică;
- netoxic;

- stabil;
- solubil în solvenţi;
- spectru larg de acţiune;
- gust şi miros acceptabil.

Pentru soluţiile de uz intern se pot utiliza conservanţi: parabeni, cloroform etc.

Pentru soluţii de uz extern – clorobutanol, fenosept, clorocrezolul.

Pe eticheta medicamentelor trebuie indicată utilizarea conservanţilor (atât conservantul utilizat cât şi cantitatea folosită).

Conservanţii admişi de C.E.E. sunt prezentaţi în tabelul următor:

Tabel 3.1.

Conservanţi admişi de C.E.E.
(Sipos Emese şi Adriana Ciurba, Tehnologie farmaceutică pentru asistenţii de farmacie, 2003)

Nr. C.E.E.	Denumirea conservantului
E 200	Acid ascorbic
E 201	Sorbat de sodiu
E 202	Sorbat de potasiu
E 203	Sorbat de calciu
E 210	Acid benzoic
E 211	Benzoat de sodiu
E 212	Benzoat de potasiu
E 213	Benzoat de calciu
E 214	p-hidroxibenzoat de etil
E 215	Derivat sodic al esterului etilic al acidului p-hidroxibenzoic
E 216	p-hidroxibenzoat de propil
E 217	Derivat sodic al esterului propilic al acidului p-hidroxibenzoic
E 218	p-hidroxibenzoat de metil
E 219	Derivat sodic al esterului metilic al acidului p-hidroxibenzoic
E 220	Anhidridă sulfurică
E 221	Sulfit de sodiu
E 222	Sulfit acid de sodiu (Bisulfit)
E 223	Disulfit de sodiu
E 224	Disulfit de potasiu
E 226	Sulfit de calciu
E 227	Sulfit acid de calciu
E 230	Difenil
E 231	o-fenilfenol
E 232	o-fenilfenat de sodiu
E 233	Tiabendazol
E 236	Acid formic
E 237	Formiat de sodiu
E 238	Formiat de calciu
E 239	Hexametilentetramina

3.1.3. Prepararea soluţiilor

În farmacii prepararea soluţiilor se face la scară mai mică decât industrial. În acest tip de unitate sanitară se prepară următoarele tipuri de soluţii:

- soluţii magistrale;
- soluţii oficinale;
- diluţii a unor soluţii tipizate concentrate;
- cât şi produse elaborate sub formă de soluţii.

A. Spaţii şi aparatură

În farmacii soluţiile se prepară în receptura sau în laborator. Aceste încăperi sunt dotate cu ustensile şi aparatură corespunzătoare:

- pahare Berzelius, Erlenmeyer;
- cilindru gradat;
- pipete;
- baghete;
- pâlnii;
- patentule;
- mensuri;
- linguriţe de inox, balanţe.

Toate ustensilele trebuie să fie curăţate înainte de utilizare.

B. Recipiente de condiţionare

Recipientele pentru ambalare trebuie să fie spălate bine cu apă potabilă, apoi clătite cu apă distilată şi se usucă înainte de ambalarea soluţiei.

Indiferent de soluţia preparată (soluţii magistrale sau soluţii elaborate) condiţionarea se face în recipiente corespunzătoare scopului urmărit. În farmacii avem recipiente din sticlă (colorate sau incolore) de material plastic de diferite mărimi 10g, 20g, 30g, 50g, 100g, 150g, 200g, 250g, 500g şi mai rar 1.000g.

C. Fazele preparării soluţiilor

Fazele preparării diferă în funcţie de tipul soluţiei preparate. Soluţiile magistrale presupun câteva faze în plus faţă de soluţiile elaborate. Vom începe cu prezentarea fazelor de preparare a soluţiilor magistrale.

C_1. Verificarea reţetei. Constă în verificarea corectitudinii prescrierii şi a altor date legate de superscriptio.

C_2. Verificarea dozelor terapeutice maxime. Se realizează în modul prezentat deja la „Calcularea dozelor maxime admise".

C_3. Alegerea metodei de preparare a soluţiilor

Odată cu alegerea metodei se aleg ustensilele, aparatura, recipientul, dozajul, dopul, eticheta.

Recipientul se alege în funcţie de cantitatea preparatului. Eticheta se alege în funcţie de calea de administrare (roşu – extern şi albastru – intern). Pe etichetă se trece numărul de reţetă din registrul de copiat reţete (pentru Rp magistrale) sau numele preparatului pentru produsele elaborate, modul de administrare, valabilitate, cantitatea şi numele farmacistului preparator.

C_4. Cântărirea şi măsurarea. Stabilirea ordinii de dizolvare

În continuare se alege balanţa potrivită, căreia i se verifică funcţionalitatea după care se aşează vasul în care are loc dizolvarea iar substanţele se cântăresc în ordinea impusă de formula prescrisă şi pe măsura dizolvării în solvent.

Pentru scoaterea din borcan a substanţei solide se utilizează linguriţa farmaceutică iar pe talerul balanţei (cumpăna de mână) se pune pe o tectură de hârtie. După fiecare cântărire se şterg linguriţele şi talerul balanţei. Vasul tarat poate fi mensură, pahar Berzelius sau alt recipient în funcţie de cantitate. Pentru cântărirea unor substanţe solide ca : iod, azotat de argint, fenol, permanganat de potasiu se utilizează obligatoriu linguriţe din plastomer. La cântărirea fiecărei substanţei citirea etichetei trebuie să se facă de cel puţin trei ori. Pentru substanţele toxice prescrise în cantităţi sub 0,05g se utilizează soluţiile titrate 1:10 sau 1:100 a acestor substanţe.

Când avem cantităţi mari de lichide pentru măsurarea lor se pot utiliza şi recipiente de sticlă de mai mică exactitate (cilindru gradat, mensuri gradate). Pentru volume de 0,1 ml folosim pipete gradate. Cantităţile între 1-4 ml se măsoară în picături cu picătorul normal. (F.R. X).

C_5. Dizolvarea – F.R. X prevede prepararea soluţiilor prin dizolvarea substanţelor medicamentoase în solvenţi potriviţi şi completarea la masa specificată (m/m).

Dizolvarea se face în mod diferit în funcţie de solubilitate şi anume:

$C_{5.1}$. La **soluţii simple** solventul se introduce în flaconul tarat în procent de 80%, apoi se adaugă substanţa şi se agită până la dizolvarea completă. Dizolvarea se poate face la rece, la cald în funcţie de proprietăţile substanţei.

La unele substanţei dizolvarea se face „per descensum".

$C_{5.2}$. La **soluţiile compuse** substanţele medicamentoase solide şi auxiliare se dizolvă în funcţie de solubilitate, în funcţie de proprietăţile chimice şi în general în ordinea crescătoare a cantităţii prescrise. La fel, pentru ca substanţa solidă să nu adere de pereţii vasului se adaugă iniţial o parte din solventul utilizat în care se dizolvă apoi substanţele medicamentoase şi auxiliarii.

În general la prepararea soluţiilor, iniţial se dizolvă substanţele mai greu solubile urmând apoi cele cu solubilitate mai ridicată iar substanţele volatile, aromatizanţii, coloranţii se adaugă la sfârşit.

Substanţele volatile nu se adaugă în soluţii calde.

Pentru substanţele care se dizolvă cu degajare de căldură (oxid de calciu, hidroxid de sodiu) sau cu efervescenţă se utilizează la dizolvare vase cu capacitate mai mare. Eventuale modificări ale auxiliarilor se specifică pe reţetă.

$C_{5.3}$. **Soluţiile alcoolice** se obţin prin dizolvarea substanţelor în alcool de diferite concentraţii. Când nu se prevede concentraţia alcoolului se utilizează alcool 96% v/v, iar când se prescrie alcool diluat se utilizează alcool 70% v/v.

Pentru prepararea alcoolului de diferite concentraţii se utilizează tabelele alcoolmetrice din farmacopee în care sunt prezentate diferitele constante fizice în funcţie de concentraţia alcoolică

Tabel I: prezintă concentraţia în alcool a amestecului de alcool şi apă, la 20^0C, în funcţie de densitatea relativă.

Tabel II: prezintă modul de prepararea alcoolului de diferite concentraţii prin amestecarea de alcool şi apă, la 20^0C (în g) după cum urmează:

Tabelul 3.2. (F.R. X)

Concentraţia alcoolului care se diluează	Concentraţia alcoolului obţinut													
	30^0		40^0		50^0		60^0		70^0		80^0		90^0	
	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă	Alcool	Apă
95^0	266	734	361	639	459	541	564	436	675	325	795	205	927	73
94^0	270	730	366	634	466	534	572	428	686	314	807	193	941	59
93^0	275	725	372	628	473	527	581	419	696	304	820	180	956	44
92^0	279	721	377	623	481	519	590	410	707	293	832	168	970	30
91^0	283	717	383	617	488	512	599	401	717	283	845	155	985	15
90^0	287	713	389	611	495	505	608	392	728	272	858	142		
89^0	292	708	395	605	503	497	617	383	739	261	871	129		
88^0	296	704	401	599	511	489	627	373	751	249	884	116		
87^0	301	699	407	593	518	482	636	364	762	238	898	102		
86^0	305	695	713	587	526	474	646	354	774	226	911	89		
85^0	310	690	420	580	534	466	656	344	786	214	925	75		
84^0	315	685	427	573	543	457	666	334	798	202	940	60		
83^0	320	680	432	568	551	449	676	324	810	190	954	46		
82^0	325	675	440	560	560	440	687	313	823	177	969	31		
81^0	330	670	447	553	568	432	698	302	836	164	984	16		
80^0	335	665	454	546	577	423	709	291	849	151				
79^0	340	660	461	593	587	413	720	280	863	137				
78^0	346	654	468	532	596	404	732	268	867	124				
77^0	351	649	475	525	605	395	743	257	890	110				
76^0	357	643	484	516	615	385	755	245	905	95				
75^0	363	637	492	508	625	375	768	232	920	80				
74^0	369	631	500	500	636	364	781	219	935	65				
73^0	375	625	508	492	646	354	795	206	951	49				
72^0	381	619	517	483	657	343	807	193	967	33				
71^0	388	612	526	474	669	331	821	179	983	17				
70^0	394	606	535	465	680	320	835	165						

Tabel III: prezintă prepararea alcoolului de diferite concentraţii prin amestecarea de alcool şi apă, la $20\ ^0$C (în ml). În continuare este prezentat acest tabel:

Tabelul 3.3.

Concentraţia alcoolului care se diluează	Concentraţia alcoolului obţinut												
	30⁰	35⁰	40⁰	45⁰	50⁰	55⁰	60⁰	65⁰	70⁰	75⁰	80⁰	85⁰	90⁰
	Volumul de apă (în mililitri)												
35	167												
40⁰	335	144											
45⁰	505	290	127										
50⁰	674	436	255	114									
55⁰	845	583	384	229	103								
60⁰	1017	730	514	344	207	95							
65⁰	1189	878	644	460	311	190	88						
70⁰	1360	1027	774	577	417	285	175	81					
75⁰	1535	1177	906	694	523	382	264	163	76				
80⁰	1709	1327	1039	812	630	480	353	246	153	72			
85⁰	1884	1478	1172	932	738	578	443	329	231	144	68		
90⁰	2061	1630	1306	1052	847	677	535	414	310	218	138	65	
95⁰	2239	1785	1443	1174	957	779	629	501	391	295	209	133	64

Pentru a obţine alcool de o anumită concentraţie (30^0-90^0) se amestecă 1.000 ml alcool (la 20^0C) de concentraţia prevăzută în prima coloană verticală cu volumele respective de apă (la 20^0C) prevăzute la intersecţia coloanelor orizontale cu cele verticale.

Amestecarea alcoolului cu apa este însoţită de degajare de căldură.

$C_{5.4}$. **Soluţiile în glicerol** se prepară prin dizolvarea substanţelor medicamentoase în recipiente uscate la cald, datorită vâscozităţii ridicate a solventului. În acest mod se dizolvă: acidul boric, boraxul, anestezina, novocaina, fenazona etc.

$C_{5.5.}$ **Soluţiile uleioase** se prepară prin dizolvarea în ulei la rece sau la cald în recipiente uscate.

Dizolvarea la rece în ulei se aplică substanţelor volatile (camfor, mentol, timol, ulei volatil) şi a substanţelor medicamentoase uşor solubile.

Unele substanţe se pot dizolva în eter după care se amestecă cu uleiul iar ulterior prin încălzire pe baia de apă eterul este evaporat.

C_6. Omogenizarea se poate realiza prin agitare care în afară de faptul că asigură obţinerea soluţiilor omogene măreşte viteza de dizolvare.

C_7. Filtrarea soluţiilor. Filtrarea a fost prezentată în Capitolul 2.7. În acest subcapitol vom prezenta doar succint câteva aspecte legate de filtrare.

Filtrarea are ca scop separarea particulelor solide de un lichid cu care se găseşte în amestec sau pentru a asigura sterilitatea unor preparate.

Filtrarea poate avea loc:

- la presiune normală (când lichidul trece prin materialul filtrant sub influenţa forţei gravitaţionale);
- la suprapresiune;
- sau la vid.

Prin filtrare se înţelege atât materialul filtrat, cât şi suportul sau alţi auxiliari utilizaţi la filtrare.

După scopul urmărit există două tipuri de filtrare:

- filtrarea cu scop de clarificare;
- filtrarea sterilizată.

În funcţie de mecanismele implicate în procesul filtrării există:

- separare printr-un fenomen mecanic când sunt reţinute particulele cu diametrul superior diametrului porilor;
- separarea prin fenomen fizic de adsorbţie, adeziune şi capilaritate, când sunt reţinute şi particule cu diametrul inferior diametrului porilor.

Viteza de filtrare poate fi mărită prin:

- creşterea diferenţei de presiune care acţionează la cele două feţe ale filtrului;
- creşterea suprafeţei de filtrare;
- utilizarea unor filtre cu porozitate înaltă.

Diferitele tipuri de soluţii se filtrează utilizând diverse materiale filtrante:

- soluţiile apoase se filtrează prin hârtie de filtru.
- soluţiile alcoolice se filtrează prin vată.
- soluţiile extractive apoase şi siropurile se filtrează prin vată sau tifon.
- soluţiile uleioase sau glicerolate se filtrează prin hârtie de filtru uscată la cald şi mărind diferenţa de presiune dacă e posibil.

Înainte de filtrare pentru soluţiile apoase filtrul se spală cu apă distilată.

Se utilizează două tipuri de filtre:

- filtrul simplu: îndeosebi când ne interesează precipitatul;
- filtrul plisat: îndeosebi când suntem interesaţi de lichid.

Pentru filtrarea soluţiilor apoase se indică utilizarea hârtiei Whatman.

C_8. Adăugarea altor forme farmaceutice

Pentru obţinerea unor soluţii în afară de substanţe medicamentoase şi auxiliari se utilizează uneori şi alte forme farmaceutice ca: sirop, ape aromatică, tincturi etc. Adăugarea acestor forme se face după filtrarea soluţiei deoarece pe hârtia de filtru pot fi reţinute unele substanţe din compoziţia acestor forme. Soluţiile alcoolice, tincturile şi extractele fluide se cântăresc sau se măsoară în picături.

Extractele moi sau uscate se triturează în mojar cu o parte din solvent sau cu un amestec de apă-alcool–glicerol (6:1:3) la 10g extract moale sau uscat.

După dizolvarea tuturor componentelor şi omogenizare se completează la cantitatea prescrisă cu solventul indicat în prescriptio respectând principiul m/m.

C_9. Condiţionarea primară. Păstrare. Expediţie

Soluţia obţinută se transvazează în recipiente de expediţie, din sticlă incoloră sau brună, în funcţie de componente, se pune dopul şi se etichetează. Soluţiile alcoolice datorită densităţii subunitare se ambalează în recipiente mai mari decât cantitatea de soluţie. După preparare se verifică caracteristicile organoleptice ale soluţiei (miros, culoare, aspect şi eventual gustul dacă e cazul). Recipientul se etichetează corespunzător având pe etichetă antetul farmaciei (plin aplicarea ştampilei dreptunghiulare) pe care se trec alte date şi anume: număr de registru de copiat reţete (pentru Rp magistrale), numele soluţiei oficinale, valabilitatea, modul de administrare, cantitatea, data, preparatorul etc. În funcţie de soluţia preparată pot fi trecute şi alte menţiuni „Otravă", „A se păstra la loc răcoros", „A se păstra ferit de lumină" etc.

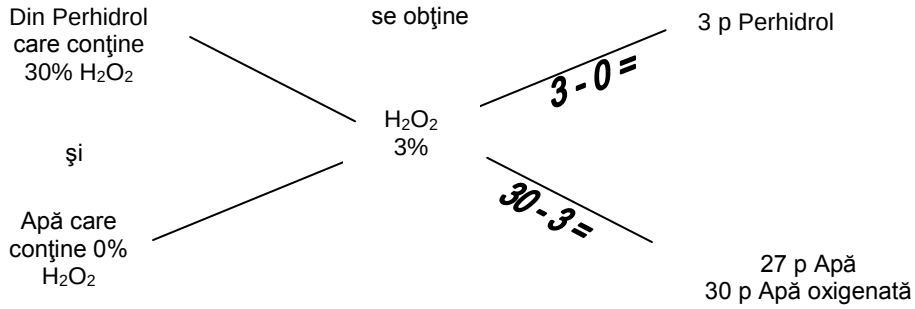
Preparatele magistrale se păstrează în farmacii la loc răcoros, ferite de lumină, în recipiente bine închise un timp scurt 1-2 zile până la expedierea către bolnavi. Rp magistrale se prepară la cerere. Preparatele oficinale precum şi cele industriale se depozitează în farmacie conform indicaţiilor prevăzute în F.R. X sau ale producătorului.

În momentul eliberării soluţiei farmacistul are obligaţia de a mai verifica încă o dată caracteristicile organoleptice şi de asemenea să dea pacientului indicaţii corespunzătoare legate de modul de administrare pacientului.

D. Prepararea unei soluţii diluate dintr-o soluţie concentrată

Pentru a înţelege modul de lucru se va exemplifica prin prepararea Apei oxigenate 3% din Perhidrol 30%.

Pentru a prepara Apa oxigenată 3% se utilizează regula paralelogramului şi anume:



Pentru a calcula necesarul de perhidrol şi apă se face diferenţa între concentraţiile apei oxigenate şi a materiilor prime utilizate.

Calculele vor fi efectuate pe diagonală iar rezultatele vor fi scrise la capătul opus la diagonalei:

30 - 3 = 27 părţi apă;

3 – 0 = 3 părţi perhidrol.

În urma calculelor s-a ajuns la concluzia că 30g apă oxigenată se obţin din 3 părţi perhidrol şi 27 părţi apă.

Pentru a afla cantităţile materiilor prime utilizate pentru obţinerea altor cantităţi de apă oxigenată 3% (de exemplu 100 g) se va proceda în următorul mod:

30 g apă oxigenată 3% se obţine din ..... 3 g perhidrol ..... şi 27 g apă distilată
100 g apă oxigenată 3% ..... x g ..... y g apă distilată

$$x = \frac{100 \cdot 3}{30} = \frac{300}{30} = 10g\,\text{Perhidrol} \qquad \text{şi} \qquad y = \frac{100 \cdot 27}{300} = 90g\,\text{Apă distilată}$$

3.1.4. Caractere. Control. Conservare

La soluţii F.R. X prevede controlul următorilor parametrii:

A. Aspectul soluţiei

Soluţiile medicamentoase sunt lichide limpezi, cu mirosul, culoarea şi gustul caracteristic componentelor (F.R. X).

B. Identificarea are loc conform componentelor din fiecare monografie.

C. pH-ul se determină potenţiometric.

D. Masa totală pe recipient. Acest parametru se determină prin cântărirea individuală a conţinutului din 10 recipiente. Faţă de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în următorul tabel (vezi Tabelul 3.4.):

Tabel 3.4.

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
Până la 25 g	± 5%
25 g şi până la 50 g	± 3%
50 g până la 500 g	± 2%
500 g şi mai mult de 500 g	±1%

E. Dozarea substanţei active se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conţinutul în substanţă activă poate să prezinte faţă de valoarea declarată abaterile procentuale prevăzute în tabelul următor (Tabelul 3.5.) dacă monografia nu prevede altfel:

Tabel 3.5.

Conţinut declarat în substanţă activă (%)	Abatere admisă
Până la 0,1%	± 7,5%
0,1% până la 0,5%	± 5%
0,5% şi mai mult de 0,5%	± 3%

F. Conservarea soluţiilor are loc în recipiente bine închise.

Soluţiile trebuie să-şi păstreze calităţile şi efectul terapeutic pe toată perioada de valabilitate.

3.1.5. Soluţii oficinale în F.R. X

3.1.5.1. Soluţii oficinale de uz intern

1. Solutio Ammonii Acetatis 15%

Soluţie de acetat de amoniu

Preparare

Solutio Ammonii hydoxydi 100g/l	35,7g
Acidum aceticum 300g/l	41,4g
Aqua destillata g.s.ad.	100,0g

Amoniacul, acidul acetic şi 20g apă se amestecă şi se încălzesc la fierbere. După răcire soluţia obţinută se neutralizează la hârtia de turnesol roşie şi se completează cu apă la 100g.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: expectorant.

2. Solutio Bromhexini Hydrochloridi 0,2%

Soluţie de clorhidrat de bromhexin 0,2%

Preparare:

Bromhexini Hydrochloridum	0,2g
Acidum tartaricum	0,10g
Methylis parahydroxybenzoas	70mg
Propilis parahydroxybenzoas	30mg
Aqua destillata g.s.ad.	100g

Substanţele se dizolvă prin încălzire la 80g apă, după răcire se completează cu acelaşi solvent la 100g.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: expectorant mucolitic.

3. Solutio calcii chloridi 50%

Soluţie de clorură de calciu 50%

Preparare:

Calcii chloridum	50g
Aqua destillata g.s.ad.	100g

Clorura de calciu fin pulverizată se dizolvă în apă distilată (dizolvarea este exotermă).

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: hemostatic, antialergic şi intervine în metabolismul calciului.

4. Solutio Digitoxini 0,1%

Soluţia de digitoxină 0,1% conţine digitoxină dizolvată într-un amestec de apă şi glicerol.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: cardiotonic

5. Soluţie Digoxini 0,05%

Soluţia de digoxini 0,05% conţine digoxin dizolvată într-un amestec de alcool, apă şi propilenglicol.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: cardiotonic.

6. Solutio Efervescens

Sinonime: *Soluţie efervescentă*
Limonadă gazoasă

Preparare:

Soluţia I:

Natrii hydrogenocarbonas	4g
Sirupus simplex	15g
Aqua destillata g.s.ad.	100g

Soluţia II

Acidum citricum	3,65g
Sirupus simplex	15g
Aqua destillata g.s.ad.	100g

Soluţiile se prepară în două recipiente separat şi se amestecă în timpul utilizării.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: antiemetic.

7. Solutio Epinephrini 0,1%

Sinonime: Soluţie de adrenalină 0,1%

Soluţia de adrenalină 0,1% conţine **adrenalină** într-un amestec de apă şi acid clorhidric 1 mol/l pH-ul ajustat la 3,0 – 4,0. Soluţia conţine stabilizanţi potriviţi.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: simpatomimetic.

8. Solutio Glyceryli Trinitratis Spirtuosa 1%

Soluţie alcoolică de trinitrat de glicerină
Sinonime: solutio nitroglycerini spirituosa

Soluţia conţine nitroglicerină dizolvată în soluţie alcoolică.

Observaţie: La încălzire şi lovire soluţia poate exploda şi se descompune în prezenţa hidroxidului de sodiu.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: antianginos.

9. Solutio Magnesii citratis
Soluţie de citrat de magneziu

Preparare:

Acidum citricum	25,5g
Magnesii subcarbonas	15g
Sirupus simplex	50g
Citri Aetherolenum	0,1g
Talcum	5g
Aqua destillata g.s.ad.	350g

Peste acidul citric dizolvat în 200ml apă încălzită la aproximativ 70^0C se adaugă în porţiuni mici carbonat bazic de magneziu şi se agită până la dizolvare, după care se adaugă siropul simplu şi uleiul de lămâie în prealabil titrat cu talcul şi 20 ml apă, agitându-se corespunzător apoi se filtrează şi se completează cu apă la 350g.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: purgativ.

10. Solutio Methylergometrini Hydrogenomaleatis 0,025%

Soluţia conţine Hydrogenomaleat methylengometrină de 0,025% dizolvat într-un amestec de alcool, apă, glicerol şi propilenglicol cu pH-ul ajustat la 3,2. Soluţia conţine stabilizanţi şi conservanţi antimicrobieni potriviţi.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: hemostatic uterin.

11. Solutio Natrii Iodidi [131 I]

Soluţia de IODURĂ [131 I] conţine izotopul [131 i] radioactiv al iodului şi tiosulfat de sodiu.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: Soluţia este folosită pentru investigarea funcţiei tiroidiene, pentru tratarea tireotoxicozei şi a cancerului tiroidian.

3.1.5.2. Soluţii oficinale de uz extern

1. Solutio Aluminii aceto-tartarici
Sinonime: *Soluţia de acetotartrat de aluminiu*
Soluţie Burow

Preparare

Aluminii sulfas	30g
Acidum aceticum dilutum	36,5g
Calcii carbonas	13,5g
Aqua destillata	q.s
Acidum tartaricum	q.s

Sulfatul de aluminiu se dizolvă în 100g apă şi se filtrează prin hârtie de filtru. În filtrat se adaugă acid acetic diluat şi carbonat de calciu dispersat în 20g apă (adăugat treptat şi sub agitare continuă). Se lasă în repaus timp de cel puţin 24 de ore la temperatura camerei agitând până la încetarea degajării bioxidului de carbon după care se filtrează. La fiecare 100g soluţie se adaugă 3,5g acid tartic.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: Astringent, antiseptic, sub formă de comprese umede în tratamentul ulcerelor varicoase, pentru gargarisme şi spălături nazale în diluţii potrivite.

2. Solutio Camphorae Spiriuosa 10%
Sinomine: *Soluţie alcoolică de camfor 10%*
Spirt camforat

Preparare

Camphora	10g
Alcoholum	70g
Aqua destillata q.s.ad.	100g

Camforul se dizolvă în alcool, se adaugă apă, în mici porţiuni şi sub agitare până la 100g şi apoi se filtrează.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: revulsiv, antiinflamator şi antiseptic cu acţiune locale.

3. Solutio Formaldehydi

Sinonime: *Soluţie de formaldehidă*
Soluţie de aldehidă formică; formol

Această soluţie conţine cel puţin 35% şi cel mult 37% formaldehidă şi mai conţine metanol folosit ca stabilizant.

Utilizare: dezinfectant pentru instrumentar, încăperi, pentru prepararea anatoxinelor cât şi pentru conservarea preparatelor anatomice.

4. Solutio Hydrogenii peroxydi concentrata

Sinonim: *Soluţie de peroxid de hidrogen*
Perhidrol

Soluţia conţine peroxid de hidrogen în concentraţie de aproximativ 30%. Trebuie să conţin cel puţin 95% cel mult 105% H_2O_2 faţă de valoarea declarată.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic, hemostatic local, decolorant, dezodorizant etc.

5. Solutio Iodi Spirituosa

Sinonim: *Soluţie alcoolică de iod iodurat*
Tinctura de iod.

Preparare:

Iodum	2g
Kalii iodidum	3g
Alcoholum 50^0 g.s.ad.	100g

Iodul şi iodura de potasiu se dizolvă în 30g alcool de 50^0 şi se completează cu acelaşi solvent până la 100g.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic, micostatic cu acţiune topică etc.

6. Solutio Phenylhydrargyri Boratis 0,2%

Sinonim: *Soluţie de borat fenilmercuric 0,2%*
Soluţie fenosept

Boratul fenilmercuric se dizolvă în apă încălzită la aproximativ 50^0C iar după răcire se completează apa evaporată, se filtrează şi se ambalează.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic în afecţiuni oculare, conservant pentru colire şi soluţie uz extern.

7. Alcoholum Dilutum
Alcool dilut

Preparare

Alcoholum	gta 67,5
Aqua destillata	q.s.ad. gta 100,00

Soluţia se obţine prin simpla amestecare a componentelor.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: solvent, antiseptic etc.

3.1.6. Soluţii neoficinale preparate frecvent în farmacie

I. Soluţii neoficinale uz intern

1. Soluţie de iod iodurat

Soluţie Lugol

Preparare

Iodum	gta 1,00
Kalii iodidum	gta 2,00
Aqua destillata q.s. ad.	gta 100,00

Iodul şi iodura de potasiu sunt aduse după cântărire într-un mojar unde sunt triturate în prezenţa unei mici cantităţi de apă iar după dizolvare se adaugă treptat restul cantităţii de apă. Dizolvarea iodului în apă se datorează formării ionului complex de I_3^-. Soluţia de lugol se ambalează în recipiente incolore şi se administrează sub formă de picături în hiperfuncţia tiroidiană datorată carenţei de iod.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: hiperfuncţie tiroidiană datorită carenţei de iod.

2. Soluţie Iod Iodat Forte

Preparare	
Iodum	gta 5,00
Kalii iodidum	gta 10,00
Aqua destillata	q.s. ad. gta 100,00

Iodul şi iodura de potasiu se dizolvă în cantitatea mică de apă completându-se apoi cu solvent la masa prevăzută. Ambalarea se face în acelaşi mod ca şi soluţia precedentă.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: hiperfuncţie tiroidiană datorită carenţei de iod.

3. Solutio Papaverini Hydrochloridi 4%

Preparare	
Papaverinum hydrocloridum	gta 4,00
Acidum citricum sau Acidum tartaricum	gta 2,00
Aqua destillata	q.s. ad. gta 100,00

Substanţele solide se cântăresc şi se introduc într-un vas tarat de sticlă sau mensură, după care se adaugă apa distilată sau soluţie conservantă până la masa prevăzută. Amestecul componentelor se încălzesc pe baia de apă până la dizolvare. După răcire se completează solventul evaporat, se filtrează şi se ambalează într-un recipient corespunzător.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: antispastic musculotrop.

4. Solutio Glyceroli 50%

Preparare:	
Glycerolum	gta 50,00
Aqua destillata	q.s. ad. gta 100,00

Componentele se amestecă şi se ambalează într-un recipient corespunzător.

Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări: neuropsihiatrie infantilă

II. Soluţii uz extern

1. Solutio Hydrogeni Peroxydi Diluta 3%

Sinonim: apă oxigenată 3%

Preparare	
Perhidrol	gta 10,00
Aqua destillata	q.s. ad. gta 100,00

Perhidrolul se amestecă cu apa la temperatura camerei într-un vas de capacitate potrivită. După preparare apa oxigenată se ambalează în flacoane de sticlă de culoare brună şi se etichetează corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic.

2. Solutio Acidum Boricum 3%

Preparare	
Acidum Boricum	gta 3,00
Aqua destillata	q.s. ad. gta 100,00

Acidul boric se cântăreşte la cumpăna de mână sau altă balanţă aducându-se apoi într-o mensură sau pahar Erlenmeyer după care peste această substanţă se adaugă apa şi se încălzeşte pe sita de azbest până la dizolvare. După dizolvare şi răcire soluţia se filtrează completându-se cantitatea de solvent evaporată. Ambalarea de face în recipiente incolore, etichetate uz extern.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic.

3. Solutia Ethacridini lactas 1‰
Soluţie de rivanol

Preparare:

Aethacridini lactas	gta 0,10
Aqua destillata	q.s. ad. gta 100,00

Pulberea de rivanol cântărită este adusă într-un pahar Erlenmeyer peste care se adaugă apă în cantitate de aproximativ 30 ml încălzită la fierbere agitându-se uşor până la dizolvare, după care se adaugă restul cantităţii de apă. Soluţia de rivanol se ambalează în recipiente de culoare brună etichetate corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic, micostatic şi bactericid.

4. Solutio Castelani

Preparare:

Fucsinum	gta 0,50
Alcoholum	gta 10,00
Acetonum	gta 5,00
Acidum boricum	gta 1,00
Resorcinolum	gta 4,00
Soluţio fenolum 2%	q.s. ad. gta 100,00

Fuxina bazică se dizolvă în amestecul de alcool şi acetonă în cantităţile prevăzute în reţetă, după care se adaugă acidul boric şi rezorcina. După dizolvare se adaugă treptat soluţia de fenol 2% şi se amestecă. Produsul se ambalează în recipiente din sticlă de culoare brună etichetate corespunzător:

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antimicotic.

5. Solutio Sabouraud

Preparare:

Tinctura sabouraud		
Acidum benzoicum		
Acidum salicilicum		
Iodum	aa	gta 1,50
Natrii benzoas		gta 3,00
Alcoholum		gta 60,70
Aqua destillata		q.s. ad. gta 100,00

Acidul benzoic, acidul salicilic şi iodul se dizolvă în alcool concentrat iar benzoatul de sodiu în apă. Soluţia apoasă se adaugă treptat peste soluţia alcoolică sub agitare continuă. După obţinere preparatul se ambalează şi se conservă în recipiente din sticlă colorate bine închise şi etichetate corespunzător (uz extern).

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic şi antimicotic.

6. Solutio Antimicotica

Preparare:

Acidum benzoicum	gta 1,20
Acidum salicylicum	gta 1,20
Acidum boricum	gta 1,20
Solutio iodi spirituosa	gta 13,00
Alcoholum dilutum	q.s. ad. gta 100,00

Acidul benzoic şi salicilic se dizolvă în 55 g alcool concentrat. Acidul boric cântărit se dizolvă în 26 g apă la cald iar după răcire şi completare la masa prevăzută soluţia de acid boric se amestecă cu soluţia rezultată prin dizolvarea primelor două componente. După omogenizare se

adaugă tinctura de iod şi dacă este cazul se completează la masa prevăzută cu alcool diluat. Soluţia se ambalează în recipient de culoare brună şi se etichetează „Extern”.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antimicotic.

7. Solutio Arning

Preparare:	
Acidum salicylium	gta 3,00
Resorcinolum	gta 3,00
Tinctura Arnicae	gta 10,00
Tincutra Benzoe	gta 10,00
Solutio Camporae spirt. 10%	gta 10,00
Alcoholum dilutum	q.s. ad. gta 100,00

Primele două componente se dizolvă la temperatura obişnuită în aproximativ 40 g alcool diluat după care se adaugă tincturile şi spirtul camforat. După omogenizare se completează cu alcool diluat la masa prevăzută. Soluţia se ambalează în recipient de culoare brună şi se etichetează „Extern”.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antimicotic.

8. Spirt pentru faţă

Preparare:	
Acidum benzoicum	gta 1,00
Acidum salicylicum	gta 1,00
Camphora	gta 2,00
Glycerolum	gta 5,00
Alcoholum	gta 60,00
Lavandulae Aetherolum	gta 1,00
Solutio Acidi Borici 3%	gta 30,00

Acidul benzoic, acidul salicilic şi camforul se vor dizolva în alcool concentrat. După obţinerea soluţiei omogene se adaugă glicerolul, soluţia de acid boric şi uleiul volatil de lavandă agitându-se uşor până la omogenizare. Soluţia se ambalează în recipient de culoare brună şi se etichetează „Extern”.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic, antiacneic.

9. Spirt Mentolat 1%

Preparare:	
Mentholum	gta 1,00
Alcoholum dilutum	q.s. ad. gta 100,00

Mentolul se dizolvă în alcool dilut agitându-se uşor până la omogenizare. Soluţia se ambalează în recipient de culoare brună şi se etichetează „Extern”.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic, antipruriginos, antiinflamator.

10. Spirt pentru păr

Preparare:	
Acidum salicylicum	gta 1,20
Resorcinolum	gta 1,20
Tinctura Arnicae	gta 6,00
Tinctura Capsici	gta 6,00
Tincutra Chinae	gta 6,00
Lavandulae Aetheroleum	gta 0,20
Alcoholum dilutum	q.s. ad. gta 100,00

Obs: Resorcina se poate înlocui cu hidrochinonă sau betanaftol, în cantităţi egale.

Primele două componente se dizolvă în aproximativ 40 g alcool după care se adaugă tincturile şi uleiul volatil de lavandă. Amestecul se agită uşor până la omogenizare completându-se apoi cu alcool dilut la masa prevăzută.

Soluţia se ambalează în recipient de culoare brună şi se etichetează „Extern”.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic, stimulant al creşterii părului.

3.2. SIROPURI. SIRUPI (F.R. X)

3.2.1. Generalităţi

A. Definiţie

Siropurile sunt preparate farmaceutice, lichide, cu conţinut crescut de zahăr, de consistenţă vâscoasă, destinate administrării interne (F.R: X).

B. Istoric

Siropurile sunt o formă farmaceutică utilizată din cele mai vechi timpuri. Încă din antichitate erau utilizate de chinezi, indieni, egipteni, arabi şi perşi. Iniţial ca edulcorant pentru siropuri era utilizată mierea. După obţinerea zahărului din trestie de zahăr de către chinezi, mierea a fost mai puţin utilizată în acest scop.

În secolul IV î.H., zahărul este adus în Europa, iar mai târziu, în 1746 A.S: Markgraf descoperă că zahărul se poate obţine şi din sfeclă de zahăr. Cuvântul „sirop” provine de la cuvântul arab „schirab” – poţiune, băutură.

C. Avantajele utilizării siropurilor

Siropurile prezintă câteva avantaje importante:

- se pot utiliza cu deosebit succes în pediatrie;
- au biodisponibilitate bună;
- au valoare nutritivă;
- sunt utile ca şi corectori de gust pentru soluţiile care conţin substanţe cu gust neplăcut;
- se pot formula sub formă de siropuri medicamentoase.

D. Clasificare

Siropurile se pot clasifica după mai multe criterii:

a. După modul de preparare:

- siropuri obţinute prin dizolvarea zahărului în apă sau soluţii medicamentoase;
- siropuri obţinute prin amestecul siropului simplu cu soluţii medicamentoase;
- siropuri obţinute prin dizolvarea în momentul folosirii a granulelor sau a pulberilor precondiţionate.

b. După rolul îndeplinit:

- sirop medicamentos (sirop de codeină);
- sirop aromatizant (sirop simplu);

c. După acţiunea terapeutică:

- sirop expectorant;
- sirop tonic;
- sirop contra tusei.

3.2.2. Formularea siropurilor

Siropurile se prepară din zahăr şi apă distilată corespunzând condiţiilor de calitate prevăzute în F.R. X

Zahărul poate fi utilizat ca pulbere sau sub alte variante comerciale condiţia este să corespundă ca dozare, caractere organoleptice şi puritate exigenţelor prevăzute de F.R: X.

Zahărul (Zaharoza) este o dizaharidă formată din glucoză şi fructoză fiind foarte uşor solubil în apă, greu solubil în alcool şi glicerol şi practic insolubil în cloroform şi eter.

Stabilitatea chimică şi biochimică a siropurilor cu conţinut mare de zahăr (64%) se explică prin efectul osmotic. Un sirop concentrat inhibă multiplicarea bacteriilor prin fenomenul de deshidratare celulară deoarece presiunea osmotică este mai mare decât presiunea osmotică a celulelor bacteriene.

3.2.3. Prepararea siropurilor

După cum am anticipat, prepararea siropurilor are loc prin trei metode:

A. Prin dizolvarea zahărului în apă;
B. Prin amestecul siropului cu soluţii medicamentoase;
C. Prin dizolvarea în momentul utilizării a unor forme precondiţionate sub formă de granule etc.

A. Prepararea siropurilor prin dizolvarea zahărului în apă

Prepararea siropului prin această metodă presupune următoarele faze:
a. Dizolvarea zahărului în apă;
b. Completarea cu apă la cantitatea prevăzută;
c. Clarificarea, decolorarea şi filtrarea siropurilor.

A_1. Dizolvarea zahărului. Poate avea loc în două moduri:
a) la rece;
b) la cald.

a) Dizolvarea la rece – se aplică mai ales când în soluţia apoasă sunt dizolvate substanţe termolabile.

Dizolvarea la rece prezintă câteva avantaje şi anume:
- prin dizolvare nu se alterează substanţele termolabile;
- se împiedică hidroliza zaharozei:
- nu necesită supraveghere continuă;

Dizolvarea la rece are însă şi dezavantaje:
- nu rezultă siropuri clare;
- viteza de dizolvare este mică;
- nu are loc o sterilizare a siropului ca şi în cazul preparării la cald (fierbere);
- filtrarea este greoaie.

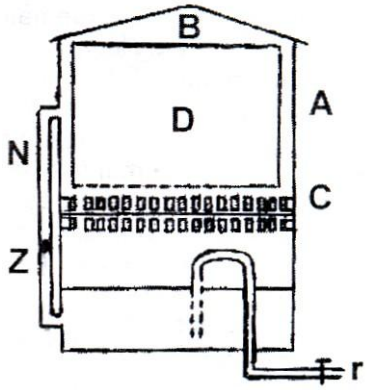
1. Pentru dizolvarea zahărului la rece se pot utiliza trei metode:

a_1. Dizolvarea prin agitarea zahărului cu solventul apos

a_2. Dizolvarea „per descensum”. Zahărul este pus într-un săculeţ de tifon şi se suspendă în partea superioară a soluţiei apoase. Dizolvarea are loc sub influenţa forţei gravitaţionale (moleculele de apă vin în contact cu zahărul iar după dizolvare datorită diferenţei de masă zahărul difuzează în solvent dând posibilitatea dizolvării unei noi molecule de zahăr).

a_3. Dizolvarea prin percolare. Pentru percolare se poate utiliza percolatorul, un vas de formă cilindro-conică prevăzut cu un capac iar la partea inferioară are un tub de scurgere cu robinet. La baza percolatorului este o placă perforată pe care se pune materialul filtrant, iar pe la partea superioară se introduce solventul care va dizolva zahărul prin străbaterea coloanei de zahăr iar după filtrare siropul se scurge printr-un robinet în vasul colector.

În industrie se utilizează zaharolizoarele. Construcţia unui zaharolizor este dată în figura 3.6.



A – vas cilindric din cupru cositorit; B – capac de închidere; C – diafragme perforate; D – un alt cilindru; N – tub de nivel; Z – bilă care indică concentraţia siropului; r – robinet.

Figura 3.6. Zaharolizor
(după Popivici Adriana – Tehnologie farmaceutică, 2004)

Corpul zaharolizorului este de formă cilindrică, confecţionat din cupru cositorit. La jumătatea înălţimii se găsesc două diafragme reglabile între care se introduce ca material filtrant vată între două straturi de tifon, iar la partea inferioară este un robinet. La partea superioară se

introduce în vas un alt cilindru cu diametrul mai mic decât primul şi având pereţii perforaţi cu orificii foarte mici în care se introduce zahărul, peste zahăr adăugându-se solventul. Lichidul saturat se coboară la partea inferioară a vasului după parcurgerea materialului filtrant, iar prin robinetul de la partea de jos se scurge în vasul colector.

b. Dizolvarea la cald

Dizolvarea la cald are următoarele avantaje:

- dizolvarea rapidă;
- obţinere de siropuri clare (substanţele albuminice se coagulează);
- conservabilitate mai bună;
- prin fierbere sunt distruse majoritatea microorganismelor.

Dezavantajul metodei este hidroliza şi caramelizarea parţială a zaharozei.

Conform F.R. X prepararea la cald a siropurilor se face pe baia de apă prin fierbere 1-2 minute. După dizolvare se completează apa evaporată, siropul filtrându-se fierbinte.

La preparare se evită încălzirea prelungită pentru a evita pe cât posibil hidroliza şi caramelizarea avansată a zahărului.

În farmacie prepararea siropurilor se poate face în vase emailate, vase de sticlă etc. În industrie se utilizează cazane emailate, cazane de cupru cositorit sau cazane de oţel inoxidabil.

A_2. Completarea siropului cu solvent la cantitatea prevăzută

Siropul simplu cu concentraţia de 64% zahăr m/m prezintă următoarele caracteristici:

- densitatea relativă de 1,3005-1,3247;
- indicele de refracţie între 1,4464 – 1,4550;
- fierbe la 105^0C.

Aducerea la concentraţie a siropurilor se face în următorul mod: când siropurile sunt prea concentrate se diluează iar când sunt prea diluate se încălzesc pentru evaporarea solventului.

Pentru determinarea concentraţiei siropului la cald se utilizează mai multe metode:

- determinarea cu termometru a temperaturii de fierbere (1 litru sirop 64% fierbe la 105^0);
- determinarea densităţii cu densimetre, cu balanţa Mohr Westphal sau cu picnometrul;
- prin cântărire: 1 litru sirop fierbinte = 1.260g, 1 litru sirop rece = 1.314g;
- cu zaharimetre cu scală gradată care plutesc pe suprafaţa siropului citindu-se direct concentraţia siropului pe scală.

A_3. Filtrarea, clarificarea şi decolorarea siropurilor

a. Filtrarea se realizează la cald iar ca material filtrant se foloseşte vata între două straturi de tifon.

b. Clarificarea se poate realiza prin mijloace chimice, fizice şi biochimice.

b_1. Clarificarea prin mijloace fizice se realizează utilizând următorii agenţi de clarificare:

- ***Hârtia de filtru***. Se cântăresc 1-5g hârtia de filtru la 1kg sirop. Hârtia se triturează în mojar cu apă caldă până la obţinerea unei paste, se stoarce şi se introduce în siropul fierbinte după care se fierbe 1 minut, apoi se filtrează prin tifon.
- ***Cărbunele activ*** se utilizează în concentraţie de 2-5‰.

Cărbunele se amestecă cu siropul fierbinte şi apoi se filtrează. Are dezavantajul absorbţiei unor substanţe medicamentoase (alcaloizi, glicozide).

- ***Caolinul*** se utilizează în concentraţie de 2‰.
- ***Talcul*** se utilizează în procent de 10‰.
- ***Carbonatul bazic de magneziu*** se utilizează la siropul de balsam de tolu. Dezavantajul este că această substanţă cedează siropului un pH bazic (pH = 10).
- ***Albumina*** se coagulează în soluţie prin încălzire antrenând particulele în suspensie.

b_2. Clarificarea prin mijloace chimice

Alcoolul este folosit pentru clarificarea mai ales a soluţiilor extractive apoase.

b_3. Clarificarea prin mijloace biochimice

Are la bază o reacţie enzimatică şi se utilizează mai ales la clarificarea siropurilor naturale.

B. Prepararea siropurilor prin amestecarea siropului simplu cu diferite soluţii medicamentoase

Metoda este utilizată la majoritatea siropurilor. Substanţele medicamentoase se dizolvă în apă iar soluţia obţinută se amestecă cu siropul simplu.

C. Prepararea siropului prin dizolvarea în momentul utilizării a unor granulate sau pulberi precondiţionate

Datorită instabilităţii în prezenţa apei a substanţelor active sau a unor auxiliari unele siropuri se condiţionează sub formă de pulberi uscate sau granule urmând să fie dizolvate în momentul utilizării.

3.2.4. Caractere. Control. Conservare

A. Caractere şi control

F.R. X prevede la siropuri controlul următorilor parametrii:

A_1. Aspect: siropurile sunt lichide limpezi sau slab opalescente, cu mirosul, gustul şi culoarea caracteristic componentelor.

A_2. Densitatea relativă: se determină conform prevederilor F.R. X de la paragraful *Densitate relativă*.

A_3. Indice de refracţie: se determină conform prevederilor F.R. X de la paragraful *Indice de refracţie*.

A_4. Masa totală pe recipient: acest parametru se determină prin cântărirea individuală a conţinutului din 10 recipiente. Faţă de masa declarată pe recipient se admit abaterile prevăzute în tabelul 3.6.:

Tabel 3.6.

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
Până la 25 g	± 5%
25 g până la 50 g	± 3%
50 g până la 500 g	± 2%

A_5. Identificarea se face conform componentelor din monografiile respective.

A_6. Dozarea: acest parametru se determină conform prevederilor din monografia respectivă. Conţinutul în substanţă activă poate să prezinte faţă de valoarea declarată abaterile procentuale prevăzute în tabelul 3.7. dacă monografia nu prevede altfel:

Tabel 3.7.

Conţinut declarat în substanţă activă (%)	Abatere admisă
Până la 0,1%	± 7,5%
0,1% până la 0,5%	± 5,%
0,5% şi mai mult de 0,5%	± 3%

B. Conservare

Siropurile se conservă în recipiente de capacitate de cel mult 1.000 ml bine închise, complet umplute la temperaturi cuprinse 8-15^0.

La siropurile cu concentraţie mai mică de zahăr se pot adăuga conservanţi şi anume: F.R. X prevede adaosul a 1,5‰ amestec de p-hidroxibenzoat de metil şi p-hidroxibenzoat de n-propil în raport 9:1, pe eticheta recipientului menţionându-se conservanţii utilizaţi.

C. Alterarea siropurilor

În general, siropurile au o bună conservabilitate mai ales cele preparate la cald (sterilizare, clarificare) dar şi datorită concentraţiei ridicate de zahăr.

Totuşi, în timp, datorită păstrării în condiţii neprielnice pot apărea unele transformări nedorite la siropuri şi anume:

- invertirea (hidroliza) care poate fi provocată de maltază sau invertază;
- invertirea poate fi urmată de fermentaţia alcoolică;
- mucegăirea;
- recristalizarea;

3.2.5. Siropuri oficiale în F.R. X

1. Sirupus Balsami Tolutani
Sirop de Balsam de Tolu

Preparare	
Tinctura balsami tolutani	gta 4,50
Magnesii subcarbonas	gta 1
Saccharum	gta 64
Aqua destillata g.s. ad. .	gta 100

Tinctura de balsam de tolu se amestecă într-un mojar cu carbonatul bazic de magneziu şi cu 20 g zahăr. După amestecare se adaugă 30 g apă, se omogenizează prin triturare apoi se filtrează prin hârtie de filtru. În filtrat se dizolvă prin încălzire la aproximativ 40^0C restul de zahăr completându-se apoi cu apă la 100 g.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: aromatizant, expectorant, antiseptic respirator şi antispastic la nivelul musculaturii bronşice.

2. Sirupus Belladonnae
Sinonime: *Sirop de Mătrăgună,*
Sirop de belladonă

Preparare	
Tinctura belladonnae	gta 5,00
Sirupus simplex	gta 95,00

Componentele se amestecă şi se omogenizează.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: parasimpatolitic.

3. Sirupus Codeini 0,2%
Sirop de codeină 0,2%

Preparare	
Codeinum	gmma 0,20
Alcoholum	gta 1,80
Sirupus simplex	gta 98

Codeina se dizolvă în alcool şi se amestecă cu siropul simplu.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antitusiv.

4. Sirupus Simplex
Sirop simplu

Preparare	
Saccharum	gta 64,00
Aqua destillata	q.s.ad. gta100,00

Zahărul se dizolvă prin încălzire în apă, se fierbe timp de 1-2 minute agitând continuu, se completează cu apa încălzită la aproximativ 70^0C până la 100 g şi se filtrează fierbinte.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: edulcorant.

3.3. LIMONADE. LIMONADA

3.3.1. Generalităţi

A. Definiţie
Limonadele sunt soluţii apoase obţinute prin dizolvare de acizi organici, anorganici sau săruri în apă conţinând edulcoranţi, aromatizanţi şi destinate administrării interne în diferite afecţiuni având efect laxativ, purgativ, antiemetic sau utilizate ca băuturi răcoritoare.

B. Formularea limonadelor
Limonadele conţin următoarele componente:
a. Acizi. Acizii se utilizează în concentraţii de 0,2-1%. Pentru prepararea limonadelor se pot folosi următorii acizi:
a_1 – *acizi organici* (acid citric, acid tartric, acid ascorbic);

a_2 – sau acizi anorganici (acid clorhidric şi acid fosforic):

b. Săruri. Citraţi de natriu şi magneziu, glutamaţi, tartrat de potasiu, bicarbonat de sodiu etc.

c. Edulcoranţi: sirop simplu, sirop de lămâie, sirop de portocale etc.

d. Solvent: apa distilată.

Limonadele gazoase conţin în afară de aceste componente şi bioxid de carbon introdus sub presiune sau rezultat în urma reacţiei dintre bicarbonat de sodiu şi un acid utilizat.

C. Prepararea limonadelor

Limonadele se prepară prin dizolvarea substanţelor în apă după care se filtrează. La limonadele gazoase filtrarea se realizează înainte de neutralizare, de asemenea prepararea lor are loc în mod diferit şi anume:

- prin dizolvarea bicarbonatului în apă şi adăugarea unui acid organic când rezultă dioxid de carbon;
- prin prepararea şi condiţionarea separată a soluţiilor acide respectiv bazice amestecarea făcându-se în momentul utilizării;
- prin introducerea substanţelor solide (bicarbonat de sodiu şi un acid organic) într-un recipient adecvat peste componente adăugându-se siropul şi apa distilată urmată apoi de închiderea flaconului. Recipientele în care sunt ambalate limonadele gazoase trebuie să aibă pereţii rezistenţi pentru a rezista la presiuni de 2-3 atm.

Timpul de conservare a limonadelor este de 1-2 zile la rece deoarece sunt medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor. În limonade pot apărea şi fermentaţii datorită zahărului utilizat.

D. Limonade oficinale în F.R. X

În F.R. X avem oficinale două limonade: Solutio Efervescens (Limonada gazoasă, Sol. Riviere) şi Soluţia de Citrat de magneziu (Limonadă purgativă sau Limonadă Roge).

1. Solutio Efervescens

Sinonime: Soluţie efervescentă
Limonada gazoasă

Preparare:

Soluţia I:

Natri hydrogenocarbonas	4g
Sirupus simplex	15g
Aqua destillata q.s.ad.	100g

Soluţia II

Acidum citricum	3,65g
Sirupus simplex	15g
Aqua destillata q.s.ad.	100g

Soluţiile se prepară în două recipiente separat şi se amestecă în timpul utilizării.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiemetic.

2. Solutio Magnesii citratis

Soluţie de citrat de magneziu

Preparare:

Acidum citricum	25,5g
Magnesii subcarbonas	15g
Sirupus simplex	50g
Citri Aetheroleum	0,1g
Talcum	5g
Aqua destillata q.s.ad.	350g

Peste acidul citric dizolvat în 200 ml apă încălzită la aproximativ 70^0C se adaugă în cantitate mică carbonat bazic de magneziu şi se agită până la dizolvare. Se adaugă siropul simplu şi uleiul de lămâie în prealabil triturat cu talcul şi 20 ml apă, apoi se filtrează şi se completează cu apă la 350 g.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: purgativ.

3.4. APE AROMATICE. AQUAE AROMATICAE (F.R: IX)

3.4.1. Generalităţi

A. Definiţie

Apele aromatice sunt soluţii apoase de uleiuri volatile destinate pentru a fi utilizate ca atare sau ca vehicule pentru prepararea unor medicamente de uz intern (F.R. IX).

În prezent utilizarea apelor aromatice în farmacie este restrânsă, în schimb industria utilizează această formă pe scară destul de largă. Apele aromatice sunt utilizate în industrie pentru aromatizarea unor produse tipizate sau în unele cazuri chiar utilizate pentru un efect terapeutic.

Utilizarea apelor aromatice poate fi atât pentru preparate pentru uz intern cât şi pentru preparate uz extern (ape de gură, creme etc.).

B. Istoric

Apele aromatice au fost cunoscute şi utilizate încă din antichitate. Cele mai vechi surse care indică utilizarea acestei forme le găsim în literatura antică chineză, de unde au fost preluate de către arabi. În sec. IX d.Hr. savantul arab Geber a dat indicaţii asupra distilării ca metodă de obţinere a apelor aromatice şi a prezentat proprietăţile acestei forme. Mai târziu apele aromatice au fost aduse în Europa (în sec. al XIII-lea) de către medicul Villanova (1235-1312)şi desigur forma s-a perfecţionat tot mai mult prin îmbunătăţirea metodelor de obţinere şi respectiv a aparaturii utilizate.

În România, apele aromatice au fost introduse ca formă oficinală în F.R. I (1862) unde sunt înscrise un mare număr de ape aromatice, o monografie generală fiind introdusă abia în F.R. IV sub denumirea de „Aquae aromaticae" sau „Hydrolata", în care sunt introduse şi soluţiile de uleiuri volatile alături de soluţiile extractive obţinute din plante. Delimitarea netă apare abia în F.R. VI care descrie monografia „Aquae aromaticae".

În F.R. IX avem monografie generală „Aquae aromaticae" sau Hydrolata, în F.R. X nemaifigurând această monografie.

3.4.2. Formulare

Pentru obţinerea apelor aromatice avem nevoie de următoarele materii prime:

a. Produse vegetale. Pentru obţinerea produselor de calitate este nevoie ca drogul vegetal (frunze, flori) să fie utilizat imediat după recoltare, excepţie făcând scorţişoara, florile de tei şi florile de levănţică care se utilizează uscate.;

b. Vehicul. Ca vehicul pentru această formă se utilizează apa distilată. Raportul produs vegetal /solvent variază în limitele 1/1 până la 1/5 dependent de gradul de solubilitate a uleiului volatil cât şi de conţinutul de ulei volatil în produsul vegetal utilizat.

3.4.3. Prepararea apelor aromatice

Apele aromatice pot fi obţinute în următoarele moduri:

- distilare şi antrenare cu vapori de apă, a uleiurilor volatile din plante;
- diluarea apelor aromatice hidroalcoolice concentrate obţinute industrial;
- dizolvarea uleiurilor volatile în apă:
  - dizolvarea directă;
  - dizolvarea cu talc (F.R. IX);
  - dizolvarea cu ajutorul agenţilor tensioactivi
- dizolvarea uleiurilor volatile în alcool urmată de diluarea acestor soluţii cu apă.

A. Distilarea şi antrenarea cu vapori de apă

Există diferite instalaţii utilizate pentru obţinerea apelor aromatice, prin distilare şi antrenare cu vapori de apă. În continuare vom prezenta câteva dintre aceste instalaţii care utilizează această metodă.

A_1. *Antrenarea cu vapori de apă*. Metoda utilizează instalaţia prezentată în figura 3.7.:

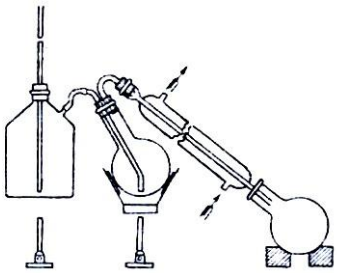


Figura 3.7. Antrenarea cu vapori de apă
(după Ion Ionescu Stoian – *Tehnică* farmaceutică, 1974)

Instalaţia este compusă dintr-un balon, generator de vapori de apă, balonul cu produsul vegetal din care vor fi antrenate uleiurilor volatile, sursa de încălzire, refrigerent şi vasul colector. În timpul fierberii, vaporii de apă formaţi în generator antrenează vaporii de apă încărcaţi cu uleiuri volatile din vasul al doilea, care datorită suprapresiunii create ajung în refrigerent, de unde, după răcire se condensează obţinându-se astfel apa aromatică care este colectată într-un vas colector.

Dezavantajul acestei metode este că produsul vegetal vine în contact prin intermediul balonului cu sursa de căldură care poate degrada o parte din componentele volatile.

A_2. *Antrenarea cu vapori de apă în acelaşi cazan*. Această metodă utilizează instalaţia din figura 3.8.:

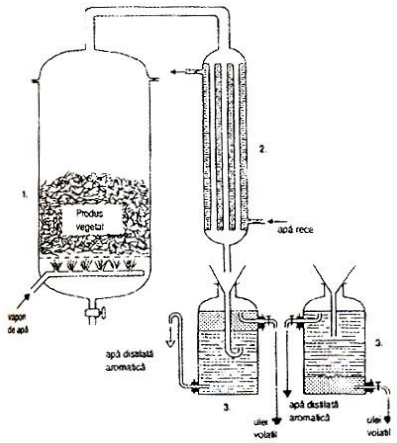


Figura. 3.8. Aparat industrial pentru obţinerea apelor aromatice şi a uleiurilor volatile
(după Lupuleasa Dumitru, Popovici Iuliana, 1997)

1 – Cazan;
2 – Refrigerent;
3 – Vas colector

Această metodă este mai perfecţionată decât prima, înlăturându-se inconvenientul degradării unor componente ale uleiului volatil datorită supraîncălzirii. În această instalaţie produsul vegetal este adus într-un coş din sită metalică închis sau nu în prealabil în pânză de sac, ca sa nu vină în contact cu apa aflată în partea inferioară a cazanului. Vaporii de apă pătrund prin produsul vegetal din partea inferioară a vasului antrenând uleiul volatil de unde datorită suprapresiunii create pătrunde în refrigerent apoi în vasul colector, de unde, datorită diferenţelor de densitate, pot fi colectate uleiul volatil pur sau ape aromatice.

Antrenarea cu vapori de apă se utilizează pentru distilarea a două lichide foarte puţin miscibile sau foarte puţin solubile unul în celălalt. La o anumită temperatură fiecare din cele două lichide cu puncte de fierbere diferite degajă vapori dezvoltându-se o presiune de vapori diferită pentru fiecare lichid. Vaporii sunt miscibili în orice proporţie. Presiunea totală a amestecului eterogen va fi egală conform legii lui Dalton cu suma presiunilor parţiale

$$P = Pa + Pu$$

Pa = presiunea parţială a vaporilor de apă;
Pu = presiunea parţială a vaporilor volatili.

Presiunea amestecului de vapori va atinge presiunea atmosferică la o temperatură mai mică de 100^0C şi amestecul va începe să fiarbă la acea temperatură. În timpul fierberii temperatura rămâne constantă până la epuizarea unuia dintre componente. Produsul vegetal utilizat pentru obţinerea apei aromatice în acest mod trebuie adus în prealabil la gradul de mărunţire corespunzător, după care se macerează 24 de ore cu apă rece sau amestec de apă şi alcool, apoi se supune antrenării cu vapori de apă.

A_3. *Antrenarea cu vapori de apă care provin de la un generator separat*

La această metodă utilizată mai mult industrial există un generator de vapori care poate alimenta o baterie de distilatoare. Generatorul poate fi plasat într-un spaţiu separat prezentând în acest mod câteva avantaje:

- distilatoarele nefiind în contact cu sursa calorică se înlătură eventualele posibilităţi de incendiu;
- extracţia decurge continuu nefiind nevoie de întreruperi pentru completarea cantităţii de apă epuizată.

În operaţiile de distilare se acordă o atenţie deosebită încălzirii pentru ca producerea de vapori să fie moderată, condensarea rapidă pentru a evita pierderile de ulei volatil.

Primele porţiuni de distilat sunt principii volatile cu caracter hidrofil (aldehide, alcooli, acizi) cu aromă plăcută, în continuare obţinându-se fracţiuni volatile mai greu solubile în apă şi cu miros aromat mai puţin evident. Sfârşitul distilării se constată atât prin absenţa mirosului produs de uleiul volatil dar şi prin diferite identificări calitative.

B. Diluarea apelor aromatice concentrate obţinute industrial

Industria furnizează soluţii concentrate de uleiuri volatile care se diluează cu apă în funcţie de concentraţia produsului tipizat (duplex, triplex etc.), adică soluţii care rezultă prin amestecarea a două sau trei părţi apă cu o parte ulei volatil.

C. Dizolvarea uleiurilor volatile în apă

C_1. *Dizolvarea directă*. Se realizează prin agitarea uleiului volatil cu apă în cantităţi strâns corelate cu gradul de solubilitate a uleiului volatil în apă.

C_2. Dispersarea uleiului volatil cu talc (F.R. IX)

Preparare

Aetheroleum	gta 1,00
Talcum	gta 10,00
Sol. Conservans q.s.ad.	gta 1000,00

Uleiul volatil se triturează cu talcul şi cu soluţia conservantă încălzite la 35-40^0C adăugată treptat. Talcul are rolul de a dispersa uleiul în particule foarte fine mărindu-se în modul acesta suprafaţa de contact a uleiului cu apa şi uşurându-se astfel dizolvarea.

Talcul mai are rolul de a clarifica soluţia. În acest mod se produce o dizolvare selectivă şi anume se dizolvă componentele volatile hidrofile în cantităţi de 0,3-0,4 g/l. Diferenţa de 60-70% ulei volatil reprezentat de hidrocarburile terpenice greu solubile nu se dizolvă în apă.

C_3. Dispersarea uleiul volatil cu agenţi tensioactivi

Prin această metodă se obţine o dizolvare bună, inconvenientul fiind gustul mai puţin agreabil produs de Tween, fapt pentru care F.R. IX exclude această metodă de obţinere.

În F Hung. VI avem următoarea formulă pentru obţinerea apelor aromatice utilizând această metodă:

Aetheroleum	gta 2,00g
Tween 20	gta 20,00
Alcoholum	gta 200,00
Aqua destillata	gta 778,00

Conform acestei metode uleiul volatil se dizolvă în alcool apoi prin intermediul emulgatorului în apa distilată.

D. Dizolvarea uleiurilor volatile în alcool şi diluarea cu apă a soluţiilor alcoolice

Conform acestei metode apele aromatice se obţin în următorul mod: se prepară iniţial o soluţie conţinând 1% ulei volatil utilizându-se alcool concentrat în cantitate corespunzătoare pentru a obţine 100 ml. Pentru obţinerea apei aromatice se amestecă 3 ml din această soluţie concentrată cu 97 ml apă proaspăt fiartă şi răcită la aproximativ 40-50^0C. Apa este adăugată în porţiuni mici şi sub agitare continuă, după care se filtrează.

3.4.4. Caractere şi control. Conservare

Apele aromatice sunt soluţii neutre sau slab acide, limpezi sau slab opalescente, cu mirosul şi gustul uleiului volatil.

F.R. IX prevede la condiţii de puritate controlul următoarelor substanţe: cloruri, fer, metale grele, alcool şi substanţe tensioactive.

Dozarea uleiului volatil se face prin extracţie şi cântărire conform metodei generale înscrise în F.R. IX. Apele aromatice trebuie să conţină în general 0,03% ulei volatil. F.R. IX prevede un termen de valabilitate de 6 luni (deoarece apele aromatice sunt uşor alterabile).

Factorii care contribuie la alterarea apelor aromatice sunt:

- factori fizici (temperatura, lumina);
- factori chimici (oxigenul etc.);
- factori de ordin biologic (invadare cu microorganisme).

F.R. IX prevede că apele aromatice care prezintă mucegaiuri, miros modificat să nu fie folosite. Unele farmacopei permit adăugarea de conservanţi (nipagin 0,05%).

Apele aromatice se conservă în locuri răcoroase, ferite de lumină, în flacoane de sticlă complet umplute şi bine închise.

3.5. ALTE FORME FARMACEUTICE CU ADMINISTRARE INTERNĂ

3.5.1. Poţiuni

Sunt preparate farmaceutice, apoase, îndulcite, care conţin una sau mai multe substanţe medicamentoase administrate intern cu lingura sau linguriţa. Poţiunile au conservare limitată, de aceea se prepară la nevoie în cantităţi necesare consumului pentru câteva zile (150-300 ml).

Poţiunile conţin diferite componente ca: uleiuri volatile, ape aromatice, infuzii, siropuri, decocturi, edulcoranţi, aromatizanţi iar ca solvent apa distilată.

3.5.2. Elixire

Elixirele sunt preparate farmaceutice de uz intern care conţin un ulei volatil dizolvat în alcool conţinând şi un edulcorant potrivit.

Elixirele pot avea o concentraţie alcoolică de maxim 20^0 şi o concentraţie în zahăr de maxim 20%.

Uleiul volatil se dizolvă în alcool iar soluţia obţinută se amestecă sau cu sirop simplu sau cu glicerol.

3.5.3. Alte soluţii buvabile

În această grupă intră soluţii rezultate prin dizolvarea substanţelor medicamentoase într-un solvent sau amestec de solvenţi şi destinate administrării interne. Aceste soluţii pot avea diferite condiţionări şi anume:

- flacoane de sticlă prevăzută cu dop picurător;
- seringă dozatoare alături de flaconul în care se găseşte ambalată soluţia;
- fiole de sticlă de diferite forme dar cea mai utilizată este fiola alungită la ambele capete (tip C).

Modul de deschidere a fiolei este următorul: fiola se aduce în poziţie oblică deasupra unui pahar cu apă sau a unui lichid îndulcit sau aromatizat după care se rupe unul din capilare prin uşoară apăsare. Apoi fiola se întoarce invers şi prin ruperea celui de-al doilea capilar soluţia ambalată curge în pahar.

3.6. SOLUŢII MEDICAMENTOASE ADMINISTRATE PE MUCOASE

3.6.1. Soluţii bucofaringiene

Pentru cavitatea bucofaringiană se utilizează mai multe forme farmaceutice (soluţii, aerosoli, tablete) dar o pondere mare o au soluţiile (apă de gură, gargarisme etc.).

Preparatele bucofaringiene sunt utilizate cu două scopuri terapeutice şi anume:

- scop curativ (infecţii, inflamaţii etc.);
- scop profilactic (prevenirea infecţiilor).

În continuare vor fi prezentate principalele forme utilizate în acest scop:

a. Ape de gură. Sunt soluţii apoase, hidroalcoolice, destinate menţinerii sănătăţii mucoasei bucale sau utilizate chiar în scop curativ. Pentru obţinerea acestei forme se utilizează următoarele ingrediente:

- substanţe active (antiseptice, deodorante, antiinflamatoare, astringente sau antestezice locale) dizolvate singure sau împreună cu alţi auxiliari într-un solvent potrivit. Pentru prepararea aceste forme utilizăm substanţe ca: acid boric, acid benzoic, timol, eucaliptol etc.
- iar ca solvenţi: apă, soluţii hidroalcoolice (între 50^0-80^0) şi uneori cu adaos de glicerol.

Modul de utilizare a formei este prin menţinerea în contact cu mucoasa bucală un anumit timp urmată de eliminarea apei de gură şi clătirea cavităţii bucale.

b. Colutorii (badijonaje). Sunt forme farmaceutice vâscoase, destinate administrării topice pe mucoasa bucală. Pentru obţinerea acestor forme se utilizează următoarele componente:

- substanţe active (albastrul de metilen 1-3%, colargol 1-2%, fenosept, acid lactic, nystatin, borax, anestezice locale, antiinflamatoare);
- iar ca vehicule se utilizează: glicerol, propilenglicol, polietilenglicoli lichizi, mucilagii de metilceluloză sau carboximetilceluloză etc.

Aceste vehicule având o vâscozitate ridicată asigură o aderenţă faţă de mucoase prelungind în acest mod timpul de contact al medicamentului cu mucoasa bucală.

Principalele colutorii (badijonaje) utilizate în practica medicală sunt următoarele formule neoficinale în F.R. X:

1. Solutio Glycerini boraxati 10% (20%)

Preparare	
Natrii tetraboras	gta 10,00 (20,00)
Glicerolum	q.s. ad. gta. 100,00

Boraxul cântărit la cumpăna de mână sau altă balanţă farmaceutică se introduce după pulverizare într-un vas emailat sau din sticlă după care este adăugată glicerina. Dizolvarea se realizează prin încălzire pe baia de apă. După obţinerea soluţiei badijonajul este ambalat în recipiente de capacitate mică 10-20 g şi etichetat „uz extern”.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic, antimicotic în stomatite.

2. Badijonaj bucal cu anestezină şi borax

Preparare	
Ethilis p-Aminobenzoas	gta 3,00
Natrii tetraboras	gta 3,00
Glycerolum	gta 50,00

Boraxul se dizolvă în acelaşi mod ca la glicerina boraxată prin dizolvare la cald în glicerină, pe baia de apă. După dizolvare şi răcire se adaugă anestezina dizolvată în 20 g alcool cantitate de solvent care se scade din cantitatea totală de solvent prevăzut.

Ambalarea şi administrarea se face în acelaşi mod ca la produsul anterior.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic, antimicotic în stomatite.

3. Solutio Methylrosanilini Chloridum 1%
Sinonime: *Soluţie de violet de genţiană 1%*
Soluţie de pioctanină 1%

Preparare

Methylrosanilini chloridum	gta 1,00
Alcoholum	gta 10,00
Glycerolum	gta 5,00
Solutio conservans	q.s. ad. gta 100,00

Pioctanina se dizolvă în alcool după care se adaugă treptat şi sub agitare uşoară soluţia conservantă şi glicerolul până la masa prevăzută. După omogenizare soluţia se ambalează în flacoane colorate şi se etichetează corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antimicrobian şi antimicotic pentru uz extern pe epitelii şi mucoase.

4. Solutio Methylthioninii Chloridum 1%
Sinonime: *Soluţie de albastru de metil 1%*

Preparare

Methylthioninii chloridum	gta 1,00
Aqua destillata	q.s. ad. gta 100,00

Albastrul de metil se dizolvă în apă încălzită agitându-se uşor până la dizolvare. După omogenizare soluţia se ambalează în flacoane colorate şi se etichetează corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antimicrobian pentru uz extern pe epitelii şi mucoase.

c. Gargarismele. Sunt preparate fluide destinate tratamentului diferitelor afecţiuni cu rol de spălare a mucoasei cavităţii bucale, respectiv faringiene prin efectul mecanic realizat de barbotarea aerului dar evitându-se desigur înghiţirea soluţiei.

Gargarismele au acţiune locală de spălare şi dezinfectare a mucoasei.

Pentru obţinerea formei se utilizează următoarele componente:

- substanţe active: apă oxigenată, borax, infuzie de muşeţel, permanganat de potasiu, cloramină;
- iar ca solvenţi apa distilată.

În continuare se va prezenta o formulă magistrală de soluţie utilizată pentru gargară:

1. Soluţie pentru gargară cu cloramină 0,2%

Preparare

Chloramina B	gta 2,00
Natrii tetraboras	gta 2,00
Natrii hydrogencarbonas	gta 4,00
Aqua destillata	q.s. ad. gta 1000,00

Componentele se dizolvă în apă în ordinea prescrisă . După omogenizare soluţia se ambalează în flacoane colorate etichetate „Extern”.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antimicrobian utilizat în gargară pentru diferite afecţiuni ale cavităţii buco-faringiene.

d. Soluţii pentru regiunea gingivodentară (soluţii stomatologice). Sunt preparate lichide care conţin antiseptice, anestezice, uleiuri volatile, dizolvate în soluţii apoase, alcoolice sau glicerolate şi destinate tratamentului unor afecţiuni gingivale.

e. Soluţii dentifrice. Sunt preparate lichide utilizate pentru curăţirea şi albirea dinţilor. În ultimul timp aceste soluţii sunt mai puţin utilizate, locul acestora fiind preluat de pulberi pentru dinţi dar mai ales de pastele de dinţi.

3.6.2. Spălături şi comprese

a. Clisme sau spălături rectale. Sunt forme farmaceutice lichide utilizate în diferite scopuri: laxativ, purgativ, nutritiv, dezinfectant sau pentru tratamentul diferitelor afecţiuni ale porţiunii terminale a tractului digestiv. Ca substanţe medicamentoase se utilizează: antiseptice, astringenţi, antiinflamatoare, calmante, laxative dizolvate în diferite vehicule (apă, soluţii extractive apoase etc.).

b. Spălături vaginale. Sunt forme farmaceutice lichide utilizate în scop igienic pentru tratamentul mucoasei vaginale conţinând diferite substanţe: antiseptice, dezodorizante, astringente, antimicotice, epitelizante dizolvate în apă distilată sau în soluţii izotonice de NaCl etc.

c. Spălături uretrale. Sunt soluţii lichide care conţin diferite substanţe (permanganat de potasiu 0,1%, protargol 1%, rivanol 0,5% etc.) dizolvate în apă distilată şi utilizate pentru introducerea în uretră în scop terapeutic cu ajutorul unor sonde speciale.

d. Loţiuni. Sunt soluţii care servesc la umectarea sau spălarea pielii (capului, feţei), părului şi mâinilor. Loţiunile conţin substanţe antiseptice (resorcinol etc.), antiparazitare, (sulf), tonifiante (ulei de ricin), dizolvate într-un vehicul (apă sau alcool diluat).

3.6.3. Picături pentru nas. Rhinoguttae (F.R. X)

A. Generalităţi

A_1. Definiţie

Picăturile pentru nas sunt preparate farmaceutice lichide, sub formă de soluţii, emulsii sau suspensii destinate administrării pe mucoasa nazală. În afară de picături pentru nas, pentru tratamentul mucoasei nazale se utilizează şi alte forme. Formele utilizate în acest scop sunt numite medicamente rinologice. Dintre formele rinologice utilizate frecvent amintim: erine (picături pentru nas), aerosoli, unguente, sisteme pulverulente sau sisteme bioadezive.

Denumirea de erine derivă din limba greacă de la cuvintele „en” = în „rhinos” = nas. Pe lângă tratamentele topice pe această cale se pot administra şi tratamente sistemice.

În acest capitol al soluţiilor nazale se încadrează şi spălăturile nazale care sunt utilizate pentru spălarea mucoasei. Spălăturile nazale trebuie să fie izotonice, cu pH 7-8, acţiune antiseptică şi sunt condiţionate în recipiente de 50 ml.

A_2. Istoric

Pe cale nazală s-au administrat medicamente din timpuri străvechi. Primele forme utilizate au fost inhalaţiile şi fumigaţiile utilizate de egipteni, mesopotami, şi sunt menţionate în diferite scrieri vechi. Tot în antichitate, la greci, la romani s-au utilizat forme endonazale solide (rinocornuri, având ca excipienţi grăsimi animale solide sau ceară). Mai târziu s-au preparat soluţii apoase şi uleioase cu aplicaţie pe mucoasa nazală.

A_3. Avantaje

Administrarea picăturilor pentru nas prezintă următoarele avantaje:

- acţiune rapidă;
- aplicare uşoară şi rapidă;
- biodisponibilitate bună;
- posibilitatea preparării pe cale industrială utilizând tehnologii avansate;
- posibilitatea obţinerii unor soluţii cu acţiune prelungită prin utilizarea unor excipienţi adecvaţi (excipienţi de vâscozitate ridicată).

A_4. Dezavantaje

Picăturile pentru nas prezintă şi următoarele dezavantaje:

- interval scurt de contact cu mucoasa nazală;
- acţiune sistemică nedorită (în cazul trecerii substanţei active în circulaţia generală);
- posibile iritaţii locale.

A_5. Clasificare

Picăturile pentru nas se clasifică după mai multe criterii:

a. După modul de formulare:
   - magistrale;
   - oficinale;
   - industriale (tipizate).

b. După gradul de dispersie:
   - soluţii;
   - emulsii;
   - suspensii.

c. După modul de condiţionare:
- unidoză;
- multidoză.

d. După durata efectului terapeutic:
- acţiune imediată;
- acţiune prelungită.

e. După natura solventului:
- soluţii apoase;
- soluţii uleioase;
- soluţii vâscoase (hidrofile).

f. După modul de administrare:
- picături;
- spălături;
- pulverizaţii;
- inhalaţii.

g. După acţiunea terapeutică:
- locală (antiinflamatoare, vasoconstrictoare, antiinfecţioase);
- sistemică (parasimpatolitice, hormoni, vaccinuri).

A_6. Anatomia cavităţii nazale

Cavitatea nazală este prima porţiune a căilor respiratorii superioare, având rolul de a pregăti aerul inspirat înainte de a pătrunde în căile respiratorii inferioare, prin filtrare respectiv, încălzire. În afară de acest rol, nasul are şi funcţie olfactivă.

Cavitatea nazală este împărţită în două fose nazale care comunică cu faringele. În cavitatea nazală se găseşte o mucoasă, bogat vascularizată care are două tipuri de celule: ciliate (70-80%) şi caliciforme. Datorită prezenţei cililor suprafaţa mucoasei este foarte mare de aproximativ 140-170 cm^2. Cilii sunt prezenţi pe întreaga suprafaţă a mucoasei, exceptând zona olfactivă şi preturbionară.

A_7. Fiziologia cavităţii nazale

Prima funcţie a nasului ca importanţă este cea respiratorie, funcţia olfactivă fiind a doua ca importanţă. Pentru împlinirea funcţiei respiratorii nasul este adaptat pentru a filtra, a încălzi şi a umecta aerul înainte de a pătrunde în plămâni. Aceste funcţii sunt îndeplinite de mucoasa nazală prevăzută cu cili vibratili care este scăldată de mucus secretat de glandele de pituitură. Mucusul este compus din: 95-96% apă, săruri organice 1-2%, mucină 2,5-3% şi o scleroproteină care se depune pe extremitatea cililor având proprietatea de a reţine praful. În afară de rolul de reţinere a particulelor solide (praf) mucusul are şi un rol de a apăra căile respiratorii superioare de diferitele invazii cu microorganisme. Pătrunderea unui corp străin în cavitatea nazală produce o alcalinizare a mucusului rezultând o activare a cililor ceea ce determină evacuarea rapidă a corpului străin. Rolul antimicrobian este îndeplinit de o enzimă care se găseşte în mucus cu proprietăţi bacteriostatice (lizozima).

Cili vibratili au 7μm lungime şi 1-3 μm diametru. Fiecare celulă are 10-15 cili care sunt într-o continuă mişcare. Ritmul mişcării cililor este de circa 300-500 mişcări/minut şi imprimă o deplasare a mucusului spre cavitatea faringiană cu o viteză de aproximativ 0,25-0,75 cm/min. Cilii au o mişcare ondulatorie.

Integritatea aparatului ciliar şi stratului mucos sunt factori esenţiali pentru sănătatea mucoasei nazale.

A_8. Influenţa factorilor fizici şi chimici asupra activităţii ciliare

Activitatea ciliară este de o importanţă majoră pentru menţinerea funcţionalităţii corespunzătoare a căilor respiratorii superioare. În continuare vor fi prezentaţi câţiva dintre factorii de ordin fizico-chimic care influenţează activitatea ciliară şi anume:

a. Temperatura: temperatura optimă pentru mişcarea ciliară este cuprinsă între 18-33^{0}C. Sub 18^{0}C mişcarea ciliară încetineşte. La temperaturi mai mari de 33^{0}C mişcarea ciliară de asemenea încetineşte, iar la temperaturi de 44^{0}C activitatea ciliară este oprită.

b. Umiditatea: este indispensabilă pentru mişcarea ciliară. Lipsa de umiditate corespunzătoare produce distrugerea aparatului ciliar.

c. pH-ul: optim este cuprins între 6-7,5. O acidifiere marcată a mucoasei (întâlnită în infecţii supurative) duce la paralizia mişcării ciliare. Un pH alcalin întâlnit în rinite alergice, sinuzite duce la o activare a mişcării ciliare.

d. Factori chimici: substanţele medicamentoase în afară de efecte terapeutice, influenţează activitatea ciliară. Substanţele medicamentoase utilizate în tratamente ale C.R.S. pot fi împărţite în doua grupe:

d_1. Substanţe bine tolerate de mucoasa nazală (camfor, săruri de potasiu, antihistaminice, fenilefrina, efedrina, neomicina etc.);

d_2. Substanţe care inhibă activitatea ciliară (sărurile de argint, anestezice locale, mentol).

B. Formularea picăturilor pentru nas

La formularea picăturilor pentru nas trebuie avut în vedere mai mulţi factori care vor fi prezentaţi în detaliu în acest subcapitol.

O formulare necorespunzătoare poate provoca leziuni ale mucoasei nazale, respectiv a aparatului ciliar. Pentru regenerarea epiteliului este nevoie de 7-8 zile, iar pentru creşterea cililor de 2-3 luni.

Ţinând cont de aceste probleme picăturile pentru nas trebuie astfel formulate şi preparate încât să corespundă următoarelor exigenţe:

- toleranţă bună locală şi sistemică;
- eficacitate;
- stabilitate fizico-chimică;
- să aibă un termen de valabilitate corespunzător;
- pH-ul sa fie cuprins între 6-7,5;
- pe cât posibil să fie izotonice.

Îndeplinirea acestor condiţii de calitate se obţine prin corelarea sau concursul mai multor factori:

- alegerea substanţei medicamentoase şi a auxiliarilor cei mai potriviţi;
- alegerea tehnologiei potrivite pentru preparare;
- condiţionarea într-un recipient adecvat;
- ambalarea şi depozitarea corespunzătoare.

În continuare vor fi prezentate detalii legate de diferitele aspecte menţionate şi modul în care se poate influenţa pozitiv calitatea.

B_1. Substanţe active. Pentru administrare topică nazală se utilizează substanţe cu diferite efecte farmacodinamice şi anume:

a. Antimicrobiene şi antivirale: din acest grup menţionăm următoarele subgrupe:

a_1. antiseptice (săruri coloidale de argint, fenosept, uleiuri volatile, mentol, camfor);

a_2. antibiotice (streptomicină 0,5%; cloramfenicol 0,2-05%, sulfat de neomicină etc.);

b. Vasoconstrictoare (efedrina 0,5-1%, nafazolina 0,1%, fenilefrina, adrenalina etc.);

c. vasodilatatoare (papaverina);

d. antiinflamatoare steroidiene (hidrocortizon acetat, hidrocortizon hemisuccinat, betametazon, triamcinolon etc.);

e. antihistaminice (feniramin);

f. anestezice locale (procaina, lidocaina, anestezina);

g. mucolitice (ureea);

h. vitamine (hidrosolubile şi liposolubile);

i. substanţe cu acţiune sistemică:

- cardiovasculare (nitroglicerina);
- parasimpatolitice (atropina etc.).

B_2. Substanţe auxiliare

Pentru prepararea picăturilor pentru nas se utilizează următorii auxiliari:

a. Solvenţi. Alegerea unui solvent corespunzător este dependentă de scopul terapeutic urmărit cât şi de solubilitatea substanţelor active. Un solvent potrivit trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- să corespundă exigenţelor calitative impuse de F.R. X sau alte stasuri;
- toleranţă bună;
- inerţie chimică şi farmacologică;
- să asigure stabilitatea substanţelor;
- să nu corodeze recipientul;
- să fie miscibil cu mucusul şi să nu influenţeze negativ mişcarea ciliară;
- să fie economic.

Conform F.R. X pentru prepararea erinelor se pot utiliza soluţii apoase, izotonice sau uleioase de exemplu: ulei de floarea soarelui neutralizat.

Cei mai utilizaţi solvenţi sunt:

- soluţie izotonică de clorură de sodiu 0,9%;
- soluţie glucoză 5%;
- uleiuri vegetale neutralizate;
- propilenglicol în concentraţie de până la 10% (în amestec cu apă distilată);
- polietileniglicoli lichizi.

F.R. X interzice utilizarea uleiului de parafină ca solvent pentru erine din cauza riscului de a da parafinoame.

b. **Alţi auxiliari (adjuvanţi)**. Sunt substanţe utilizate cu diferite roluri la prepararea respectiv conservarea picăturilor pentru nas.

Dintre adjuvanţi menţionăm următoarele grupe:

b_1. Agenţi de mărire a vâscozităţii: sunt utilizaţi cu scopul de a prelungii timpul de contact a substanţei medicamentoase cu mucoasa nazală. Soluţiile simple sunt rapid eliminate din fosele nazale în faringe, apoi sunt înghiţite creându-se chiar posibilitatea extinderii infecţiilor în zonele învecinate.

Agenţii de vâscozitate trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- să fie hidrosolubili;
- să fie bine toleraţi de mucoasa nazală;
- să nu influenţeze negativ mişcarea ciliară;
- să fie inerţi chimic şi farmacologic.

Ca agenţi de vâscozitate se pot menţiona următorii:

- soluţie apoasă de metilceluloză în concentraţie 1-2%;
- soluţie apoasă de hidroxipropilceluloza 2%;
- soluţie apoasă de carboximetilceluloza 1-2%;
- soluţie apoasă de dextran 5-10%;
- soluţie apoasă de gelatină 0,5-1%;
- soluţie apoasă de carbopoli 0,5%.

b_2. Izotonizanţi. Mişcarea ciliară este influenţată de concentraţia soluţiilor şi anume, se produce o perturbare a mişcării administrând soluţii foarte diluate sau foarte concentrate. Soluţiile bine tolerate sunt cele izoosmotice cu lichidele mediului intern. Când din motive de formulare nu se poate realiza izotonia trebuie ţinut cont de următorul aspect şi anume: soluţiile uşor hipertonice sunt mai bine tolerate decât soluţii hipotonice. Ca izotonizanţi pentru picăturile de nas se pot utiliza: glucoza, clorura de sodiu etc.

Pentru soluţiile utilizate la spălăturile nazale izotonia este obligatorie.

b_3. Agenţi de corectare a pH-ului. pH-ul joacă un rol important în menţinerea sănătăţii mucoasei nazale, respectiv, a mişcării ciliare. pH-ul secreţiei nazale diferă şi anume:

- în funcţie de vârstă este 6,4-6,8 la adult şi 6-6,7 la copii;
- în funcţie de perioada de nictemer şi anume: mai alcalin în timpul zilei şi mai acid în timpul nopţii;
- în funcţie de diferite alte stări fiziopatologice (îmbolnăviri, hiperventilaţie, stări de emoţie etc.).

F.R. X prevede pentru picăturile nazale un pH cuprins între 6-7,5. Pentru ajustarea pH-ului se utilizează diferite soluţii tampon ca de exemplu:

- soluţii tampon fosfat (fostat monosodic, fosfat disodic);
- soluţii tampon citrat (citrat de sodiu, acid citric).

b_4. Conservanţi antimicrobieni. Pentru a opri dezvoltarea microorganismelor pentru formularea picăturilor nazale se pot utiliza diferite substanţe antimicrobiene ca de exemplu:

- clorură de benzalconiu 0,01%;
- clorobutanol 0,05-0,1%;
- fenosept 0,025%;
- clorură de cetilpiridiniu 0,001-0,005%;
- parabeni (nipagin, nipasol) 0,01-0,02%;
- clorocrezol 0,05-0,1% etc.

b_5. Stabilizanţi. În soluţiile nazale pot avea loc diferite reacţii între componentele soluţiei (oxidări, reduceri) mai ales când se utilizează ca solvent apa. Pentru a rezolva acest inconvenient în cazul substanţelor sensibile la astfel de transformări putem schimba vehiculul utilizând ulei de floarea soarelui sau se pot utiliza antioxidanţi.

C. Prepararea picăturilor pentru nas

F.R. X prevede ca prepararea picăturilor pentru nas să se facă prin dizolvare, emulsionare sau suspendarea într-un vehicul adecvat (soluţie apoasă izotonică sau ulei de floarea soarelui neutralizat) cu completare la masa prevăzută (m/m).

Regulile generale de preparare au fost amintite şi sunt cele descrise în monografiile „Solutiones", „Emulsiones" şi „Suspensiones". La preparare se utilizează auxiliari necesari (izotonizanţi, corectori de pH, stabilizanţi, solubilizanţi etc.) cu scopul de a obţine preparate corespunzătoare calitativ cu o biodisponibilitate mare, efect terapeutic foarte bun, efecte toxice minime şi contraindicaţii cât mai puţine sau absente.

Aparatura şi vasele de laborator necesare sunt aceleaşi care au fost utilizate la prepararea formelor menţionate în monografiile respective.

D. Condiţionarea şi conservarea erinelor

Erinele se condiţionează în recipiente de sticlă incolore sau colorate în funcţie de proprietăţile fizico-chimice a substanţelor conţinute sau recipiente de material plastic de capacitate mică (5-10 ml) şi prevăzut cu dop picurător.

În industrie se condiţionează în diferite recipiente având două moduri de condiţionare:

- unidoză;
- multidoză.

Pentru erinele unidoză se utilizează recipiente de plastomeri cu capacitate de 0,4-0,5 ml transparente la care umplerea şi deschiderea se face automat.

Pentru erinele multidoză se utilizează:

- flacoane de sticlă incoloră sau colorată de 5-10 ml cu dop picurător;
- flacoane de plastomer cu dop picurător;
- flacoane de plastomer cu pulverizator;
- fiole cu soluţii şi pipetă nazală din plastomer pentru spălături.

În industrie flacoanele unidoză şi multidoză se etichetează având pe etichetă următoarele indicaţii: numele produsului, seria de fabricaţie, termen de valabilitate, fabrica producătoare etc.

Flacoanele individuale se ambalează în cutii de carton care de asemenea sunt etichetate iar pe etichetă mai pot apărea şi alte menţiuni ca de exemplu:

- „numai pentru uz nazal";
- „nu trebuie înghiţite";
- „se evită utilizarea prelungită";
- „de evitat utilizarea la copiii foarte mici fără avizul medicului".

Medicamentele rinologice lichide se ambalează în recipiente bine închise prevăzute cu un sistem de picurare, depozitate la loc răcoros şi ferit de lumină.

E. Caractere şi control

Picăturile pentru nas trebuie să corespundă prevederilor din monografiile „Solutiones", „Emulsiones" şi „Suspensiones".

F.R. X prevede controlul următorilor parametrii pentru soluţiile nazale:

- **pH-ul picăturilor pentru nas** apoase trebuie să fie cuprins între 6-7,5 iar determinarea se face potenţiometric;
- **identificarea** – conform monografiei respective;
- **masa totală pe recipient**: se stabileşte prin cântărirea individuală a conţinutului din 10 recipiente. Faţă de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul 3.8.:

Tabel 3.8.

Masa declarată pe recipient	Abaterea admisă
Până la 10 g	± 10%
10 g până la 25 g	± 5%

- **dozarea**: se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conţinutul în substanţă activă poate prezenta faţă de valorile declarate abaterile prevăzute în tabelul 3.9. dacă monografia nu prevede altfel.

Tabel 3.9.

Conţinut declarat în substanţă activă	Abaterea admisă

Până la 0,1%	± 7,5%
0,1% până la 0,5%	± 5%
0,5% şi mai mult de 0,5%	± 3%

Conservarea la temperatura camerei.

F. Picături pentru nas oficinale în F.R. X

1. Rhinoguttae Naphazolini Hydrochloridi 0,1%

Preparare

Naphazolini	0,10 g
Dinatrii hydrogenophosphas	0,72 g
Natrii dihydrogenophosphas (R)	0,22 g
Natrii chloridum	0,60 g
Solutio phenylhydrargyrii boratis 0,2%	1,00 g
Aqua destillata	q.s.ad 100 g

Substanţele se dizolvă în 80 g apă iar după dizolvare se adaugă soluţia de boratfenil mercuric 0,2%, se completează cu apă la 100 g apoi se filtrează şi se ambalează în flacoane cu dop picurător etichetate „extern”.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: vasoconstrictor local.

G. Picături pentru nas neoficinale

1. Solutio Natrii Chloridi Isotonica

Preparare

Natrii chloridum	gmma 0,90
Aqua destillata	q.s.ad 100 g

Clorura de sodiu se dizolvă în apă într-un pahar Erlenmeyer la rece. După dizolvare şi filtrare soluţia se ambalează în flacoane cu dop picurător etichetate „extern”.

2. Solutio Viscosa

Preparare

Methylcellulosum	gta 1,00
Solutio natrii chloridi isotonica	gta 80,00
Solutio phenylhydrargyri boratis 0,2%	gta 2,00
Aqua destillata	q.s.ad 100 g

Metilceluloza se dizolvă în apă obţinându-se mucilagul respectiv, apoi se adaugă soluţia de clorură de sodiu izotonică şi conservantul completându-se cu apă la masa prevăzută.

3. Rhinoguttae Argenti Coloidale 1%

Preparare

Argentum colloidale	gta 1,00
Aqua destillata	q.s.ad 100 g

Colargolul se adaugă „per descensum” peste cantitatea de apă prevăzută în prescripţie lăsându-se 24 de ore pentru dizolvare. După dizolvare soluţia coloidală obţinută se ambalează în flacoane cu dop picurător etichetate „extern”.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antispetic.

4. Rhinoguttae Argenti Proteinas 1%

Preparare
Argentum proteinas gta 1
Aqua destillata q.s.ad 100 g

Protargolul se adaugă per descensum peste cantitatea de apă prevăzută în prescripţie lăsându-se 24 de ore pentru dizolvare. După dizolvare soluţia coloidală obţinută se ambalează în flacoane cu dop picurător etichetate „extern".

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antispetic.

5. Rhinoguttae Ephedrini Hydrochloridum 0,5%

Preparare
Ephedrini hydrochloridum gmma 0,50
Solutio natrio chloridi isotonica (sol. viscosa) q.s. ad gta 100

După cântărire efedrina se pune într-un pahar Erlenmeyer sau alt vas potrivit peste care se adaugă solventul indicat în prescripţie agitându-se până la dizolvare. După obţinerea soluţiei aceasta se ambalează în flacoane cu dop picurător de culoare brună, etichetate extern.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: vasoconstrictor nazal.

6. Rhinoguttae Ephedrini Hydrochloridum 1%

Preparare
Ephedrini hydrochloridum gta 1,00
Solutio natrio chloridi isotonica (sol. viscosa) q.s. ad gta 100

După cântărire efedrina se pune într-un pahar Erlenmeyer sau alt vas potrivit peste care se adaugă solventul indicat în prescripţie agitându-se până la dizolvare. După obţinerea soluţiei aceasta se ambalează în flacoane cu dop picurător de culoare brună etichetate extern.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: vasoconstrictor nazal.

3.6.4. Picături pentru urechi. Otoguttae (F.R. X)

A. Generalităţi

A_1. Definiţie

Picăturile pentru ureche sunt preparate farmaceutice lichide sub formă de soluţii, emulsii sau suspensii destinate administrării în conductul auditiv extern (F.R. X)

Picăturile pentru ureche sunt o parte a medicamentelor otologice. În afară de picături se mai utilizează diferite alte forme, ca de exemplu: unguente sau chiar forme solide care sunt instilate, pulverizate sau introduse în conductul auditiv extern.

Denumirea de forme otice provine de la cuvântul grec „othos" = ureche, iar termenul de preparate auriculare provine de la cuvânt latin „auris" = ureche.

A_2. Avantaje

Administrarea preparatelor otologice prezintă următoarele avantaje:

- acţiune rapidă si directă datorită administrării topice;
- administrare uşoară, elegantă netraumatizantă;
- ca preparate otologice se pot administra diferite forme (soluţii, badijonaje, unguente, pulverizaţii etc.);
- utilizarea unei formulări care influenţează pozitiv calitatea produsului (soluţii vâscoase, soluţii hipertonice etc.).

A_3. Dezavantaje.

- formele utilizate trebuie încălzite la temperatura corpului;
- nu totdeauna se poate asigura un contact prelungit cu mucoasa conductului auditiv;
- soluţiile apoase nu totdeauna sunt eficiente;
- uneori soluţiile pot transporta infecţia in zonele învecinate (sinusuri);

- uneori soluţiile nu sunt miscibile cu secreţiile urechii menţinându-se o umiditate crescută factor care favorizează apariţia infecţiilor microbiene sau fungice.

În general, soluţiile apoase sunt indicate în afecţiuni nesupurative, iar soluţiile uleioase se vor evita pe cât posibil.

A_4. Istoric

Medicamentele otologice au fost utilizate din cele mai vechi timpuri. Primele informaţii despre utilizarea acestei forme le avem de la Galenus (131-201 d.Hr.) care indică pentru tratamente otice tampoane cu vată îmbibată în soluţii medicamentoase.

În sec. al XVIII-lea se utilizau pentru tratamente otice locale, duşuri cu apă sau soluţii extractive apoase. La început în F.R. soluţiile otice au fost introduse în monografia „Soluţii". În F.R. IX (1976) apare monografia generală „Otoguttae" nefiind înscrise picături oficinale, situaţie prezentă şi în F.R. X.

A_5. Clasificare

Formele otice se clasifică după mai multe criterii:

a. După modul de formulare:
- forme otice magistrale;
- forme otice tipizate sau industriale:

b. După gradul de dispersie:
- soluţii;
- emulsii;
- suspensii;

c. După modul de condiţionare:
- unidoză;
- multidoză.

d. După modul de administrare:
- picături;
- spălături;
- pulverizaţii.

e. După natura solventului:
- soluţii apoase;
- soluţii uleioase;
- soluţii glicerinate (sau alt vehicul vâscos hidrofil).

f. După durata efectului:
- acţiune imediată (soluţii apoase);
- acţiune prelungită (soluţii uleioase, emulsii, suspensii);

g. După acţiunea terapeutică:
- antiinflamatoare;
- antiinfecţioase;
- cicatrizante;
- fluidificante ale secreţiilor;
- deodorizante;
- sicative etc.

A_6. Anatomia şi fiziologia urechii

Urechea este segmentul periferic al analizatorului acustico-vestibular. Urechea este organ pereche şi conţine receptorii a două simţuri foarte importante:
- auzului;
- cel al echilibrului (a poziţiei spaţiale).

Anatomic urechea este împărţită în următoarele trei părţi:
- urechea externă;
- urechea medie;
- urechea internă.

a. Urechea externă este compusă din următoarele părţi:
- pavilion;
- conductul auditiv extern;
- membrana timpanică.

a_1. Pavilionul urechii este compus dintr-un schelet fibrocartilaginos de formă neregulată acoperit cu piele. În această porţiune există multe glande sebacee, sudoripare şi foliculi piloşi. Infecţiile foliculelor piloşi sunt numite furunculoze.

a_2. Conductul auditiv extern are o lungime de aproximativ 2,3 cm şi face legătura între pavilion şi urechea medie de care este despărţit prin membrana timpanică. Pielea conductului auditiv extern este acoperit cu fire de păr care au rol protector frânând pătrunderea în cavitate a unor particule solide şi glande ceruminoase care secretă cerumenul (de asemenea cu rol protector şi cu rol lubrifiant al mucoasei). În prezenţa umidităţii cerumenul devine un mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor ducând la îmbolnăviri ale acestei cavităţi numite otite externe.

a_3. Timpanul este o membrană constituită dintr-un ţesut conjuctivo-epitelial, elastic, rezistent, subţire de formă aproape circulară şi bombat spre urechea medie. Timpanul are o bogată inervaţie şi vascularizaţie.

b. Urechea medie este formată din următoarele părţi:

- cavitatea timpanului (spaţiul plin cu aer săpat în osul temporal);
- oscioarele urechii;
- cavitatea mastoidiană (săpată în osul temporal);
- trompa lui Eustachio care leagă cavitatea timpanului de cavitatea nasofaringiană drenând secreţiile urechii medii spre faringe.

c. Urechea internă este zona cea mai importantă a analizatorului acusticovestibular alcătuită din următoarele părţi:

- o parte osoasă (labirintul osos);
- şi una membranoasă (labirintul membranos).

Urechea este un organ vulnerabil la diferite infecţii microbiene, fungice de aceea studiul formelor otologice, formularea, prepararea şi utilizarea lor au un interes deosebit pentru terapie.

B. Formularea picăturilor pentru ureche

Medicamentele rinologice lichide sunt indicate în tratamente ale conductului auditiv extern cât şi ale urechii medii. Pentru formularea picăturilor avem nevoie de următoarele componente principale:

- substanţe active;
- auxiliari (solvenţi, adjuvanţi etc.).

La formulare trebuie să avem în vedere următoarele aspecte:

- pH-ul favorabil este cuprins între 5-7,5;
- pentru sugari şi copiii mici se utilizează preparate sterile;
- pentru tratamente ale urechii medii se utilizează soluţii izotonice;
- pentru urechea externă sunt mai tolerate soluţiile hipertonice.

B_1. Substanţele medicamentoase utilizate pentru prepararea acestei forme trebuie să îndeplinească condiţiile de calitate prevăzute de F.R. X sau alte norme de calitate.

Dintre condiţiile foarte importante amintim următoarele:

- toleranţă bună;
- să nu fie toxice în concentraţiile utilizate;
- substanţele solide administrate sub formă de suspensii să aibă un diametru al particulelor de maxim 50μm (F.R. X);
- să nu influenţeze mişcarea fiziologică a cililor.

Substanţele utilizate pentru medicamente otologice pot avea diferite efecte şi se clasifică în funcţie de acţiunea farmacodinamică în următoarele subgrupe:

a. Antimicrobiene

– antibiotice (cloramfenicol, tetraciclină, neomicină);

- antiseptice (acid boric, acid salicilic, derivaţi organo-mercurici etc.);

b. Antifungice (nystatin, clotrimazol etc.);

c. Antiinflamatoare:

- steroidiene (betametazon, hidrocortizon);
- nesteroidiene (indometacin).

d. Anestezice locale (anestezină, procaină, lidocaină).

e. Vasoconstrictoare (efedrina).

f. Agenţi cerumenolitici (dioctilsulfocuccinat de sodiu).

g. Analgezice – antipiretice (aminofenazona).

h. Astringente (săruri de cupru, aluminiu, zinc).

B_2. Substanţe auxiliare

a. Solvenţi. Pentru prepararea soluţiilor otice se pot utilizează următorii solvenţi:

a_1. Apa distilată – este solventul folosit frecvent pentru soluţii otice, acţionând prin efectul de curăţire, calmare a proceselor inflamatorii pătrunzând foarte uşor în cavităţile profunde ale urechii, fiind indicat în afecţiunile nesupurative ale urechii.

Pentru afecţiuni supurative apa este contraindicată datorită faptului că nu dizolvă secreţiile auriculare şi menţine umiditatea crescută în cavitatea urechii factor care favorizează dezvoltarea microorganismelor patogene.

a_2. Alcoolul – este un solvent polar cu o capacitate de dizolvare bună dând soluţii conservabile şi cu efect antiseptic.

a_3. Glicerolul utilizat frecvent pentru prepararea formelor otice lichide are avantajul menţinerii substanţei timp îndelungat în contact cu mucoasa otică datorită vâscozităţii şi datorită miscibilităţii cu secreţiile auriculare.

a_4. Propilenglicolul este un solvent bine tolerat de mucoasa otică, utilizat mai ales în calitate de cosolvent (apă – propilenglicol, alcool – propilenglicol) având o capacitate de dizolvare bună.

a_5. Polietilenglicoli lichizi – sunt substanţe higroscopice utilizaţi singuri sau în asociere cu apă în tratamentul otitelor supurative;

a_6. Uleiul de floarea soarelui – este utilizat mai ales ca solvent pentru substanţele lipofile fiind bine tolerat de mucoasa auriculară şi datorită vâscozităţii având un efect prelungit. Fiindcă nu are efect osmotic nu este indicat în otite supurative deoarece împiedică drenajul secreţiilor.

a_7. Xilenul – este un solvent utilizat mai rar la formularea picăturilor pentru ureche. Xilenul este un bun dizolvant pentru dopul de cerumen.

F.R. X interzice utilizarea uleiului de parafină ca solvent la prepararea soluţiilor otice datorită riscului de a forma oleoame (parafinoame).

b. Adjuvanţi. Pentru obţinerea picăturilor utilizate în tratamente auriculare se pot folosi următorii adjuvanţi:

- agenţi de mărire a solubilităţii (cosolubilizanţi);
- agenţi de mărirea a vâscozităţii (glicerol, PEG etc.);
- izotonizanţi;
- corectori de pH (pH-ul favorabil este între 5-7,5);
- antioxidanţi;
- conservanţi (clorură de benzalconiu 0,1-0,5%; clorobutanol 0,5-1%, fenosept 0,005%%, nipagin şi nipasol 0,02-0,08%).

C: Prepararea picăturilor pentru ureche

Picăturile pentru ureche se prepară prin dizolvarea, emulsionarea sau suspendarea substanţelor active într-un vechiul corespunzător, format din unul sau mai mulţi solvenţi completându-se la masa prevăzută (m/m, F.R. X).

Modul de preparare este conform regulilor generale cuprinse în monografiile „Solutiones”, „Emulsiones”, „Suspensiones”. La prepare se va ţine cont de proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor active şi a auxiliarilor folosiţi evitând-se contaminarea cu microorganisme sau impurificarea cu diferite substanţe străine.

D. Caractere şi control

Soluţiile otice trebuie sa fie limpezi, iar emulsiile şi suspensiile trebuie să corespundă prevederilor Farmacopeei sau normelor de fabricaţie. F.R. X prevede controlul următorilor parametrii la soluţiile otice:

a. pH-ul: trebuie să fie cuprins între **5-7,5** iar determinarea se face potenţiometric;

b. Masa totală pe recipient: se face prin cântărirea individuală a conţinutului din 10 recipiente. Faţă de masa declarată pe recipient se admit abaterile prevăzute în tabelul 3.10.:

Tabel 3.10.

Masă declarată pe recipient	Abatere admisă
Până la 10 g/recipient	± 10%
Între 10 g – 25 g	± 5%

c. Identificarea se face în funcţie de componentele soluţiei otice.

d. Dozarea se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă iar conţinutul în substanţă activă poate să prezintă faţă de valoarea declarată abaterile prevăzute în tabelul 3.11. dacă nu se prevede altfel.

Tabel 3.11.

Cantitate declarată de substanţă activă %	Abatere admisă
Până la 0,1%	± 7,5%
Între 0,1 – 0,5%	± 5%
0,5 şi peste 0,5%	± 3%

E: Condiţionare şi control

E_1. Picăturile pentru ureche sunt condiţionate în recipiente bine închise de capacitate cuprinsă între 5-25 ml confecţionate din sticlă sau material plastic şi prevăzute cu dop picurător. Flaconul cu soluţie se etichetează corespunzător utilizându-se şi diferite etichete adiţionale de exemplu:

- „A se păstra la loc răcoros”
- „A se păstra ferit de lumină” etc.

E_2. Băile auriculare se administrează în cantităţi mari până la umplerea conductului auditiv extern de acea prepararea şi condiţionarea lor presupune respectarea unor reguli stricte.

F. Exemple de preparate otice

Pentru tratament otice se utilizează diferite soluţii otice tipizate cât şi soluţii otice preparate pe bază de prescripţii magistrale.

Un exemplu utilizat frecvent este soluţia de *alcool boricat 4%* care se prepară după următoarea formulă:

Rp.
Acidum boricum gta 4,00
Alcoholum q.s.ad. gta. 100,00

Preparare

Acidul boric cântărit este adus într-un mojar unde este pulverizat în mod corespunzător. După pulverizare acidul boric este adus într-un balon de 200 ml împreună cu alcoolul utilizat ca solvent. Peste balon se pune o pâlnie de sticlă (pâlnia fiind îndreptată cu tija în sus şi funcţionând ca refrigerent ascendent).

Boratul de etil se distilează la 120^0C dar prin metoda descrisă pierderea de borat de etil este prevenită. După dizolvarea acidului boric şi răcirea soluţiei se completează cu alcool la masa prevăzută apoi se filtrează urmând ca alcoolul boricat să fie ambalat în recipiente prevăzute cu dop picurător şi etichetate „uz extern”.

Ca soluţii utilizate pentru spălături (pentru îndepărtarea cerumenului) se pot utiliza:

- soluţie de apă oxigenată 3%;
- soluţie de acid boric 0,5% etc.

3.7. SOLUŢII EXTRACTIVE DIN PLANTE

3.7.1. Generalităţi

A. Definiţie

Soluţiile extractive din plante sunt preparate care conţin componente extrase din produsele vegetale cu ajutorul solvenţilor prin metode care să asigure o extracţie corespunzătoare.

B. Istoric

Soluţiile extractive s-au utilizat din timpuri străvechi în perioada marilor civilizaţii ale antichităţii (China, India, Egipt). Galenus în sec. al II-lea d.Hr. a utilizat mai multe preparate obţinute prin extracţie, iar ca solvenţi au fost: apa, oţetul, vinul, uleiuri vegetale etc.

După descoperirea distilării de către arabi şi obţinerea alcoolului etilic pur această substanţă devine unul dintre solvenţii principali utilizaţi la extracţie. În urma progresului ştiinţelor farmaceutice şi dezvoltării chimiei sec. XIX-XX, a scăzut interesul pentru produsele obţinute prin

extracţie, inconvenientul fiind dificultatea de a obţine produse standardizate. În această perioadă pătrund masiv în terapie produsele obţinute prin sinteze chimice.

În ultimii ani se pune din nou accent important pe fitoterapie datorită mai multor factori:

- existenţa unui adevărat tezaur de remedii vegetale;
- eficacitatea unui extract este mai complexă decât a componentului pur;
- efectele secundare sunt absente sau de intensitate mică.

Pentru obţinerea produselor extractive de calitate trebuie să fie urmărite câteva aspecte importante:

- asigurarea unei extracţii cât mai selective;
- obţinerea componentelor vegetale nemodificate în forma naturală existentă în plantă;
- asigurarea unei stabilităţi maxime a componentelor extrase pentru întreaga perioadă de valabilitate;
- obţinerea unor randamente ridicate de extracţie.

C. Avantaje

Preparatele obţinute prin extracţie au următoarele avantaje:

- valorificarea florei naturale existente;
- obţinerea unor variate forme farmaceutice (lichide, semisolide, solide);
- obţinerea şi a unor forme standardizate (tincturi, extracte preparate industrial);
- produsele obţinute prin extracţie pot fi o formă intermediară utilizată la prepararea altor forme farmaceutice (siropuri, soluţii, pilule, drajeuri, comprimate, granule etc.);
- preparatele extractive pot servi ca sursă pentru obţinerea compuşilor chimici puri;
- acţiune terapeutică complexă.

D. Dezavantaje

- în afară de tincturi şi extracte conţinutul de principii active din soluţiile extractive nu este exact dozat şi de asemenea greu de analizat
- extracţia este îndelungată.
- soluţiile extractive apoase au stabilitate mică;
- datorită variaţiei concentraţiei în principii active pot apărea fluctuaţii ale efectului terapeutic.

E. Tipuri de preparate obţinute prin extracţie

Prin extracţie se pot obţine următoarele tipuri de preparate:

e_1. soluţii extractive apoase macerate, infuzii, decocturi;

e_2. soluţii extractive alcoolice sau hidroalcoolice (tincturi);

e_3. extracte vegetale care în funcţie de consistenţă pot fi fluide, moi sau uscate;

e_4. specii medicinale sau ceaiuri – sunt amestecuri de plante cu apă preparate „ex tempore" de către bolnav sau preparate conform prescripţiilor magistrale;

e_5. preparate opoterapice – sunt extracte din produse biologice (organe, glande, ţesuturi animale etc.)

e_6. digestii – sunt soluţii extractive uleioase obţinute prin extracţia la cald;

e_7. extracte cu alergene – sunt produse obţinute prin extracţie din diferite plante şi utilizate în următoarele scopuri:

- diagnosticul diferitelor forme de alergii,
- pentru desensibilizare în diferite manifestări alergice minore.

F: Extracţia ca fenomen fizic

Procesul extracţiei diferiţilor compuşi din plante are loc prin două mecanisme principale:

F_1. Dizolvarea directă a constituenţilor protoplasmatici

Acest fenomen se produce atunci când solventul vine în contact direct cu celula sfărâmată. Cu cât gradul de mărunţire vegetală este mai mare cu atât procentul substanţelor ajunse în contact cu solventul este mai mare.

F_2. Extracţie propriu-zisă

Este un proces complex şi se produce prin influenţa solventului asupra celulelor intacte.

După uscarea produsului vegetal protoplasma pierde apă iar o parte din substanţele protoplasmatice precipită sub formă amorfă sau cristalină, situaţie în care celula pierde capacitatea osmotică. Prin pătrunderea solventului în interiorul celulei (proces facilitat de spaţiile intermicelare care se creează în membranele celulozice în urma uscării şi contactului cu solventul) se restabilesc o parte din condiţiile iniţiale. Astfel solventul dizolvă o parte din constituenţii celulari după care migrează prin membrană în spaţiile interstiţiale (datorită osmozei) pe baza diferenţei de concentraţie a lichidelor de la cele două feţe ale membranelor (spaţiu intracelular şi extracelular).

Extracţia are loc până când concentraţiile soluţiilor din cele două spaţii devin egale.

G. Factorii care influenţează procesul de extracţie

Aceştia pot fi împărţiţi în trei grupe:

- factori care depind de produsul vegetal,
- factori care depind de solvent;
- factori în care este implicată tehnologia de extracţie.

G_1. Factori care depind de produsul vegetal

În continuare vom analiza în mod succint câţiva factori care depind de produsul vegetal

a. Natura produsului vegetal. Calitatea substanţelor active conţinute în produsul vegetal depind de foarte mulţi factori şi anume: de respectarea momentului optim al recoltării, de modul în care are loc uscarea şi de condiţiile în care a fost stabilizat respectiv conservat produsul vegetal. Procesul de stabilizare urmăreşte în primul rând distrugerea enzimelor care ar putea degrada în prezenţa apei componentele active.

Stabilizarea poate să fie realizată în mai multe moduri, şi anume:

- uscarea produsului vegetal (în aer liber la soare, la umbră sau în spaţii închise) deoarece enzimele sunt active doar în prezenţa apei şi în general devin inactive la temperaturi mai mari decât $+60^0$C;
- tratament cu vapori de alcool sau acetonă în autoclav;
- tratament cu vapori de apă sub presiune la 105^0.

Produsul vegetal supus extracţiei trebuie să îndeplinească condiţiile de calitate stabilite de F.R. X.

Procedeul de extracţie ales va ţine cont de natura produsului vegetal şi a componentelor active care urmează a fi extrase.

b. Umiditatea produsului vegetal. Chiar în urma uscării produsele vegetale mai conţin o anumită cantitatea de apă numită umiditate reziduală: Această umiditate este cuprinsă între 3-15% procent care variază în funcţie de produsul vegetal:

- rădăcină de nalbă, frunze de mentă, frunze de pătlăgină 14% apă;
- frunza de digitală 3% apă;
- rădăcină de ipeca 8% apă.

Desigur procentul exact depinde de modul de uscare şi conservare a produsului vegetal.

c. Gradul de mărunţire. După cum am arătat extracţia depinde de gradul de mărunţire a produsului vegetal. Gradul de mărunţire optim diferă în funcţie de: natura produsului vegetal, de compoziţia produsului vegetal şi de metoda de extracţie.

F.R. X prevede pentru prepararea soluţiilor extractive apoase următoarele grade de mărunţire:

c_1. flori, frunze, ierburi şi rădăcină de nalbă mare (sita I);

c_2. rădăcini, rizomi, scoarţe (sita II);

c_3. fructe, seminţe sita (IV);

c_4. produse vegetale care conţin alcaloizi şi glicozide sita V.

Respectarea gradului de mărunţire indicat pentru diferite categorii de produse vegetale este foarte important deoarece o mărunţire foarte avansată determină distrugerea unui număr ridicat de celule şi dizolvarea unor mari cantităţi de substanţe balast (substanţe fără eficienţă terapeutică) care vin în contact cu solventul utilizat.

În general, aceste dificultăţi apar când solventul utilizat este apa. La extracţia produselor vegetale cu alcool sau solvenţi organici anhidri procesul extracţiei neavând loc prin osmoză şi difuziune ci prin dizolvare simplă fapt ce implică o mărunţire avansată.

Mărunţirea se va face cu puţin timp înaintea extracţiei.

d. Umectarea produsului vegetal. Umectarea în prealabil este utilizată la unele metode de extracţie. Prin umectare produsul vegetal îşi măreşte volumul, solventul pătrunzând uşor prin pereţii celulei favorizându-se astfel osmoza. Solventul utilizat pentru umectare este apa pentru soluţii extractive apoase sau amestecuri hidroalcoolice pentru tincturi.

G_2. Factori care depind de solvent

a. Natura solventului. Solvenţii cei mai utilizaţi pentru extracţie sunt apa, soluţii hidroalcoolice sau soluţii eteroalcoolice.

În continuare vom analiza în mod succint câteva aspecte legate de solvenţii utilizaţi.

a_1. Apa distilată sau *apa demineralizată* prezintă avantajul să se poată asocia cu acizi sau baze în scopul de a mări randamentul extracţiei. Dezavantajul apei utilizată ca solvent este că produsele obţinute au stabilitate mică.

Soluţiile extractive apoase (macerate, infuzii, decocturi) sunt stabile 1-2 zile iar prelungirea valabilităţii la 1-2 săptămâni se poate realiza doar prin adaos de conservanţi.

a_2. Alcoolul etilic Etanolul se utilizează ca solvent în concentraţii de 20-96^0, concentraţie dependentă de natura produsului vegetal, de solubilitatea substanţei active şi de alte condiţii.

Preparatele obţinute prin extracţie cu alcool au termen de valabilitate mai mare (2-3 ani).

Alcoolul se foloseşte pentru obţinerea tincturilor (F.R. X) şi extractelor (F.R. X).

b. pH-ul mediului. pH-ul Influenţează randamentul extracţiei. La soluţiile apoase un pH acid este utilizat pentru extragerea alcaloizilor, iar un pH bazic este favorabil pentru extragerea saponinelor. Şi în cazul utilizării ca solvent a soluţiilor hidroalcoolice există un anumit pH optim pentru extracţia diferitelor produse vegetale.

c. Raportul produs vegetal / solvent

Acest raport variază în funcţie de produsul vegetal dar şi de solventul utilizat. În general când medicul nu precizează în prescripţia magistrală cantitatea de produs vegetal utilizat se utilizează un procent 6% (F.R. X).

Faţă de această regulă generală există următoarele excepţii:

- pentru flori de muşeţel, rădăcină de odolean (valeriană) şi rădăcină de ciuboţica cucului se utilizează pentru extracţie un procent de 3% produs vegetal;
- pentru frunzele de digitala 0,5%;
- pentru rădăcina de ipeca 0,25%.

Când solventul utilizat este alcool de diferite concentraţii raportul produs vegetal solvent diferă în următorul mod:

- la produsele vegetale care conţin substanţe puternic active raportul este 1/5;
- pentru celelalte tincturi acest raport este 1/10.

G_3. Factori care depind de tehnologia utilizată la extracţie

a. Agitare. Procesul de difuziune (osmoză) în stare de repaus este încetinit pe măsură ce are loc extracţia ajungându-se la momentul de echilibru al concentraţiilor din spaţiul intracelular şi extracelular când difuziunea încetează.

Prin agitare, acest echilibru este deranjat mărindu-se în acest mod viteza de extracţie. Agitarea este utilizată atât la obţinerea soluţiilor extractive apoase cât şi a tincturilor obţinute prin macerare. Se pot utiliza metode de agitare de la cele mai simple până la cele care produc o agitare mecanică puternică (vibroextracţia, turboextracţia) când timpul de extracţie scade foarte mult (5-10 minute).

b. Durata de extracţie. F.R. X prevede pentru soluţiile extractive apoase o durată de extracţie de 30 de minute la care se adaugă 5 minute pentru umectare în cazul infuziilor şi decocturilor.

La prepararea tincturilor timpul de extracţie este de 10 zile (extracţia prin macerare) iar la percolare timpul extracţiei este chiar mai mare (aceasta depinzând de metoda de percolare utilizată).

c. Temperatura. La produsele vegetale a căror principii active sunt termostabile extracţia are loc la cald în funcţie de produsul vegetal supus extracţiei şi anume:

- pentru flori, frunze, tulpini se aplică infuzarea care se realizează în următorul mod: se adaugă apă fierbinte peste produsul vegetal umectat păstrându-se în condiţiile unor minime pierderi de căldură timp de 30 minute. Pentru infuzare se utilizează diferite recipiente (sticlă, vase emailate, porţelan);
- pentru produse vegetale mai greu de epuizat (scoarţe, rădăcini, rizomi, seminţe sau fructe de coriacee) şi care conţin principii active termostabile se aplică decocţia. Decocţia se realizează în următorul mod: peste produsul vegetal umectat se adaugă apă fierbinte extracţia continuându-se prin încălzirea pe baia de apă timp de 30 minute.

Ridicarea temperaturii accelerează extracţia când solventul utilizat este apa. Când solventul utilizat este alcoolul sau eterul extracţia are loc numai la temperatura camerei.

3.7.2. Soluţii extractive apoase. Solutiones Extractivae Aqouae F.R. X

A. Generalităţi

A_1. Definiţie

Soluţiile extractive apoase sunt preparate farmaceutice lichide obţinute prin macerarea, infuzarea sau decocţia produselor vegetale cu apă obţinându-se: macerate, infuzii sau decocturi.

B. Formularea soluţiilor extractive apoase

Modul de formulare a fost prezentat în subcapitolul anterior „Generalităţi". Dar în general, cantitatea de produs vegetal utilizat pentru obţinerea soluţiilor extractive apoase este 6% conform F.R. X.

F.R. X prevede următoarele excepţii:

- pentru flori de muşeţel, rădăcină de odolean, şi rădăcină de ciuboţica cucului se utilizează pentru extracţie o cantitate de 3g produs vegetal la 100 g soluţie extractivă rezultată;
- pentru frunzele de digitala 0,5%;
- pentru rădăcina de ipeca 0,25%.

Metoda de extracţie se alege în funcţie de produsul vegetal utilizat.

C. Prepararea soluţiilor extractive apoase

C_1. Macerarea. Această metodă se aplică pentru extragerea substanţelor vegetale termolabile şi a mucilagiilor (rădăcină de nalbă, seminţe de in).

Conform F.R. X macerarea se realizează în următorul mod: peste produsul vegetal mărunţit şi spălat sub jet de apă, se adaugă cantitatea de apă prevăzută şi se păstrează la temperatura camerei timp de 30 minute agitând de 5 -6 ori.

Lichidul obţinut se decantează şi se filtrează prin vată, filtratul completându-se la masa prevăzută prin spălarea reziduului cu apă fără a-l presa. Dacă soluţia extractivă rezultată depăşeşte 100 g se adaugă un amestec de 75 mg nipagin şi 25 mg nipasol pentru fiecare 100 grame soluţie rezultată.

Pentru efectuarea acestei operaţii se pot utiliza vase de sticlă (pahar Berzelius), vase din porţelan închise cu capace potrivite sau vase din tablă smălţuite. Toate aceste vase trebuie sa aibă gâtul larg fiind acoperite în timpul operaţiei de extracţie.

C_2. Infuzarea. Se utilizează la extragerea componentelor active din produsele vegetale care conţin ţesuturi friabile (flori, frunze, ierburi).

Conform F.R. X infuzarea se face în următorul mod:

- produsul vegetal mărunţit se umectează în prealabil timp de 5 minute. Umectarea se face adăugând pentru fiecare gram de produs vegetal 3 g apă. La produsele vegetale care conţin ulei volatil umectarea se face cu 0,5 ml alcool dilut pentru fiecare gram produs vegetal (excepţie făcând florile de tei unde umectarea se face cu apă).

Florile de tei au pe lângă uleiurile volatile şi mucilagii care precipită în prezenţa alcoolului. Frunzele de digitala nu se vor umecta ci se vor trata direct cu apa fierbinte pentru a evita hidroliza glicozidelor cardiotonice. După umectare se completează cu apă la masa prevăzută cu apă încălzită la fierbere până la masa prevăzută lăsându-se produsul vegetal în contact cu solventul timp de 30 de minute în condiţiile în care pierderile termice să fie minime. După 30 de minute soluţia extractivă se filtrează prin vată completând-se la masa prevăzută prin spălare cu apă sau stoarcerea reziduului. La fel ca şi la macerate când soluţia extractivă depăşeşte 100 de grame pentru fiecare 100 grame soluţie extractivă se adaugă 75 mg nipagin şi 25 mg nipasol. Pentru prepararea infuziilor se utilizează infuzoare de porţelan cu pereţi groşi, gradate în interior şi care asigură o răcire lentă a soluţiilor extractive.

C_3. Decocţia: Această metodă de extracţie se utilizează pentru substanţele active din produsele vegetale conţin ţesuturi lemnoase (rădăcini, rizomi, scoarţe, fructe de coriacee). Decocţia se realizează în următorul mod: peste produsul vegetal adus la gradul de mărunţire corespunzător se adaugă 3 ml apă distilată pentru fiecare 1g produs vegetal lăsându-se în contact 5 minute pentru umectare. După umectare se adaugă restul apei încălzită până la fierbere aducându-se vasul pe baia de apă (de asemenea încălzit la fierbere) unde se menţine timp de 30 de minute sub încălzire continuă. După extracţie soluţia extractivă fierbinte se filtrează prin vată completându-se la cantitatea prevăzută prin spălarea cu apă şi stoarcerea reziduului. Când soluţia extractivă depăşeşte 100 de grame pentru fiecare 100 grame soluţie extractivă se adaugă 75 mg nipagin şi 25 mg nipasol. Pentru extracţia produselor vegetale care conţin alcaloizi se adaugă apa acidulată cu: acid citric, acid clorhidric sau acid tartric în părţi egale (m/v) cu conţinutul de alcaloizi din produsul vegetal luat în lucru. Excepţie de la aceasta regulă face scoarţa de china la care se adaugă 1,5 ml acid clorhidric pentru fiecare 1 g alcaloizi. Pentru produsele vegetale cu conţinut în saponine acide greu solubile în apă se adaugă 1 g de bicarbonat de sodiu pentru fiecare 10 g produs vegetal. Obţinerea soluţiilor extractive apoase se poate realiza şi prin diluarea soluţiilor concentrate fabricate industrial când există această posibilitate.

D. Caractere şi control. Conservare. Conform F.R. X soluţiile extractive sunt lichide limpezi sau slab opalescente cu culoarea, mirosul şi gustul caracteristic componentelor extrase din produsul vegetal.

F.R. X prevede controlul următorilor parametrii la soluţiile extractive:

a. Caracteristici organoleptice (prezentate anterior)

b. Masa totală pe recipient se determină prin cântărirea individuală a conţinutului din 10 recipiente. Faţă de masa declarată pe recipient se admit abaterile prezentate în tabelul 3.12.:

Tabel 3.12.

Masă declarată pe recipient	Abatere admisă
Până la 50 g	± 3%
50 g până la 500 g	± 2%
500 g şi mai mult de 500 g	± 1%

Soluţiile extractive apoase se prepară în cantităţi mici (doar la cerere) şi se păstrează la temperaturi între 8^0-15^0C.

Pe eticheta preparatului se va trece pe lângă indicaţiile de administrare, data preparării, numele preparatorului şi indicaţiile: „A se păstra la rece" şi „A se agita înainte de utilizare".

E. Exemple de soluţii extractive apoase

Rp
Chamomilae flores gta 3,00
Aqua destillata q.s. ad. gta. 100,00
Misce fiat infusio
Dentur signetur intern

Florile de muşeţel se umectează cu 1,5 ml alcool diluat timp de 5 minute. După umectare se adaugă apa la fierbere peste produsul umectat menţinându-se astfel 30 de minute în condiţii în care pierderile de temperatură să fie minime (în infuzor clasic sau un alt vas asemănător). După extracţie infuzia se filtrează prin vată cu stoarcerea reziduului şi se ambalează în recipiente colorate etichetate corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic, antihistaminic, antiinflamator, antiulceros, citoprotector, somahic etc.

Rp

Thiliae flores gta 6,00
Aqua destillata q.s. ad. gta. 100,00
Misce fiat infusio
Dentur signetur intern

Florile de tei se umectează cu 9 ml apă distilată timp de 5 minute. După umectare se adaugă apa la fierbere peste produsul umectat menţinându-se astfel 30 de minute în condiţii în care pierderile de temperatură să fie minime (în infuzor clasic sau un alt vas asemănător). După extracţie infuzia se filtrează prin vată cu stoarcerea reziduului şi se ambalează în recipiente colorate etichetate corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: în afecţiuni respiratorii.

3.7.3. Soluţii extractive alcoolice (tincturi). Tincturae (F.R. X)

A. Generalităţi

A_1. Definiţie

Tincturile sunt preparate farmaceutice lichide sub formă de soluţii alcoolice, hidroalcoolice sau eteroalcoolice obţinute prin extracţia produselor vegetale.

B. Formularea tincturilor

Tincturile sunt forme farmaceutice fabricate industrial cu o concentraţie de substanţe active standard având o stabilitate cuprinsă între 1 şi 3 ani. Pentru a obţine tincturi se utilizează:

- produsul vegetal uscat;
- solventul care poate fi: alcool, amestec hidroalcoolic sau eteroalcoolic.

Când pentru extracţie se utilizează produse vegetale proaspete soluţiile extractive obţinute se numesc alcoolaturi.

C. Prepararea tincturilor

Pentru prepararea tincturilor F.R. X prevede trei metode:

- macerare;
- macerare repetată;
- percolare.

Produsul vegetal adus la gradul de mărunţire prevăzut la monografia respectivă este degresat înainte de umectare (dacă e cazul).

Solventul folosit la extracţie este în general alcool dilut. În unele cazuri alcool dilut acidulat sau alcool de diferite concentraţii în funcţie de produsul vegetal supus extracţiei.

Raportul dintre produsul vegetal şi solvent este de 1/10 (m/m) pentru tincturile preparate din produsele vegetale care conţin substanţe puternic active, şi 1/5 (m/m) pentru tincturile preparate din alte produse vegetale. Tincturile cu stabilitate redusă se prepară prin dizolvarea extractelor uscate sau prin diluarea extractelor fluide.

C_1. Macerarea simplă (F.R. X)

Peste produsul vegetal adus la gradul de mărunţire prevăzut la monografia respectivă se adaugă solventul sau amestecul de solvenţi într-un vas bine închis. Amestecul produs vegetal-solvent se ţine în contact la temperatura camerei timp de 10 zile agitându-se de 3 până la 4 ori pe zi. Lichidul extractiv obţinut după perioada respectivă este decantat iar reziduul se presează. Pentru presarea reziduului se utilizează în industrie diferite prese pentru tincturi. Presa este formată dintr-un vas cilindric cu pereţi perforaţi. Cilindrul este fixat pe un suport sub care este adaptat un jgheab de unde soluţia extractivă este condusă într-un vas colector.

După terminarea extracţiei lichidele reunite şi omogenizate sunt lăsate să sedimenteze la o temperatură de 5-10^{0}C timp de 6 zile, după care se filtrează evitându-se pierderile prin evaporare. Un recipient pentru macerare industrială este prezentat în figura nr. 3.9.:

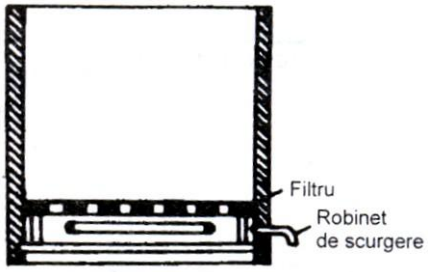


Figura 3.9. Recipient de macerare industrială Noremberg
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

Recipientul este compus dintr-un vas cilindric de capacitate mare având la partea inferioară o sită pe care este aşezat materialul filtrant (pânză densă). Peste sită este adus produsul vegetal după care se introduce solventul iar vasul este acoperit cu un capac adecvat. Pentru a asigura amestecarea uniformă zilnic se scurg din robinet ½ din cantitatea de solvent extractiv care este turnată din nou în vas sau pentru o mai bună omogenizare se poate adapta un sistem de agitare. După terminarea operaţiunii, lichidul rezultat colectat prin robinetul de la partea inferioară este filtrat, reziduul se presează iar soluţia extractivă obţinută se amestecă cu filtratul obţinut anterior.

Acest aparat are o capacitate de 200-300 litri.

C_2. Macerarea repetată (F.R. X)

Peste produsul vegetal adus la gradul de mărunţire prevăzut în monografia respectivă se adaugă succesiv părţi egale din volumul total de solvent prevăzut şi se menţine la temperatura camerei într-un vas bine închis. Lichidul extractiv se separă, produsul vegetal se presează şi este adăugată porţiunea următoare de solvent.

Lichidele extractive reunite şi omogenizate se lasă să sedimenteze la temperatura de 5-10^{0}C timp de 6 zile. Apoi se filtrează evitându-se pierderile prin evaporare.

C_3. Macerarea circulantă

Produsul vegetal este introdus într-un săculeţ de tifon care este suspendat în straturile superioare ale solventului extractiv. Extracţia are loc în mod asemănător procedeului de dizolvare („per descensum").

C_4. Macerarea prin agitare

Pentru a grăbi procesul de extracţie se pot aplica diferite metode de agitare şi anume:

a. Agitarea mecanică. Se poate realiza cu ajutorul extractorului cu agitare mecanică care este compus din:

- un recipient cilindric vertical prevăzut la partea superioară cu o gură de încărcare pentru solvent şi pentru produsul vegetal;
- o sită metalică peste care este pus produsul vegetal;
- un agitator cu palete;
- o gură pentru descărcare.

Agitarea mecanică se mai poate realiza şi prin turboextracţie.

Pentru turboextracţie se utilizează turboextractorul prezentat în figura 3.10.

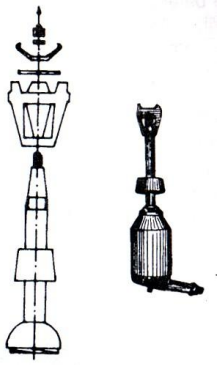


Figura 3.10. Turboextractor

Turboexctraţia constă în agitarea energică a produsului vegetal aflat împreună cu solventul într-un vas potrivit. Turboextractorul poate să dezvolte turaţii foarte mari de până la 10.000 turaţi/min. Agitatorul este compus dintr-un ax pe care sunt fixate două până la patru cuţite care în timpul agitării produc turbulenţă care afectează extracţia. Cu acest aparat se pot obţine soluţii extractive în aproximativ 10 minute.

Dezavantajul metodei este că în timpul turaţiilor mari amestecul este supraîncălzit ceea ce impune adaptarea unui sistem de răcire.

b. Agitarea prin vibraţii electromagnetice. În această metodă se utilizează vibroextractorul a cărui construcţie este prezentat în figura 3.11.:

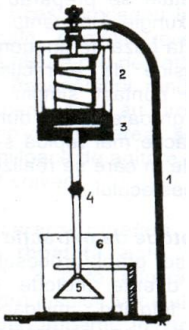


Figura 3.11. Vibroextractor

Vibroextractorul este construit dintr-un recipient de sticlă sau oţel inox în care se introduce amestecul produs vegetal-solvent. În partea superioară a recipientului se găseşte un dispozitiv care produce vibraţii electromagnetice cu o frecvenţă de aproximativ 50 Hz. Energia vibraţiilor este transmisă prin intermediul unui ax prevăzut la partea inferioară cu un disc sau con din metal inox cu perforaţii. În timpul funcţionării se produce turbulenţă agitând amestecul şi accelerând extracţia. Utilizând această metodă extracţia se poate realiza în 10-20 minute.

Avantajul metodei constă în faptul că nu este supraîncălzit amestecul în timpul funcţionării aparatului şi de asemenea aparatul funcţionează cu randament superior.

c. Agitarea cu ajutorul ultrasunetelor. Utilizând această metodă, agitarea amestecului produs vegetal-solvent este realizată prin intermediul ultrasunetelor. Prin acest procedeu timpul de extracţie este de aproximativ 6 minute.

d. Agitare utilizând extractorul centrifugal. Utilizând această metodă amestecul produs vegetal solvent este introdus într-o tobă centrifugală unde este lăsat pentru macerare un anume timp prevăzut în norma respectivă după care se pune în funcţiune aparatul. Solventul străbate produsul vegetal sub acţiunea forţei centrifuge (1.400 turaţii/min) trecând prin pereţii perforaţi ai tobei care sunt căptuşiţi cu material filtrant după care ajunge într-un recipient colector de unde se poate din nou recircula.

C_5. Percolarea. Este a III-a metodă oficinală în F.R. X. Cuvântul percolare derivă din limba latină de la cuvintele „per" = prin; „colare" = a curge picătură cu picătură.

$C_{5.1}$. *Percolarea simplă*. Metoda constă în epuizarea progresivă a produsului vegetal prin scurgerea lentă a solventului prin produs la presiune normală sub influenţa forţei gravitaţionale. În unele cazuri utilizând metode modificate ale percolării se poate utiliza suprapresiunea sau vidul.

Conform F.R. X percolarea se realizează în următorul mod:

Produsul vegetal se aduce la gradul de mărunţire prevăzut în monografia respectivă. În continuare pentru fiecare gram de produs vegetal se folosesc pentru umectare 0,5 ml solvent. După amestecare se lasă la temperatura camerei timp de 3 ore într-un vas bine închis pentru umectare, apoi se trece prin sita 1 şi se introduce în percolator presând uşor produsul vegetal şi adăugând solvent până când începe să curgă prin robinetul inferior care este în poziţia deschis, iar deasupra amestecului aflându-se un strat de solvent. Robinetul se închide, se lasă 24 de ore după care se începe percolarea. Viteza de percolare trebuie astfel reglată încât în 24 de ore să se obţină 1,5 g soluţie extractivă pentru fiecare gram produs vegetal. Pe întreaga perioadă a extracţiei produsul vegetal trebuie să fie acoperit de solvent. Percolarea se efectuează până la obţinerea cantităţii de tinctură prevăzută în monografia respectivă după care se lasă în repaus timp de 6 zile la temperaturi cuprinse între 5-10^{0}C, apoi se filtrează. Pe o probă filtrantă se dozează conţinutul în principii active şi dacă este cazul se diluează cu solventul respectiv la concentraţia prevăzută.

Percolatoarele pot avea formă cilindrică, conică sau cilindro conică, fiind confecţionate din sticlă, porţelan sau oţel inox.

Percolarea pe scară mică se realizează în percolatorul clasic care are o capacitate de 2 l şi în care pot să fie introduse aproximativ 500 g produs vegetal. Schema acestui percolator este prezentată în figura 3.12.:

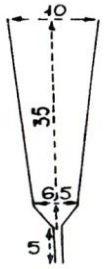


Figura 3.12. Percolator de laborator
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

Percolatorul clasic are formă cilindro-conică prevăzut la partea inferioară cu un tub de scurgere şi un robinet. În industrie se utilizează percolatoare de capacitate mare de 600-700 l confecţionate din oţel inoxidabil. Pentru a mări randamentul percolării şi pentru utilizarea unor cantităţi mai mic de solvent se utilizează diferite modificări ale percolării şi anume: extracţia fracţionată, utilizarea bateriilor de percolare, utilizarea suprapresiunii, vidului etc.

În continuare vor fi prezentate diferite metode moderne care reprezintă modificări ale percolării.

$C_{5.2}$. Repercolarea se poate realiza cu ajutorul unui aparat a cărui schemă este indicată în figura 3.13.:

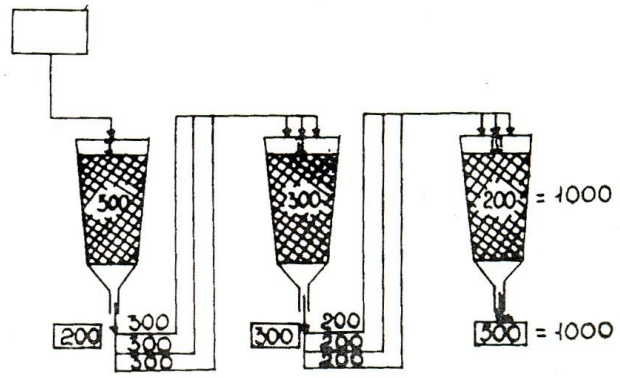


Figura 3.13. Schema repercolării
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

Repercolarea numită şi percolarea fracţionată utilizată pentru prepararea extractelor fluide constă în împărţirea produsului vegetal în trei fracţii:

- percolatorul I aproximativ 500 g produs vegetal;
- percolatorul II aproximativ 300 g produs vegetal;
- percolatorul III aproximativ 200 g produs vegetal.

Cele trei fracţiuni sunt introduse în cele 3 percolatoare în modul indicat anterior.

Prima porţiune se extrage din percolatorul nr. I separându-se o cantitate de 200 g de percolat (fracţiunea cea mai concentrată). Percolarea se continuă colectându-se 3 fracţiuni a 300 g soluţie extractivă. Cu cele 3 percolate reunite se continuă extracţia în percolatorul II din care se colectează o primă porţiune de 300 g percolat, operaţia continuându-se şi colectând încă 3 fracţiuni a câte 200 g percolat. Cele trei fracţiuni a câte 200 g percolat servesc în ordinea colectării pentru extragerea produsului vegetal din percolatorul III. Din acest percolator se colectează o singură porţiune de 500 g percolat. După obţinerea celor 3 fracţiuni (200g; 300 g; 500 g) din cele trei percolatoare extractele se reunesc obţinându-se astfel 1.000 g extract fluid. În industrie principiul poate fi aplicat utilizând baterii de percolatoare (3-12 percolatoare plasate în serie). O astfel de baterie este prezentată în figura 3.14.:

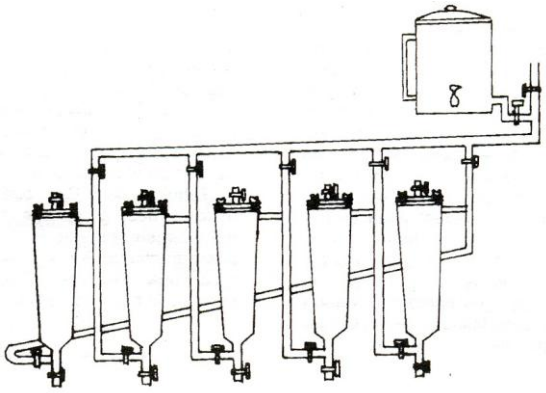


Figura 3.14. Baterie de percolatoare
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

Utilizând bateria de percolatoare de la fiecare percolator se colectează în ordine doar prima fracţiune, restul de soluţie extractivă fiind condus în percolatorul următor ca lichid de extracţie.

Alimentarea percolatoarelor cu solvent se face dintr-un rezervor situat la partea superioară a percolatoarelor.

$C_{5.3}$. Diacolarea. Este o metodă de percolare care utilizează suprapresiunea. Pentru efectuarea acestui tip de percolare se utilizează diacolatorul care este prezentat în figura 3.15.:

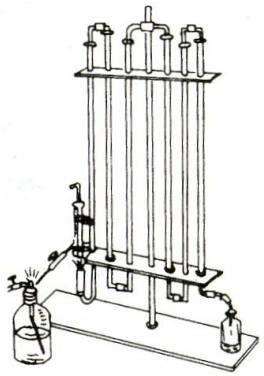


Figura 3.15. Diacolatorul
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

Produsul vegetal este introdus în percolatoare cilindrice foarte înalte şi cu diametrul mic plasate în serie. Solventul utilizat pentru extracţie străbate coloana de produs vegetal de jos în sus sub influenţa presiunii.

C5.4. Evacolarea. Aparatura utilizată pentru evacolare este asemănătoare cu aparatura utilizată la diacolare şi mulcolare, această metodă utilizând spre deosebire de diacolare, nu suprapresiunea ci vidul.

Schema unui astfel de aparat (evacolator) este prezentat în figura 3.16.:

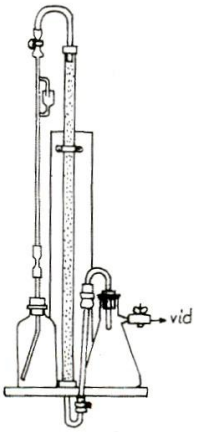


Figura 3.16. Schema unui dispozitiv pentru evacolare
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

C5.5. Mulcolarea. Ca principiu, mulcoarea este asemănătoare metodei anterioare utilizând de asemenea vidul, diferenţa fiind în faptul că în cadrul acestei metode se utilizează mai multe percolatoare legate în serie.

Schema unui astfel de aparat este prezentat în figura 3.17.:

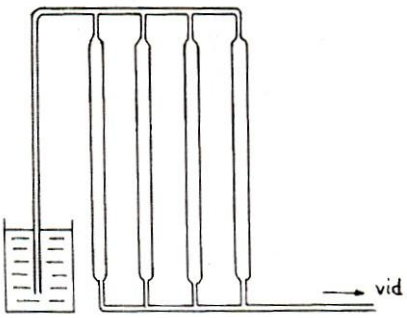
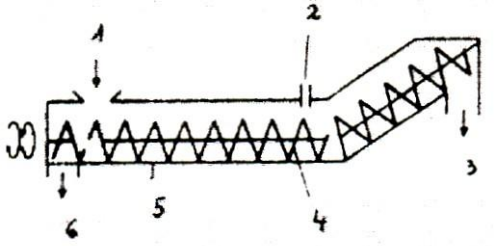


Figura 3.17. Schema unui dispozitiv pentru mulcolare

$C_{5.6}$ Extracţia în contracurent. În cadrul acestei metode de extracţie solventul parcurge un traseu opus faţă de produsul vegetal.

Schema unei astfel de instalaţii este prezentată în figura 3.18.:

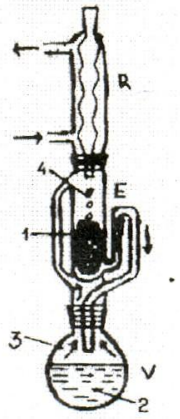


1 – intrare produs vegetal; 2 – intrare lichid extractiv; 3 – ieşire produs vegetal epuizat;
6 – colectare lichid extractiv

Figura 3.18. Schema unei instalaţii de extracţie în contracurent

$C_{5.7.}$ Percolarea continuă. Această metodă utilizează un solvent volatil iar instalaţiile funcţionează pe principiul aparatului Soxhlet. Produsul vegetal este introdus în partea mijlocie a aparatului unde are loc macerarea produsului vegetal timp de 24 ore. Lichidul extractiv curge în evaporator unde se încălzeşte. Vaporii de solvent pătrund în condensator, apoi în colector şi mai departe continuându-se circuitul (operaţia repetându-se de aproximativ 10-15 ori.

Schema unui astfel de aparat este prezentată în figura 3.19.:



E – recipient extractor; R – refrigerent; V – vas cu solvent şi receptor;
1 – cartuş cu produs de extras; 2 – solvent; 3 – vapori de solvent;
4 – solvent condensat

Figura 3.19. Schema percolării continue în circuit închis
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

D. Caractere şi control. Conservare

Conform F.R. X tincturile sunt lichide limpezi, colorate cu mirosul şi gustul caracteristic componentelor produsului vegetal extras şi a solventului utilizat. Prin diluarea cu apă, tincturile devin opalescente sau se tulbură.

F.R. X prevede controlul următorilor parametrii la tincturi:

- fer;
- metale grele;
- alcool;
- reziduu prin evaporare;
- identificare (conform monografiei respective);
- dozare (conform monografiei respective).

F.R. X indică conservarea tincturilor în recipiente de capacitate mică, bine închise, ferite de lumină. Tincturile ambalate în cantităţi mai mari de 250 g se conservă la temperaturi între 8-15^{0}C.

Dacă prin conservare apare un sediment, se utilizează supernatantul cu condiţia ca acesta să corespundă prevederilor monografiei respective.

E. Tincturi oficinale în F.R. X

1. Tinctura Aconti
Tinctură de omag

Preparare	
Aconiti tuber (V)	gta 10
Acidum hydrochloricum 100g/l	q.s.
Alcoholum dilutum	q.s.

Se prepară prin percolare cu alcool dilut conform regulilor din monografia „Tincturae", care conţine 10g/l acid clorhidric 100 g/l astfel încât să se obţină 90 g tinctură. Se dozează alcaloizii şi de aduce la concentraţia potrivită diluând cu alcool dilut dacă e cazul

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antitusiv.

2. Tinctură Anticholerina
Tinctura anticolerina
Sinonim: *Tincturp Davilla*

Preparare	
Tinctura opii	gta 17
Extractum Frangulae fluidum	gta 3,4
Cinnamomi aetheroleum	gta 1
Menthae aetheroleum	gts 5
Acidum hydrochloricum dilutum	gta 1
Alcoholum	q.s.d. 100g

Componentele se amestecă şi se filtrează după 48 ore.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: Antidiareic, antispastic, analgezic.

3. Tinctura Aurantii Pericarpii
Tinctură de coajă de portocale

Preparare	
Aurantii pericarpium (III)	gta 20
Alcoholum dilutum	q.s

Tinctura se prepară prin macerare conform prevederilor de la monografia „Tincturae" astfel încât să se obţină 100 g tinctură.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: aromatizant.

4 Tinctura balsami Tolutani
Tinctură de balsam de Tolu

Preparare

Balsamum tolutanum	gta 20
Alcoholum	q.s

Balsamul de Tolu se lasă în contact cu 80g alcool (R) timp de 10 zile agitând din când în când; se filtrează şi se completează cu alcool (R) astfel încât să se obţină 100 g tinctură.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: expectorant, antispastic şi antiseptic al căilor respiratorii.

5. Tinctura Belladonnae
Tinctură de mătrăgună
Sinonim: *Tinctură de beladonă*

Preparare	
Belladonnae folium (V)	gta 10
Acidum hydrochloricum 100g/l	q.s.
Alcoholum dilutum	q.s

Tinctura se prepară prin percolare cu alcool dilut (R) care conţine 10g/l acid clorhidric (R) astfel încât să se obţină 90g tinctură. Se dozează alcaloizii şi dacă este necesar se diluează cu alcool diluat (R).

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: anticolinergic, folosit ca antispastic pe musculatura netedă.

6. Tinctura Eucalypti
Tinctură de eucalipt

Preparare	
Eucalypti folium (III)	gts 20
Alcoholum dilutum	q.s.

Se prepară prin percolare, astfel încât să se obţină 200 g tinctură.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: Antiseptic al căilor respiratorii şi expectorant.

7. Tinctura Gentianae
Tinctură de ghinţură
Sinonim: *Tinctură de genţiană*

Preparare	
Gentianae radix (III)	gta 20
Alcoholum dilutum	q.s.

Se prepară prin percolare conform prevederilor de la monografia „Tincturae” astfel încât să se obţină 100 g tinctură.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: tonic amar.

8. Tinctura Menthae
Tinctură de izmă bună
Sinonim: *Tinctură de mentă*

Preparare	
Menthae folim (III)	gta 5
Menthae aetherolecum	gta 5
Alcoholum 90^0	q.s.

Se prepară prin percolare conform prevederilor de la monografia „Tincturae” astfel încât să se obţină 100 g tinctură.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: stomahic, antispastic, aromatizant.

9 Tinctura Opii
Tinctură de opiu

Preparare	
Opium pulveratum	gta 11,4
Acidum phosphoricum 500g/l	gta 0,17
Alcoholum dilutum	q.s

Se prepară prin macerare repetată conform prevederilor monografiei „Tincturae” astfel încât să se obţină 100 g tinctură. Umectarea şi prima macerare se efectuează cu o porţiune de 40g

alcool diluat (R) acidulat cu 0,17 g acid fosforic (R) 500g/l. La macerările ulterioare se utilizează numai alcool diluat (R).

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antispastic, analgezic.

10. Tinctura Ratanhiae
Tinctură de ratania

Preparare	
Ratanhiae radix (IV)	gta 20
Alcoholum dilutum	q.s

Tinctura se prepară prin percolare, conform prevederilor de la monografia „Tinctuarae", astfel încât să se obţină 100 g tinctură.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: astringent, antidiareic.

11. Tinctura Valerianae
Tinctură de odolean
Sinonim: *Tinctură de valeriană*

Preparare	
Valerianae rhizoma cum radicibus (IV)	gta 20
Alcoholum dilutum	q.s

Se prepară prin percolare conform prevederilor de la monografia „Tincturae" astfel încât să se obţină 100 g tinctură.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: sedativ.

3.7.4. Extracte vegetale. Extracta F.R. X

A. Generalităţi

A_1. Definiţie

Extractele vegetale sunt preparate farmaceutice lichide, moi sau uscate obţinute prin extracţia produselor vegetale cu diferiţi solvenţi urmată de evaporarea parţială sau totală a solventului şi aducerea masei reziduale sau a pulberii la concentraţia sau la consistenţa prevăzută.

B. Formularea extractelor vegetale

Extractele vegetale sunt forme farmaceutice industriale standardizate şi cu stabilitate mare circa 2 ani. Ca şi tincturile, extractele se utilizează după prelucrare într-o formă farmaceutică, ele intrând în compoziţia unor formule magistrale sau produse tipizate. Ca şi la tincturi, pentru obţinerea extractelor avem nevoie de:

- produsul vegetal;
- şi solvenţi.

În funcţie de consistenţă se pot obţine:

- extracte fluide;
- extracte moi care conţin cel mult 20% materii volatile;
- extracte uscate – care conţin cel mult 5% materii volatile.

C. Prepararea extractelor vegetale

Pentru obţinerea extractelor vegetale, F.R. X prevede următoarele: Produsul vegetal adus la gradul de mărunţire prevăzut în monografia respectivă este supus, dacă este cazul unei prealabile degresări. Solvenţii utilizaţi pentru extracţie sunt:

- apă acidulată;
- apă alcalinizată;
- alcool diluat (uneori alcool acidulat);
- eter etc.

C_1. Prepararea extractelor fluide. Extractele fluide se obţin prin macerare, macerare repetată şi percolare conform regulilor prevăzute la monografia „Tincturae" cu următoarele precizări: La prepararea extractelor fluide prin percolare se folosesc 100g produs vegetal din care se obţine separat o primă fracţiune de 80g lichid extractiv. Se continuă percolarea până la epuizarea produsului vegetal. Percolatele rezultate se concentrează sub presiune redusă la o

temperatură care să nu depăşească 80^0C până la îndepărtarea solventului de extracţie. Reziduul se dizolvă în prima fracţiune şi se completează cu acelaş solvent la 100g sau la concentraţia în principii active prevăzută. Extractele obţinute se lasă la temperatura de 5-10^0C timp de 6 zile şi se filtrează evitând pierderile prin evaporare.

C_2. Prepararea extractelor moi şi uscate. Prepararea acestor tipuri de extracte se efectuează prin supunerea soluţiilor extractive (obţinute prin cele trei metode oficinale în F.R. X monografia „Tincturae"), la diferite tratamente pentru îndepărtarea substanţelor balast şi concentrarea prin distilarea sub presiune scăzută la temperaturi de cel mult 50^0C.

În cazul extractelor moi soluţiile extractive se concentrează până la obţinerea unei mase vâscoase cu un conţinut de cel mult 20% materii volatile. În cazul extractelor uscate, după îndepărtarea solventului de extracţie prin distilare, rezidul se usucă la vid la o temperatură care să nu depăşească 50^0C iar extractul uscat să conţină cel mult 5% materii volatile. Extractele moi şi uscate care conţin principii puternic active şi toxice se dozează şi se aduc prin diluare cu pulberi inerte, solubile şi nehigroscopice la concentraţia în principii active prevăzută.

Pentru concentrarea soluţiilor extractive se pot utiliza diferite aparate.

Un astfel de aparat se compune din:

- recipient de evaporare prevăzut cu o manta de încălzire reglabilă;
- refrigerent;
- sursă de vid;
- manometru;
- spărgător de spumă;
- recipient de colectare.

În industrie se utilizează instalaţii de capacitate mare (aproximativ 100 litri) fabricate din oţel inox sau sticlă termorezistentă la care evaporatorul este rotativ (vezi Figura nr. 3.20).

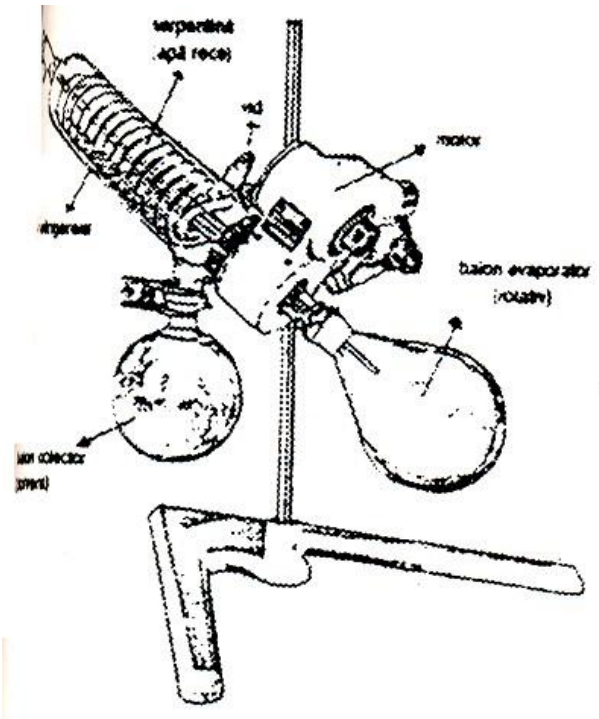


Figura 3.20. Evaporator rotativ de laborator pentru concentrarea soluţiilor extractive (după Lupuleasa D, Popovici I, 1997)

Recipientul rotativ funcţionează sub presiune redusă, are aceleaşi componente prezentate anterior dar în plus este necesar un sistem de reglare a vitezei de rotaţie a recipientului evaporator. Sistemul de încălzire este de obicei electric.

Pentru concentrarea soluţiilor extractive se poate aplica, congelarea urmată de evapoarea în vid la temperatura de sub 30^0C. În acest mod se evită degradarea substanţele termolabile. Se pot pierde însă până la 10% din principiile active care rămân în gheaţă. Evaporarea soluţiilor extractive se face până la o anumită concentraţie, cazul extractelor moi (cel mult 20% material volatil) iar pentru extractele uscate până la cel mult 5% material volatil.

Uscarea poate fi realizată şi în:
- etuva cu vid;
- uscător cu valţuri

care sunt formate din 2 cilindri metalici încălziţi în interior cu vapori de apă sau electric, iar extractul prelucrat trebuie să prezinte o minimă fluiditate încât să formeze pe suprafaţa de contact cu valţurile un strat subţire. Cilindrii se rotesc lent (7-8 turaţii/min) iar uscarea durează în medie 8 secunde astfel încât sunt protejate substanţele termolabile.

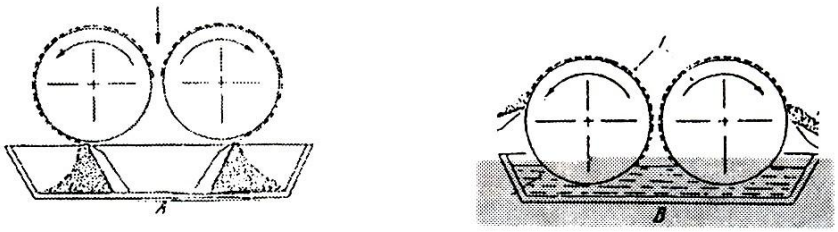


Figura 3.21. Uscător cu valţuri
(după Lupuleasa D., Popovici I, 1997)

Pentru uscare se pot utiliza şi alte aparate ca de exemplu Nebulizatorul prezentat în figura 3.22.:

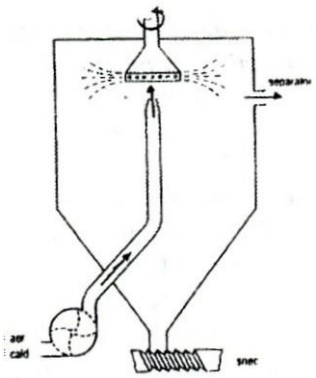


Figura 3.22. Nebulizator cilindro-conic, cu aer cald, care funcţionează prin centrifugare
(după Lupuleasa D, Popovici I, *Tehnologie* farmaceutică, 1997)

Principiul de funcţionare a aparatului este următorul. Lichidul extractiv este adus la suprapresiune (30-200 atm) pe discuri care se rotesc cu viteză foarte mare (5.000-20.000 turaţii/min). Ajuns în aceste discuri prevăzute cu duze foarte fine, lichidul este pulverizat sub formă de particule foarte fine apoi se usucă instantaneu datorită unui curent de aer cald (aproximativ 150^0C) care se ridică vertical în aparatul unde s-a format ceaţa fină. Dezavantajul metodei constă în faptul că se pierde solventul.

D. Caractere şi control. Conservare

D_1. Conform F.R. X extractele se prezintă astfel:

Extractele fluide sunt lichide limpezi, colorate, cu miros şi gust caracteristic componentelor produsului vegetal din care s-au preparat. Extractele fluide sunt miscibile cu solventul utilizat la preparare şi se tulbură la amestecarea cu apa.

Extractele moi sunt preparate vâscoase, semisolide, colorate, cu aspect uniform (întinse pe o placă nu trebuie să prezinte particule solide).

Extractele uscate se prezintă sub formă de pulberi, cu aspect uniform sub formă de lamele sau masă spongioasă care se pulverizează uşor şi sunt higroscopice.

Extractele moi şi uscate sunt aproape complet solubile în solventul utilizat la preparare.

F.R. X prevede controlul următorilor parametrii:

- caracteristici organoleptice;
- fer;
- metale grele;
- alcool;
- pierdere prin uscare.

De asemenea, la monografiile speciale se face identificarea şi dozarea extractelor respective.

Extractele se conservă în recipiente de capacitate mică, bine închise, ferite de lumină, la loc răcoros (8-15^{0}C).

Observaţie. Extractele fluide se mai pot prepara şi prin dizolvarea extractelor uscate şi aducerea la concentraţia de principii active prezentate în monografie.

Extractele fluide prin păstrare pot forma sedimente. În această situaţie se poate utiliza supernatantul cu condiţia să corespundă prevederilor din monografia respectivă.

E. Extracte oficinale în F.R. X

1. Extractum Belladonnae Siccum
Extract uscat de mătrăgună

Preparare	
Belladonnae folium (V)	gta 100
Alcoholum dilutum	q.s.
Aqua destillata	q.s.
Saccharum lactis	q.s.

Prepararea se face prin percolare conform prevederilor monografiei „Extracta”.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antispastic neurotrop (parasimpatolitic).

2. Extractum Frangulae Fluidum
Extract fluid de cruşin

Preparare	
Frangulae cortex (III)	gta 100
Alcoholum 80^0	q.s.

Prepararea se face prin percolare conform prevederilor monografiei „Extracta”.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: laxativ.

3. Extractum Ratanhiae Siccum
Extract uscat de ratania

Preparare	
Ratanhiae radix (IV)	gta 100
Chloroformium 5g/l	q.s.

Prepararea se face prin percolare conform prevederilor monografiei „Extracta”.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: astringent, antidiareic.

4. Extractum Valerianae Spissum
Extact moale de odolean
Sinonim: *Extract moale de valeriană*

Preparare

Valerianae rhizoma cum radicibus (IV)	100g
Alcoholum dilutum	q.s.

Prepararea se face prin percolare conform prevederilor monografiei „Extracta”.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: sedativ.

CAPITOLUL 4
FORME FARMACEUTICE STERILE

4.1. PREPARATE INJECTABILE. INIECTABILIA (F.R. X)

4.1.1. Generalităţi

A Definiţie

Preparatele injectabile sunt soluţii, suspensii, emulsii sterile sau pulberi sterile care se dizolvă sau se suspendă într-un solvent steril înainte de folosire; sunt repartizate în fiole sau flacoane şi sunt administrate prin injectare. În grupa medicamentelor injectabile intră şi comprimatele pentru soluţii injectabile condiţionate steril în flacoane şi se utilizează dizolvate sau sub formă de comprimate implant.

Medicamentele injectabile fac parte din grupa medicamentelor parenterale. Cuvântul parenteral derivă din limba greacă de la cuvintele: „par" = în afară şi „enteron" intestin (adică medicamente care ocolesc tractul digestiv).

B. Istoric

Utilizarea administrării parenterale este o descoperire a ultimelor secole. Observaţiile legate de această posibilă administrare au fost făcute cu mult timp în urmă şi au dus la concluzia că în acest mod pătrund în mediul intern al organismului unele substanţe cu diferite efecte toxice în urma înţepăturilor unor insecte sau a muşcăturilor de şarpe etc.

Paşi importanţi în această direcţie s-au făcut în urma descoperirii circulaţiei sanguine la începutul sec. al XVII-lea de William Harvey (1616) fizician şi fiziolog englez.

Primele administrări prin injectare au fost făcute de Sir Christopher Wren (1632-1723) care a administrat la câine unele lichide ca: bere, vin, lapte etc.

Cam în aceeaşi perioadă Johan Daniel Major (1634-1693) a folosit o seringă de argint gradată pentru a măsura volumul lichidului injectat.

Desigur, cunoştinţele limitate în domeniu bacteriologiei şi fiziologiei au fost factori generatori de numeroase accidente.

În sec. al XIX-lea Louis Pasteur a evidenţiat existenţa microorganismelor şi a studiat tehnica sterilizării a medicamentelor injectabile (1858).

Tot în acest secol contribuţii importante în acest domeniu au fost aduse de Robert Koch care aplică sterilizarea cu aer cald şi cu vapori de apă iar Chamberland inventează filtrul antibacterian care-i poartă numele.

În 1853 Charles Gabriel Pravaz chirurg francez inventează seringa de metal şi sticlă aşa cum o cunoaştem iar ca design a cunoscut îmbunătăţiri ulterior (A. Wood şi alţii).

Alexander Wood scoţian din Edinburgh administrează o soluţie de sulfat de atropină cu acest tip de seringă.

În continuare în literatura de specialitate de la sfârşitul sec. al XIX-lea este tot mai evident subliniat importanţa sterilizării seringilor şi a soluţiilor injectabile.

În 1923 Florence Siebert descoperă pirogenele.

În 1908 Codexul francez oficinează preparatele injectabile (prima farmacopee care introduce aceste preparate).

Preparatele injectabile devin oficinale în F.R. IV (1926) iar în F.R. V apare şi o monografie de generalităţi (Iniectabilia).

În F.R. IX (1976) monografia generală este „Iniectiones", iar în F.R. X (1993) denumirea monografiei generale de preparate injectabile este „Iniectabilia".

C. Avantaje

Preparatele injectabile au următoarele avantaje:

- efect rapid (calea i.v.);
- posibilitatea obţinerii formelor cu activitate prelungită (calea i.m.);
- evitarea efectelor adverse pe tractul digestiv;
- dozaj exact;
- evitarea inactivării unor substanţe de către sucul digestiv (penicilina G);
- administrarea unor substanţe medicamentoase care nu sunt absorbite în intestin (vitamina B_{12});

- posibilitatea administrării medicamentelor pe pacienţi în stare de inconştienţă sau când pe tractul digestiv nu este posibil (vomă, diaree).

D. Dezavantaje

Preparatele injectabile prezintă şi unele dezavantaje:

- mod de administrare traumatizant;
- administrarea necesită personal calificat;
- administrarea presupune costuri suplimentare datorită recipientelor, proceselor tehnologice, sterilizare etc.;
- intoleranţă locală.

E. Clasificare. Medicamentele injectabile se clasifică după mai multe criterii

E_1. După locul administrării:

- intradermic (i.d.) mai ales în scop diagnostic;
- subcutanat (s.c.) se administrează soluţii şi suspensii izotonice, izohidrice care sunt preluate de sistemul limfatic şi apoi ajung în torentul sanguin;
- intramuscular (i.m.) se pot administra soluţii, suspensii apoase şi uleioase; preparate vâscoase apoase;
- intravenos (i.v.) se pot administra numai soluţii şi emulsii U/A. Pe această cale se obţine cel mai rapid efect;
- intracardiac;
- intraocular;
- intrarahidian;
- intraarticular;
- intraarterial.

E_2. După gradul de dispersie:

- soluţii;
- suspensii;
- pulberi;
- comprimate.

E_3. După durata de acţiune:

- cu efect rapid;
- cu acţiune prelungită.

E_4. După modul de condiţionare:

- unidoză;
- multidoză.

E_5. După natura vehiculului:

- soluţii apoase;
- soluţii uleioase;
- cu vehicul vâscos;
- amestec de solvenţi (cosolvenţi).

4.1.2. Formularea preparatelor injectabile

Pentru obţinerea preparatelor injectabile este nevoie (în afară de condiţii speciale de preparare care să asigure sterilitatea), de substanţe active, respectiv auxiliare de calitate deosebită care să se presteze la administrări parenterale.

În mod succint se vor prezenta condiţiile de calitate ale substanţelor active şi a auxiliarilor utilizaţi.

A. Substanţele medicamentoase. Substanţele medicamentoase fiind introduse direct sub diferite forme în circulaţia generală trebuie să fie foarte pure fizico-chimic şi microbiologic. Pentru unele substanţe se utilizează sorturi speciale cum este cazul glucozei, cu menţiunea „pro injectione”. Unele impurităţi chimice nesemnificative pentru administrarea perorală pot crea probleme mai ales în timpul sterilizării prin apariţia de precipitate sau coloranţi. De asemenea trebuie folosite pulberi exact dozate mai ales la cele care conţin apă de cristalizare (sulfat de magneziu).

B. Solvenţii. Pentru prepararea medicamentelor injectabile se folosesc următorii solvenţi:

B_1. *Apa distilată pentru preparatele injectabile* (Aqua destillata ad iniectabilia F.R. X)

Apa distilată utilizată pentru preparatele injectabile trebuie să corespundă exigenţelor prevăzute de această monografie în F.R. X şi anume: să fie sterilă, lipsită de impurităţile menţionate şi să nu conţină pirogene. Pentru obţinerea apei distilate utilizate la preparatele

injectabile este foarte important ca distilarea să se facă cu aparatură de distilat corespunzătoare, în boxe sterile iar colectarea ei să se facă în vase foarte curate încât să se prevină orice contaminare. Chiar respectând aceste condiţii apa distilată poate fi utilizată un timp limitat. În timpul distilării formele vegetative a microorganismelor sunt distruse nu însă şi sporii care în timp trec în formă vegetativă, se înmulţesc şi produc substanţe pirogene. Ţinând cont de aceste probleme Farmacopeea precizează că pentru soluţii parenterale să se utilizeze „apă proaspăt preparată" (adică apa utilizată în aproximativ 4 ore de la colectare).

Substanţele pirogene sunt produşi de secreţie a microorganismelor sau componente ale peretelui celular al bacteriilor gram negative (endotoxine).

Denumirea de pirogene vine din limba greacă de la cuvintele „piros" = foc şi „genao" = a genera.

B_2. *Ulei de floarea soarelui neutralizat* (Helianthi oleum neutralisatum F.R. X)

Este uleiul cu un indice de aciditate cel mult 0,2. Farmacopeea precizează că pentru prepararea soluţiilor injectabile şi a picăturilor pentru ochi se utilizează această variantă de ulei sterilizat cu aer cald timp de 3 ore la 140^0C Conservarea acestui solvent se face în recipiente de capacitate mică, închise etanş şi ferite de lumină.

B_3. *Solvenţi miscibili în apă*:

- **Alcoolul** – poate fi utilizat pentru anumite soluţii injectabile ca şi cosolvent în concentraţii de aproximativ 10%. Peste concentraţia de 10% injecţiile sunt dureroase dar se pot administra în anumite situaţii şi până la concentraţie de 30%;
- **Glicerina** este utilizată în concentraţie de până la 10% şi cu scopul stabilizării unor substanţe medicamentoase, pentru a întârzia hidroliza acestora.
- **Propilenglicolul –** utilizat până la concentraţia de 60% pentru dizolvarea substanţelor medicamentoase greu solubile în apă sau care se descompun în apă. Injecţia de fenobarbital este preparată cu amestec de propilenglicol + apă;
- **Polietilenglicol** (PEG, Macrogola F.R. X) – ca solvenţi se utilizează PEG-uri cu greutate moleculară medie de 200-400 sub formă de cosolvenţi în concentraţie de 10-20%;
- **Lactatul de etil** – se utilizează pentru dizolvarea unor hormoni steroizi;
- **N-beta hidroxietil lactamida** – se utilizează ca solubilizant pentru tetraciclină;
- **Dioxolanii** – sunt produşi de condensare ai glicerinei cu aldehide sau cetone;
- **Dimetilacetamida** – utilizat ca şi cosolvent pentru dizolvarea unor substanţe medicamentoase.

B_4. *Solvenţi nemiscibili cu apa*

- **Uleiul de floarea soarelui** a fost prezentat anterior;
- **Ulei de Ricin** (ricini oleum F.R. X) este utilizat pentru dizolvarea hormonilor steroizi;
- **Uleiul de măsline** (Olivarum oleum);
- **Oleatul de etil**;
- **Miristat de izopropil** – este utilizat pentru dizolvarea hormonilor estrogeni;
- **Carbonatul de etil** – este utilizat pentru dizolvarea eritromicinei.

C. Alţi auxiliari

Conform F.R. X pentru prepararea medicamentelor injectabile se mai pot utiliza următoarele substanţe auxiliare:

- **Solubilizanţi** (Tween-uri, propilenglicol, alcool, glicerină etc.);
- **Agenţi de suspensie** (gelatină, metilceluloză, carboximetilceluloză etc.);
- **Agenţi de emulsionare** (Tween-uri, polietileniglicoli etc.);
- **Antioxidanţi** (acid ascorbic, vitamia E etc.);
- **Conservanţi antimicrobieni**.

F.R. X prevede ca la prepararea soluţiilor injectabile care nu se pot steriliza să fie utilizată metoda de preparare aseptică şi de asemenea pot conţine un conservant antimicrobian potrivit.

Nu se admite adăugarea de conservanţi antimicrobieni în cazul preparatelor injectabile condiţionate în volume mai mari de 10 ml indiferent de calea de administrare. De asemenea, F.R. X nu admite utilizarea conservanţilor la soluţiile apoase injectabile care sunt administrate: intracardiac, intraocular, intrarahidian, intracisternal şi peridural.

Conservanţii utilizaţi pentru această formă sunt: nipagin, nipasol, fenol, alcool benzilic etc.

4.1.3. Prepararea medicamentelor injectabile

Pentru prepararea medicamentelor injectabile sunt necesare următoarele etape:

- amenajarea spaţiului de lucru;
- sterilizarea spaţiului de lucru;
- pregătirea recipientelor;
- prepararea propriu-zisă a soluţiilor, suspensiilor şi emulsiilor injectabile;
- înfiolarea medicamentelor injectabile;
- închiderea recipientelor;
- sterilizarea;
- signarea fiolelor şi ambalarea lor în cutii de carton.

A. Amenajarea spaţiului de lucru

Conform prevederilor F.R. X la prepararea soluţiilor injectabile se iau toate măsurile pentru a asigura stabilitatea fizico-chimică, microbiologică şi biologică a acestor preparate. Pentru a rezolva aceste cerinţe atât spaţiile utilizate cât şi recipientele utilizate pentru ambalare trebuie să fie pregătite corespunzător. Atât în farmacie cât şi în industrie, pentru obţinerea formelor farmaceutice sterile este nevoie de condiţii speciale care că corespundă normelor tehnico-sanitare stabilite de G.M.P.

În farmacii în absenţa unor încăperi speciale pentru prepararea formelor farmaceutice sterile trebuie să existe dulapuri sau boxe sterile pentru obţinerea acestui gen de preparate. În boxele sterile (sau dulap steril) se utilizează ustensile sterilizate, pereţii interiori sunt spălaţi cu un dezinfectant potrivit, atmosfera este sterilizată, utilizând radiaţii ultraviolete emise de o lampă (15-20 wati) iar farmacistul (operatorul) trebuie să lucreze cu mănuşi sterile şi echipament steril. Boxa are pereţi de sticlă sau un alt material transparent care să permită vizualizarea tuturor operaţiilor efectuate. În industrie unde se prepară cantităţii mari de forme farmaceutice sterile este nevoie de spaţii compartimentate şi mobilate în mod corespunzător. Pereţii încăperilor vor fi acoperiţi cu faianţă până la înălţimea de 2 m. Tavanul încăperilor sau alte suprafeţe vor fi vopsite în ulei sau alţi derivaţi similari. Toate instalaţiile de apă sau electrice vor fi introduse în tuburi sub tencuială iar pardoseala va fi confecţionată din beton foarte fin având o înclinaţie corespunzătoare pentru a asigura scurgerea apei. Dotarea cu mobilier se face strict după necesitate iar picioarele mobilierului trebuie să aibă cel puţin 20 cm înălţime pentru a asigura posibilitatea unei igienizări corespunzătoare. Mesele de lucru sunt confecţionate din metal inoxidabil, iar dulapurile trebuie să aibă geamuri glisante. Toate compartimentele şi mobilierul se menţin în condiţii de curăţenie deosebită pentru a evita contaminarea cu microorganisme şi vor fi prevăzute cu instalaţii de ventilaţie şi aerisire corespunzătoare (se pot utiliza dispozitive de filtrare a aerului). Principalele compartimente în care se obţin formele farmaceutice sterile sunt:

A_1. *Compartimentul de recepţie şi depozitare a materiilor prime, recipientelor şi ambalajelor*.

A_2. Compartimentul de intrare şi echipare a personalului. Personalul va fi echipat diferit în funcţie de compartimentele în care îşi desfăşoară activitatea şi anume:

- personalul care lucrează în spaţii nesterile trebuie aibă următorul echipament de protecţie: halat, bonetă, mănuşi de cauciuc, cizme de cauciuc;
- personalul care lucrează în spaţii sterile trebuie să fie instruit special în funcţie de activitatea desfăşurată, iar echipamentul de protecţie este următorul: halat, bonetă, mănuşi de cauciuc, cizme de cauciuc, ochelari de protecţie, mască şi huse sterile pe încălţăminte.

Înainte de echipare personalul care lucrează în aceste spaţii, intră în vestiar după care intră în camera cu duşuri, de unde intră într-un alt vestiar, unde vor îmbrăca echipamentul steril.

A_3. Compartimentul de curăţire şi spălare a recipientelor şi a vaselor utilizate. În această încăpere se găsesc spălătoare de capacitate mare confecţionate din oţel inoxidabil.

A_4. Compartimentul de uscare a recipientelor, vaselor şi ustensilelor. Această încăpere este prevăzută cu aparatură corespunzătoare acestui scop şi anume: etuve în care recipientele respective vasele utilizate sunt uscate şi sterilizate.

A_5. Compartimentul de preparare şi păstrare a apei distilate. Acest compartiment este dotat cu mai multe distilatoare şi cu recipiente pentru colectarea, respectiv conservarea apei în condiţii de sterilitate.

A_6. Compartimentul de preparare a formelor sterile. În această încăpere are loc prepararea propriu-zisă a formelor farmaceutice. Încăperea este dotată cu aparatură pentru cântărire (balanţe), mese pentru prepararea formelor farmaceutice, vase din sticlă utilizate pentru obţinerea formelor farmaceutice lichide. Şi în această încăpere mesele sunt confecţionate tot din oţel inoxidabil. Dacă este posibil compartimentul de cântărire va fi plasat într-o încăpere separată. După cântărirea substanţelor si dizolvarea lor în solvenţii indicaţi are loc filtrarea soluţiilor sterile,

apoi condiţionarea acestor forme în recipiente corespunzătoare. Curăţenia încăperii, ustensilelor, mobilierului din această încăpere este o cerinţă de prim ordin.

A_7. Compartimentul de sterilizare. După prepararea şi ambalarea formelor farmaceutice sterile sunt aduse în compartimentul de sterilizat. Acest compartiment este prevăzut cu aparatură corespunzătoare (autoclave).

A_8. Compartimentul pentru control organoleptic. În acest compartiment se realizează un control organoleptic de rutină.

A_9. Compartimentul de finisare. În acest compartiment are loc etichetarea sau signarea fiolelor (dacă aceasta nu s-a realizat anterior).

A_{10}. Compartimentul de carantină. În acest compartiment dotat cu rafturi sau dulapuri corespunzătoare formele farmaceutice obţinute se depozitează până la obţinerea buletinului de analiză care atestă că preparatul respectiv corespunde calitativ şi cantitativ.

Amplasarea compartimentelor trebuie astfel făcută încât să se poată asigura o desfăşurare cât mai bună a activităţii.

B. Sterilizarea spaţiului de lucru

Pentru sterilizarea suprafeţelor interne a încăperilor de lucru şi a mobilierului se folosesc diferite soluţii conţinând dezinfectante: soluţii hipoclorit de sodiu 2-3%, formol, cloramină, fenosept (0,4-0,5%), bromocet (5-10%). Pentru sterilizarea aerului se utilizează:

- lămpi cu raze ultraviolete cu lungimea de undă de aproximativ 2.500 Å care funcţionează înainte şi după prepararea formelor parenterale;
- aerosoli cu propilenglicol dispersaţi în aer, oxid de etilen cu bioxid de carbon etc.;
- dispozitive moderne de filtrare şi sterilizare a aerului.

C. Pregătirea recipientelor

C_1. Condiţii care trebuie îndeplinite de recipientele utilizate pentru condiţionarea formelor sterile:

Recipientele utilizate pentru ambalarea soluţiilor trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- să fie transparente, pentru a permite controlul organoleptic,
- să fie inerte chimic;
- să nu cedeze impurităţi preparatelor conţinute;
- să asigure sterilitatea şi stabilitatea preparatelor.

C_2. Tipuri de recipiente. Pentru condiţionarea formelor sterile se utilizează următoarele tipuri de recipiente:

a. Recipiente din sticlă

a_1. Fiole – sunt recipiente de diferite forme în general cilindrică de diferite capacităţi 0,5 ml; 1 ml; 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml (cifrele exprimând volumul de lichid condiţionat) capacitatea fiolei fiind mai mare deoarece în fiolă rămâne un spaţiu liber cu aer sau gaz inert deoarece în timpul sterilizării are loc o dilatare a lichidului condiţionat în fiole.

Pentru ambalarea preparatelor injectabile se utilizează trei tipuri de fiole. În figura 4.1. sunt prezentate:

- fiole tip A. Din acest tip se utilizează două variante: varianta închisă şi varianta deschisă.

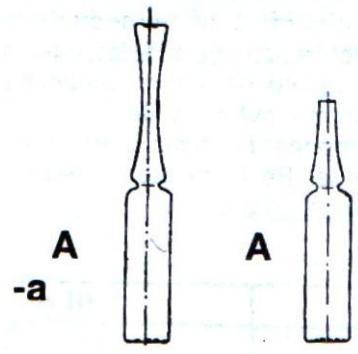


Figura 4.1. Fiolă tip A
(după Popocivi Adriana – *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

- fiole tip B – sunt asemănătoare fiolelor tip A deosebirea fiind că partea inferioară este rotundă aşa cum este prezentată în figura 4.2.:

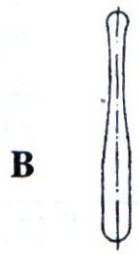


Figura 4.2. Fiolă tip B
(după Popovici Adriana – *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

- fiole tip C – sunt fiole alungite la ambele capete şi sunt utilizate pentru soluţii buvabile. Acest tip de fiole este prezentat în figura 4.3.:

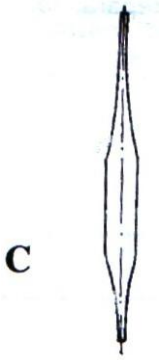


Figura 4.3. Fiolă tip C
(după Popocivi Adriana – *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

a_2. Flacoane multidoză sunt recipiente din sticlă de capacitate mică prevăzute cu dop de cauciuc fixat ermetic cu ajutorul unei capsule metalice din aluminiu (capac protector). Aceste flacoane au diferite capacităţi de 1 ml, 5 ml, 20 ml şi mai rar 50 ml şi sunt utilizate pentru condiţionarea preparatelor injectabile sub formă de pulberi, pulberi liofilizate, comprimate sau suspensii injectabile care se prepară „ex-tempore”.

Forma acestor recipiente este prezentată în figura 4.4.:

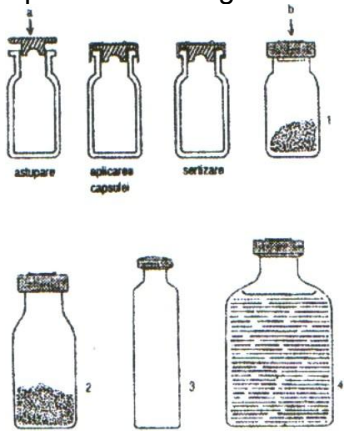


Figura 4.4. Flacoane multidoză pentru medicamente injectabile
(după Lupuleasa Dumitru, Popovici Iuliana, *Tehnologie farmaceutică*, 1997)

a_3. Seringi. Sunt recipiente de sticlă cilindrice, gradate pentru a asigura dozarea soluţiei administrate şi sunt prevăzute cu un piston. Forma acestor seringi este prezenta în figura 4.5.:

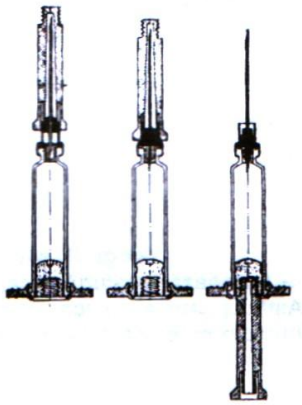


Figura 4.5. Seringi autoinjectabile
(după Popocivi Adriana – *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

În afară de seringile de sticlă se utilizează şi seringi din plastomer. Seringile se livrează având acul montat pe seringă sau ambalat separat. În ambele situaţii atât seringa cât şi acul sunt ambalate steril.

C_3. Pregătirea fiolelor, recipientelor pentru condiţionarea soluţiilor sau pulberilor sterile

Pentru condiţionarea formelor sterile recipientele se pregătesc în următorul mod:

- tăierea fiolelor;
- spălarea recipientelor;
- uscarea recipientelor operaţie care se realizează în etuve cu aer uscat la temperaturi cuprinse între 140-160^{0}C.

D. Obţinerea preparatelor injectabile

F.R. X prevede prelucrarea substanţelor active medicamentoase administrate injectabile sub formă de soluţii, emulsii sau suspensii. Substanţele active se cântăresc după care se dizolvă sau se dispersează într-o porţiune din solvent sau amestecul de solvenţi prevăzuţi, completându-se cu restul de solvent la volumul specificat (m/v). Ca recipient pentru prepararea soluţiilor se utilizează baloane cotate sau diferite alte recipiente în funcţie de cantitatea prevăzută.

D_1. Prepararea soluţiilor injectabile

La prepararea soluţiilor injectabile se vor realiza în afară de dizolvarea substanţei active în solvent şi următoarele operaţii: izotonizarea soluţiilor injectabile, aducerea la un pH convenabil, filtrarea soluţiilor şi verificarea modului în care s-a realizat filtrarea.

a. Izotonizarea soluţiilor injectabile. Izotonizarea este obligatorie pentru soluţiile injectabile apoase care conţin dizolvate substanţe cu acţiune osmotică (electroliţi, glucoză etc.). Osmoza este fenomenul de difuzie a solventului prin membrane semipermeabile care despart două soluţii de concentraţii diferite. Apa ca solvent traversează membrana celulară tinzând să uniformizeze concentraţiile celor două soluţii de la cele două feţe ale membranelor. Ionii în general nu difuzează sau difuzează foarte greu. Prin adăugarea unei soluţii hipotone în mediul intern solventul trece prin membrana semipermeabilă mărind volumul celulelor (fenomen numit turgescenţă) care după un anumit timp poate sparge (liza) celula (când procesul se petrece în spaţiul vascular fenomenul se numeşte hemoliză). Când se adaugă o soluţie hipertonă se produce efectul invers apa trece din spaţiul intracelular în spaţiul extracelular, celula micşorându-şi volumul, citoplasma se aglomerează desprinzându-se de membrana celulară fenomenul fiind numit plasmoliză. Pentru înlăturarea acestor inconveniente este necesară izotonizarea soluţiilor administrate parenteral. F:R: X prevede izotonizarea soluţiilor injectabile care se administrează în volum mai mare de 5 ml. Pentru calcularea necesarului de substanţă izotonizantă se pot utiliza mai multe metode:

a_1. Metoda de izotonizare oficinală în F.R. X. Această metodă utilizează următoarea formulă:

$$m = \frac{0{,}2308 - (Ci + C_1 i_1 + C_2 i_2 + \ldots + C_n i_n) M_r}{i'}$$

în care

m = masa de substanţă folosită pentru izotonizarea a 1.000 ml soluţie (g)

C, C_1, C_2... C_n - concentraţii moleculare a substanţelor active din soluţia injectabilă valori care se obţin în următorul mod

$$C = \frac{c}{Mr}$$

c = concentraţia substanţei active în g/l
M_r - masa moleculară relativă a substanţelor active

i, i_1, i_2...i_n – coeficienţi de disociere a substanţelor active.
M_r – masa moleculară a substanţei izotonizante.
i' = coeficient de disociere a substanţei izotonizante.

Coeficientul de disociere a substanţei izotonizante se calculează astfel:

$$i = \frac{n+1}{2}$$

în care:
n = număr de ioni în care disociază substanţa respectivă:
- i = 1 pentru substanţe care nu disociază în soluţie;
- i = 1,5 pentru substanţe ca disociază în doi ioni;
- i = 2 pentru substanţe care disociază în trei ioni;
- i = 2,5 pentru substanţe care disociază în patru ioni

Soluţiile coloidale nu se izotonizează.

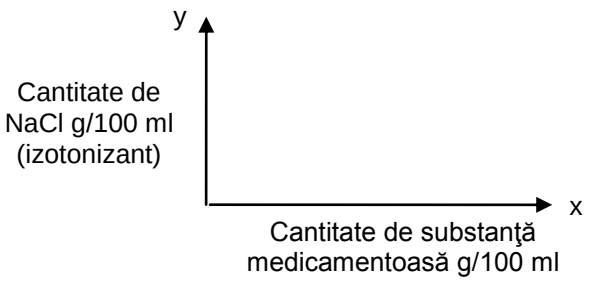
a_2. Izotonizarea soluţiilor injectabile bazată pe punctele crioscopice a soluţiilor respective

Scăderea punctului crioscopic a unor soluţii este direct proporţională cu presiunea osmotică (concentraţia soluţiei). Punctul de congelare a serului este în jur de $-0,52^0$. Din valorile punctului crioscopic a diferitelor soluţii se poate calcula cantitatea de izotonizant necesar (valorile sunt trecute în anumite tabele).

a_3. Calcularea cu ajutorul „Valorii echivalente de clorură de sodiu"

S-a determinat echivalentul între soluţiile de 1% a unor substanţe medicamentoase şi o anumită cantitate de clorură de sodiu. Această valoare se înmulţeşte cu concentraţia soluţiei şi cifra obţinută se scade din 0,9.

a_4. Metode grafice



Pe abscisă se trece concentraţia în procente a soluţiei conţinând substanţa medicamentoasă de izotonizat iar pe ordonată cantiatea necesară de izotonizant.

b. Aducerea la pH convenabil

F.R. X precizează că în toate cazurile pH-ul preparatelor injectabile trebuie să asigure stabilitatea acestora. Sunt numite soluţii izohidrice soluţiile cu pH-ul identic sau asemănător serului sanguin (pH = 7,36 – 7,42). Dacă pH-ul scade sub 7,36 apare acidoza care se manifestă iniţial prin comă şi apoi moarte. Dacă pH-ul creşte peste 7,42 apare alcaloza manifestată prin spasme tetaniforme).

Limitele de pH compatibile cu viaţa sunt între 6,9-7,85. La prepararea soluţiilor injectabile aducerea la un pH convenabil se realizează cu soluţii tampon. Alegerea tamponului se face în funcţie de stabilitatea fizico-chimică a substanţei active şi de toleranţă.

c. După dizolvarea substanţei active şi a auxiliarului urmează: **filtrarea** care se realizează utilizând diferite materiale filtrante (hârtie de filtru, vată, filtre poroase, membrane filtrante) astfel încât să rezulte soluţii limpezi lipsite de particule în suspensie apoi se înfiolează sau se ambalează în recipiente.

d. Verificarea soluţiilor injectabile filtrate se realizează examinând soluţia injectabilă după câteva răsturnări a recipientelor în faţa unui ecran 50/50 cm jumătate alb, jumătate negru într-un unghi perpendicular pe raza de lumină a unui tub de neon sau a unui bec electric mat de 100 W.

D_2. *Prepararea suspensiilor injectabile*

Suspensiile injectabile apoase sau uleioase se prepară din substanţe active aduse la gradul de fineţe prevăzut în monografia respectivă cu sau fără agenţi de suspensie.

Un factor de importanţă majoră la prepararea suspensiilor injectabile este mărimea particulelor. F.R. X prevede ca mărimea particulelor în suspensiile injectabile trebuie să corespundă „probei de pasaj", proba realizată prin trecerea suspensiei prin acul de seringă nr. 16. Particulele trebuie să aibă diametrul de cel mult 50 μm.

Cei mai utilizaţi agenţi de suspensie sunt soluţiile coloidale de carboximetilceluloza sodică, metilceluloza pentru soluţii apoase iar pentru soluţiile uleioase stearatul de aluminiu.

Ca vehicul cel mai frecvent utilizat este serul fiziologic (soluţie de clorură de sodiu 9‰).

Suspensiile se prepară numai aseptic.

D_3. *Prepararea emulsiilor injectabile*

Emulsiile injectabile administrate i.v. (emulsii U/A) sunt forme sterile sub formă de dispersii eterogene (o fază lipofilă şi una hidrofilă şi un emulgator).

Ca fază lipofilă se utilizează uleiurile prezentate ca solvenţi pentru preparate parenterale.

Faza hidrofilă = faza apoasă.

Emulgatorii utilizaţi pot fi: Tween, gelatină etc.).

La prepararea emulsiilor injectabile un parametru de o importanţă deosebită este mărimea particulelor fazei interne (faza lipofilă) care nu poate depăşi 5 μm diametru (risc embolie).

Emulsiile se sterilizează prin autoclavare la 110-120^{0}C timp de 15-30 minute şi sunt condiţionate în recipiente siliconate care realizează o suprafaţă hidrofobă.

D_4. *Prepararea pulberilor de uz parenteral*

Substanţele active împreună cu auxiliarii aduse la gradul de fineţe cerut se divizează în recipiente. Recipientul trebuie să fie corespunzător ca volum astfel încât să se poată dizolva substanţa respectivă în volumul de solvent prevăzut.

În acest mod se condiţionează: antibioticele, hormonii şi în general substanţele care se descompun în prezenţa apei.

E. Înfiolarea preparatelor injectabile

Preparatele injectabile sunt distribuite imediat în fiole, umplerea lor făcându-se cu seringi automate care au posibilitatea de a doza cantitatea de produs. În industrie se utilizează maşini automate de capacitate mare.

F. Închiderea recipientelor

După umplere, recipientele sunt închise într-un spaţiu aseptic. Închiderea se poate rezolva prin:

- încălzire la incandescenţă a fiolei în jurul capilarului, şi apoi prin uşoară rotire se închide vârful fiolei;
- prin aplicarea la vârful fiolei a unei picături de sticlă topită care închide orificiul.

G. Sterilizarea

Sterilizarea preparatelor injectabile prin autoclavare este eficientă în privinţa formelor vegetative nu însă şi pentru pirogene. Pentru depirogenare este necesară încălzirea la 180-200^{0}C timp de 60 de minute. Depirogenarea (îndepărtarea pirogenelor) se poate realiza astfel:

- prin utilizarea filtrelor Seitz cu diametrul porilor inferior moleculelor substanţelor pirogene. Inconvenientul este saturarea reţelei filtrante rapid şi evident, eşecul operaţiei;
- prin absorbţie cu cărbune activ. Dezavantajul, pe de o parte este absorbţia şi a altor substanţe, iar pe de altă parte cărbunele poate cataliza şi unele reacţii chimice;
- prin tratare cu oxidanţi (permanganat de potasiu, peroxid de hidrogen, hipocloriţi, dar aceste substanţe pot oxida şi unele substanţe active;
- prin utilizarea unor fermenţi care pot descompune substanţele pirogene.

H. Signatura fiolelor

Signatura este preferabil să se facă înainte de spălare, uscare şi sterilizarea fiolelor pentru a se evita eventualele erori în ceea ce priveşte conţinutul fiolei.

Signatura se poate face şi după condiţionare prin aplicarea etichetelor de hârtie. Pe eticheta fiolei sau flaconului tipizat sunt înscrise următoarele:

- denumirea produsului injectabil;
- cantitatea şi concentraţia;
- modul de administrare;
- producătorul;
- seria şi termenul de valabilitate.

În funcţie de modul de administrare se utilizează cerneală litografică de diferite culori:

- pentru injectabile i.m.; subcutanate – culoare albastră;
- pentru injectabile i.v.; culoare verde;
- pentru injectabile uz veterinar – culoarea neagră.

Fiolele se ambalează în cutii compartimentate corespunzător, şi prevăzute cu etichete.

4.1.4. Caractere şi control. Conservare

F.R. X prevede verificarea următorilor parametrii pentru preparatele injectabile:

A. *Aspect*

A_1. Soluţii injectabile trebuie să fie limpezi, practic lipsite de particule în suspensie. Controlul se face pe 25 fiole sau pe 10 flacoane care conţin pulberi pentru preparatele injectabile dizolvate.

Controlul se face în faţa unui ecran pe jumătate alb pe jumătate negru, după câteva răsturnări într-un unghi perpendicular pe raza de lumină a unui tub de neon sau a unui bec electric mat de 100 W.

A_2. Suspensiile injectabile după o agitare de 1-2 minute trebuie să fie omogene şi fără reziduuri fixate pe fundul şi pe gâtul fiolei sau al flaconului. Pot prezenta un uşor sediment redispersabil prin agitare şi trebuie să corespundă probei de pasaj.

Pentru verificarea suspensiilor injectabile uleioase se admite o uşoară încălzire la 37^0C.

A_3. Emulsiile injectabile trebuie să aibă aspect omogen după agitare şi să nu prezinte nici un semn de separare a fazelor.

A_4. Pulberile pentru suspensii sau soluţii injectabile trebuie să se disperseze uniform.

B. *Culoarea* – este dependentă de substanţa activă sau de sau solvent. O eventuală colorare nu trebuie să fie mai intensă decât coloraţia etalonului de culoare prevăzut în monografia respectivă.

C. *pH-ul* – apropiat pe cât posibil de neutralitate şi se verifică potenţiometric.

D. *Controlul sterilităţii* – se face conform F.R. X.

E. Controlul impurităţilor pirogene se face conform F.R. X şi este obligatoriu pentru medicamentele injectabile administrate în cantităţi mai mari de 10-15 ml.

F. *Uniformitatea volumului* se verifică conform indicaţiilor F.R. X pe 10 fiole utilizând o seringă potrivită pentru a determina volumul în ml. Volumul de lichid injectabil care trebuie să existe în fiole este cel prezentat în tabelul 4.1.:

Tabelul 4.1.

Volumul de lichid injectabil declarat (în mililitri)	Volumul de lichid care trebuie introdus în fiole (în mililitri) şi abaterea admisă	
	Pentru lichide injectabile apoase	Pentru lichide vâscoase
1,0	1,1 ±5 %	1,2 ± 5%
2,0	2,2 ± 5%	2,3 ± 5%
3,0	3,2 ± 5%	3,3 ± 5%
4,0	4,25 ± 5%	4,4 ± 5%
5,0	5,3 ± 5%	5,5 ± 5%

10,0	10,5 ± 3%	10,8 ± 3%
20,0	20,6 ± 3%	21,0 ± 3%

G. *Uniformitatea masei* se efectuată pe 10 flacoane de pulbere, iar masa individuală a conţinutului pe flacon poate să prezinte faţă de masa medie calculată abaterile prevăzute în tabelul 4.2.:

Tabel 4.2.

Masa medie a conţinutului pe flacon	Abatere admisă	
	A	B
Până la 120 mg	± 10%	± 20%
120 mg până la 300 mg	± 7,5%	± 15%
300 mg şi mai mult de 300 mg	± 5%	± 10%

H. *Dozarea* se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Pentru soluţii, suspensii şi emulsii injectabile conţinutul în substanţă activă calculat procentual se admite o abatere de ±5% faţă de valoarea declarată dacă monografia nu prevede altfel. Pentru pulberi injectabile dozarea se face conform prevederilor din monografia respectivă. Pentru conţinutul în substanţă activă pe flacon se admit faţă de valoarea declarată abaterile procentuale prevăzute în paragraful uniformitatea masei (F.R. X).

La monografiile speciale sunt prevăzute şi identificările respective.

Preparatele injectabile se condiţionează în recipiente închise etanş.

Observaţie: (F.R. X): La prepararea soluţiilor injectabile toate operaţiile se efectuează în flux continuu.

4.1.5. Soluţii injectabile oficinale în F.R. X

1. Iniectabile Acidi Ascorbici
Soluţie injectabilă de acid ascorbic

Soluţia injectabilă de acid ascorbic (100 mg/ml) este o soluţie sterilă şi apirogenă de ascorbat de sodiu în apă pentru preparate injectabile din care a fost îndepărtat oxigenul. Ascorbatul de sodiu se obţine din hidrogenocarbonat de sodiu şi acid ascorbic.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: aport de vitamina C.

2. Iniectabile amitriptylini hydrochloridi
Soluţie injectabilă de clorhidrat de amitriptilină

Soluţia injectabilă de clorhidrat de amitriptilină (25 mg/ml) este o soluţie sterilă de clorhidrat de amitriptilină dizolvată în apă pentru preparate injectabile.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antidepresiv.

3. Iniectabile Clacii Chloridi
Soluţie injectabilă de clorură de calciu

Soluţia injectabilă de clorură de calciu (100 mg sau 200 mg/ml) este o soluţie sterilă de clorură de calciu în apă pentru preparate injectabile.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: aport de calciu.

4. Iniectabile Coffeini Et Natrii Benzoatis
Soluţie injectabilă de cafeină şi benzoat de sodiu

Soluţia injectabilă de cafeină şi benzoat de sodiu (250 mg/ml) este o soluţie sterilă de cafeină şi benzoat de sodiu, dizolvate prin încălzire la aproximativ 70^0C, în apă pentru preparate injectabile.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: stimulant cortical (psihomotor).

5. Iniectabile Deslanosidi
Soluţie injectabilă de deslanozidă

Soluţia injectabilă de deslanozidă (0,2 mg/ml) este o soluţie sterilă de deslanozidă dizolvată, prin intermediul unui amestec de alcool şi propilenglicol, în apă pentru preparate injectabile.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: cardiotonic.

6. Iniectabile Digoxini
Soluţie injectabilă de digoxină

Soluţia injectabilă de digoxină (0,25 mg/ml) este o soluţie sterilă de digoxină dizolvată, prin intermediul unui amestec de alcool şi propilenglicol, în apă pentru preparate injectabile.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: cardiotonic.

7. Iniectabile Dinatrii Hydrogenophsphatis [^{32}P]
Soluţie injectabilă de hidrogenofosfat [^{32}P] disodic

Soluţia injectabilă de hidrogenofosfat [^{32}P] disodic (74-740 MBq/ml sau 2-20 mCi/ml) este o soluţie izotonică, care conţine radionuclidul fosfor-32.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: diagnosticul şi tratamentul unor afecţiuni hematologice şi a unor tumori maligne.

8. Iniectabile Dopamini Hydrochloridi
Soluţie injectabilă de clorhidrat de dopamină

Soluţia injectabilă de clorhidrat de dopamină (5 mg/ml) este o soluţie sterilă şi apirogenă de clorhidrat de dopamină dizolvată într-un amestec format din apă pentru preparate injectabile, alcool şi propilenglicol, din care a fost îndepărtat oxigenul.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: adrenomimetic.

9. Iniectabile Doxepini Hydrochloridi
Soluţie injectabilă de clorhidrat de doxepină

Soluţia injectabilă de clorhidrat de doxepină (12,5 mg sau 25 mg/ml) este o soluţie sterilă de clorhidrat de doxepină în apă pentru preparate injectabile. Soluţia mai conţine clorură de sodiu, propilenglicol şi are pH-ul ajustat la 6,0 cu acid clorhidric 0,1 mol/l.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antidepresiv.

10. Iniectabile Etamsylatii
Soluţie injectabilă de etamsilat

Soluţia injectabilă de etamsilat (125 mg/ml) este o soluţie sterilă de etamsilat dizolvat în apă pentru preparate injectabile din care a fost îndepărtat oxigenul.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hemostatic.

11. Iniectabile Furosemidi
Soluţie injectabilă de furosemidă

Soluţia injectabilă de furosemid (10 mg/ml) este o soluţie sterilă de furosemid în apă pentru preparate injectabile

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: diuretic.

12. Iniectabile Glucosi
Soluţie injectabilă de glucoză

Soluţia injectabilă de glucoză (200 mg, 330 mg sau 400 mg/ml) este o soluţie sterilă şi apirogenă de glucoză în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 4,0 cu acid clorhidric 0,1 mol/l.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: aport de glucoză (energetic).

13. Iniectabile Glyceryli Trinitratis
Soluţie injectabilă de trinitrat de gliceril

Soluţia injectabilă de trinitrat de gliceril (5 mg/ml) este o soluţie sterilă şi apirogenă de trinitrat de gliceril. Se preparară prin diluarea soluţiei concentrate de trinitrat de gliceril cu un amestec format din alcool, apă pentru preparate injectabile şi propilenglicol, din care a fost îndepărtat oxigenul.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: coronarodilatator.

14. Iniectabile Heparini Natrici
Soluţie injectabilă de heparină sodică

Soluţia injectabilă de heparină sodică (5 oo U.I./ml(este o soluţie sterilă şi apirogenă de heparină sodică în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 7,5. Soluţia conţine un stabilizant potrivit şi se prepară pe cale aseptică.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: anticoagulant.

15. Iniectabile Hydroxyprogesteroni Caproatis
Soluţie injectabilă de caproat de hidroxiprogesteronă

Soluţia injectabilă de caproat de hidroxiprogesteronă (125 mg/ml) este o soluţie sterilă de caproat de hidroxiprogesteronă dizolvat, prin intermediul alcoolului benzilic, în ulei de floarea-soarelui neutralizat şi sterilizat.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hormon progestativ.

16. Iniectabile Insulini
Soluţie injectabilă de insulină

Soluţia injectabilă de insulină (40 U.I./ml) este o soluţie sterilă de insulină în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 3,0 cu acid clorhidric 0,1 mol/l. Soluţia conţine un antimicrobian potrivit şi se prepară pe cale aseptică.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hipoglicemiant.

17. Iniectabile Lidocaini Hydrochloridi
Soluţie injectabilă de clorhidrat de lidocainã

Soluţia injectabilă de clorhidrat de lidocainã (10 mg, 20 mg sau 40 mg/ml) este o soluţie sterilă de clorhidrat de lidocainã în apă pentru preparate injectabile.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: anestezic local.

18. Iniectabile Magnesii Sulfatis
Soluţie injectabilă de sulfat de magneziu

Soluţia injectabilă de sulfat de magneziu (200 mg/ml) este o soluţie sterilă şi apirogenă de sulfat de magneziu în apă pentru preparate injectabile.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: anticonvulsivant, tocolitic şi în tratamentul hipomagneziemiei.

19. Iniectabile Methylergometrini Hydrogenomaleatis

Soluţie injectabilă de hidrogenomaleat de metilergometrină

Soluţia injectabilă de hidrogenomaleat de metilergometrină (0,2 mg/ml) este o soluţie sterilă de hidrogenomaleat de metilergometrină în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 3,2 cu hidroxid de sodiu 1 mol/l.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hemostatic uterin.

20. Iniectabile Natrii Chloridi

Soluţie injectabilă de clorură de sodiu

Soluţia injectabilă de clorură de sodiu (100 mg sau 200 mg/ml) este o soluţie sterilă şi apirogenă de clorură de sodiu în apă pentru preparate injectabile.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: aport de clorură de sodiu.

21. Iniectabile Natrii Chromatis [^{51}Cr]

Soluţie injectabilă de cromat [^{51}Cr] de sodiu

Soluţia injectabilă de cromat [^{51}Cr] de sodiu (37 – 185 MBq/ml sau 1 – 5 mCi/ml) este o soluţie izotonică, sterilă care conţine radionuclidul crom 51.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: investigarea tulburărilor hematologice (pentru marcarea hematiilor)

22. Iniectabile Natrii Iodidi [^{125}I]

Soluţie injectabilă de iodură [^{125}I]de sodiu

Soluţia injectabilă de iodură [^{125}I] de sodiu (37 – 370 MBq/ml sau 1 – 10 mCi/ml) este o soluţie izotonică care conţine radionuclidul iod – 125 şi tiosulfat de sodiu sau alţi agenţi reducători.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări Acţiune farmacologică: pentru scintigrafie în investigarea funcţiei tiroidiene.

2.3. Inieictabile Natrii Iodidi [^{131}I]

Soluţie injectabilă de [^{131}I]iodură de sodiu

Soluţia injectabilă de iodură [^{131}I] de sodiu (370 – 3700 MBq/ml sau 1+ - 100 mCi/ml) este o soluţie izotonică, care conţine radionuclidul iod 131 şi tiosulfat de sodiu sau alţi agenţi reducători.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: investigarea funcţiei tirodiene, tratamentul tireotoxicozei şi a cancerului tirodian.

24. Iniectabile Natrii Iodohippurati [^{131}I]

Soluţie injectabilă de iodohipurat [^{131}I] de sodiu

Soluţia injectabilă de iodohipurat [^{131}I] de sodiu (7,4 – 185 MBq/ml sau 0,2 – 5 mCi/ml) este o soluţie izotonică de (2-iodobenzamid [^{131}I]) acetat de sodiu care conţine radionuclidul iod-131.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: utilizat pentru scintigrafie în investigarea funcţiei renale.

25. Iniectabile Natrii Pertechnetatis [^{99m}Tc]

Soluţie injectabilă de pertechnetat [^{99m}Tc] de sodiu

Soluţia injectabilă de pertechnetat [^{99m}Tc] de sodiu (370 – 3700 MBQ/ml sau 1+ - 100 mCI/ml) este o soluţie izotonică, care conţine radionuclidul techneţiu-99m.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: utilizat în scintigrafia creierului, a tiroidei şi a glandelor salivare.

26. Iniectabile Natrii Rosei Bengalensis [^{131}I]
Soluţie injectabilă de roz bengal [^{131}I] sodic

Soluţia injectabilă de roz bengal [^{131}I] sodic (18,5 – 185 MBq/ml sau 0,5 – 5 mCi/ml) este o soluţie de 4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',7'-tetraiodo [^{131}I] fluoresceinat de disodiu, care conţine radionuclidul iod-131.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: utilizată pentru scintigrafie în investigarea funcţiei de excreţie biliară.

27. Iniectabile Oxytocini
Soluţie injectabilă de oxitocină

Soluţia injectabilă de oxitocină (1 U.I. sau 5 U.I./ml) este o soluţie sterilă care conţine oxitocină de sinteză dizolvată în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 3,0-4,0 cu acid acetic 100 g/l.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: ocitocic.

28. Iniectabile Papaverini Hydrochloridi
Soluţie injectabilă de clorhidrat de papaverină

Soluţia injectabilă de clorhidrat de papaverină (40 mg sau 100 mg/ml) este o soluţie sterilă de clorhidrat de papaverină dizolvată prin încălzire la aproximativ 50^{0}C în apă pentru preparate injectabile şi poate conţine stabilizanţi potriviţi.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antispastic.

29. Iniectabili Pentoxifyllini
Soluţie injectabilă de pentoxifilină

Soluţia injectabilă de pentoxifilină (20 mg/ml) este o soluţie sterilă de pentoxifilină dizolvată prin încălzire la aproximativ 50^{0}C, în apă pentru preparate injectabile. Soluţia conţine 6,2 mg/ml clorură de sodiu.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: vasodilatator.

30. Iniectabile Phenobarbitali
Soluţie injectabilă de fenobarbital

Soluţia injectabilă de fenobarbital (100 mg/ml) este o soluţie sterilă de fenobarbital în propilenglicol.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: anticovulsivant, hipnotic şi sedativ.

31. Iniectabile Phytomenadioni
Soluţie injectabilă de fitomenadionă

Soluţia injectabilă de fitomenadionă (10 mg/ml) este o soluţie sterilă de fitomenadionă dizolvată, prin intermediul unor agenţi de solubilizare potriviţi, în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 6,0 cu tampon acetat pH 5,9. Soluţia conţine conservat antimicrobian potrivit.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: vitamină cu efect în coagularea sângelui.

32. Iniectabile Piracetami
Soluţie injectabilă de piracetam

Soluţia injectabilă de piracetam (200 mg/ml) este o soluţie sterilă de piracetam în apă pentru preparate injectabile.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: neurotonic.

33. Iniectabili Procaini Hydrochloridi
Soluţie injectabilă de clorhidrat de procaină

Soluţia injectabilă de clorhidrat de procaină (10 mg sau 40 mg/ml) este o soluţie sterilă şi apirogenă de clorhidrat de procaină în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 4,2 cu acid clorhidric 0,1 mol/l şi poate conţine stabilizanţi potriviţi.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: anestezic local.

34. Iniectabili Procaini Hydrochloridi
Soluţie injectabilă de clorhidrat de procaină

Soluţia injectabilă de clorhidrat de procaină (80 mg/ml) este o soluţie sterilă de clorhidrat de procaină în apă pentru preparate injectabile, cu pH-ul ajustat la 4,2.

35. Iniectabile L-Seleni Methionini [^{75}Se]
Soluţie injectabilă de L-seleni [^{75}Se] metionină

Soluţia injectabilă de Lseleno [^{75}Se] metionină (16,65 – 20,35 MBq/ml sau 0,45 – 0,55 mCi/ml) este o soluţie izotonică şi apirogenă care conţine radionuclidul seleniu-75 înglobat în L-metionină ($C_5H_{11}NO_2S$) prin înlocuirea sulfului cu seleniu.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: folosită pentru scintigrafia pancreasului.

4.2. PREPARATE PERFUZABILE. INFUNDIBILIA (F.R. X)

4.2.1. Generalităţi

A. Definiţie

Preparatele perfuzabile sunt soluţii apoase sau emulsii U/A, izotonice sterile şi apirogene care se administrează intravenos în volume de 100 ml sau mai mari cu ajutorul unui dispozitiv de perfuzare.

B. Istoric

Istoricul acestei forme este comun cu cel al soluţiilor injectabile. Primele perfuzii au apărut la noi în F.R. VI dar delimitarea lor de soluţiile injectabile apare în F.R. VIII supl. I prin apariţia unei monografii de generalităţi.

În F.R. X avem o monografie generală „Infundibilia” şi 16 monografii de preparate perfuzabile.

Câteva deosebiri importante între Perfuzii şi soluţiile injectabile:

- perfuziile se administrează în volume mari peste 100 ml până la 1-2 l în 24 ore;
- perfuziile de administrează numai i.v.;
- timp de administrare mai lung ½ oră până la 1-2 ore;
- perfuziile sunt soluţii apoase (rar emulsii U/A);
- la perfuzii nu se administrează conservanţi;
- la perfuzii izotonia, izohidria şi lipsa substanţelor pirogene sunt obligatorii.

C. Avantaje. Administrarea perfuziilor prezintă următoarele avantaje:

- au multiple utilizări (tratament medicamentos, alimentaţie parenterală etc.);
- produc efect sistemic direct;
- reprezintă un mijloc eficace de tratament pentru bolnavii în stări de inconştienţă;
- efect rapid.

D. Dezavantaje

- administrarea presupune personal calificat;
- administrarea se poate face sub strictă supraveghere medicală;
- datorită volumului mare administrat pot produce tulburări cardiovasculare sau alte complicaţii;
- preţ de cost ridicat;
- risc de septicemie, hepatită etc. în cazul administrării incorecte.

4.2.2. Formularea perfuziilor

Pentru perfuzii trebuiesc respectate aceleaşi exigenţe privind componentele (substanţe active şi auxiliare) ca şi la soluţiile injectabile, condiţiile de calitate sunt cele impuse de F.R. X cât şi alte norme în vigoare.

4.2.3. Prepararea perfuziilor

Conform F.R. X prepararea se face astfel:

La preparare se iau precauţiile necesare pentru asigurarea stabilităţii fizico-chimice, microbiologice şi biologice. Substanţele active se dizolvă sau se emulsionează în apă pentru preparate injectabile şi soluţia respectiv emulsia se completează la volumul specificat (m/v).

Din punct de vedere tehnologic prepararea este asemănătoare soluţiilor injectabile.

Soluţiile perfuzabile hipotonice se izotonizează.

La prepararea perfuziilor nu se admite adaos de soluţii tampon pentru ajustarea pH-lui sau conservanţi antimicrobieni.

Ph-ul soluţiilor perfuzabile trebuie să fie aproape de neutralitate dacă nu se prevede altfel.

Conţinutul în substanţe active se exprimă în unităţi de masă pentru 1000 ml soluţie, în milimoli pe 1000 ml soluţie sau miliechivalenţi (mEg/l) pe 1000 ml soluţie. Conţinutul în substanţele energetice se exprimă uneori în calorii (cal).

Soluţiile perfuzabile se filtrează prin materiale filtrante adecvate până când se obţin soluţii perfect limpezi care se repartizează în recipiente din sticlă gradată sau material plastic cu capacitatea de 100; 250; 500 şi 1000 ml.

Preparatele perfuzabile se sterilizează printr-o metodă adecvată.

Recipientele şi dopurile folosite trebuie să îndeplinească condiţiile prevăzute în normativele de calitate în vigoare.

Pregătirea recipientelor se face în felul următor:

Flacoanele de sticlă sunt pregătite în acelaşi mod ca şi fiolele (spălate, uscate, sterilizate).

Dopurile de cauciuc se spală cu apă şi detergenţi utilizând peria după care se clătesc cu apă multă, apoi se fierb 30 de minute cu soluţie de carbonat de sodiu 2% după care se spală de mai multe ori cu apă şi se fierb 30 minute în soluţie de HCL 0,01 N. În continuare se spală din nou cu apă distilată, apoi se autoclavează la 120^0C 60 de minute. În industrie spălarea se face prin agitare în soluţiile respective, respectând aceleaşi proceduri.

Recipientele de sticlă sunt neutralizate.

Recipientele de material plastic utilizate sunt: saci, pungi, flacoane semi-rigide sau rigide de diferite capacităţi (ca şi cele din sticlă) se spală şi se sterilizează.

Recipientele de material plastic nu sunt refolosibile.

În continuare se vor prezenta perfuziile în funcţie de utilizarea lor. Din acest punct de vedere avem următoarele tipuri de perfuzii:

- Perfuzii pentru restabilirea echilibrului hidro-electrolitic;
- Perfuzii pentru restabilirea echilibrului acido-bazic;
- Perfuzii cu substanţe energetice;
- Perfuzii folosite în metabolismul reconstituant;
- Perfuzii înlocuitoare de plasmă;
- Soluţii pentru dializă peritoneală şi hemodializă.

A. Perfuzii pentru restabilirea echilibrului hidro-electrolitic

Organismul uman conţine aproximativ 60% apă care este repartizată astfel:

- 40% apă intracelulară;
- 20% apă extracelulară.

Apa extracelulară este distribuită în următorul mod:

- 15% apă din spaţiile intercelulare (apă interstiţială);
- 5% apă în spaţiul intravascular.

Conţinutul apei din diferite spaţii diferă mult în ceea ce priveşte cationi prezenţi. Astfel, în spaţiul intracelular ionii cei mai importanţi sunt: K^+ şi HPO_4^{2}, iar în spaţiul extracelular Na^+ şi Cl^-.

Concentraţiile de electroliţi din spaţiile amintite pot varia în anumite limite, depăşirea acestor limite pot duce la dereglări grave numite dezechilibre hidro-electrolitice. În stări fiziologice

raportul de ioni şi apă este reglat de hormoni (hipofizari, corticosuprarenali, paratiroidieni) printr-un mecanism complex numit homeostazie.

Perfuziile pentru restabilirea echilibrului hidro-electrolitic se administrează în diferite stări patologice când organismul nu poate menţine apa şi electroliţi în stări normale. În funcţie de carenţele în ioni sau apă avem mai multe tipuri de dereglări ale metabolismului hidro-electrolitic.

- **deshidratare**, poate fi de două feluri:
  - hipertonică – pierderea apei cu retenţia sărurilor;
  - hipotonică – pierderea apei cu electroliţi;
- **hiperhidratare**, poate fi de două feluri:
  - izotonică – datorită aportului ridicat de lichide izotonice având ca urmare mărirea spaţiilor interstiţiale rezultând edeme;
  - hipotonică . aport de apă fără electroliţi.

Pentru completarea carenţelor trebuie cunoscut exact raportul dintre anioni şi cationi din organism, date ce se obţin în urma analizelor de laborator efectuate din serul bolnavilor. Concentraţia electroliţilor se exprimă de obicei în mEq/l, deoarece presiunea osmotică a soluţiilor depinde de numărul de molecule nedisociabile sau ioni prezenţi în unitatea de volum şi nu de masa relativă a moleculei sau ionului. Rezultatele investigaţiilor de laborator sunt exprimate tot în mEq/l. Pentru transformarea mEq în g se utilizează următoarea relaţie:

$$mEq/l = g/l \times \frac{1000 \times valenta}{M_r}$$

şi invers

$$g/l = mEq/l \times \frac{M_r}{1000 \times valenta}$$

Există şi alte modalităţi de a transforma g/l în mEq/l şi anume prin utilizarea nomogramelor, care sunt compuse dintr-o scală în stânga căreia se află cantitatea în g/l iar în partea dreaptă corespondentul în mEq/l din substanţa respectivă.

Exemple de perfuzii cu electroliţi oficinale în F.R. X:

A_1. Infundibili kalii et natrii chloridi – soluţie perfuzabilă de clorură de potasiu şi clorură de sodiu care conţine 36 mmoli K^+, 103mmoli Na^+ ŞI 138 mmoli Cl^-.

A_2. Infundibile natrii chloridi – soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu conţine 9 g/l clorură de sodiu sau 154 mmoli de Na^+ şi 154 mmoli Cl^-.

A_3. Infundibili natrii chloridi composita - (Infundibili Ringeri) soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu compusă conţine 8,6 g/l clorură de sodiu, 0,5 g/l clorură de calciu, 0,3 g/l clorură de potasiu care corespunde la: 147 mmoli Na^+, 4 mmoli K^+, 2,28 mmoli Ca^{2+}, 156 mmoli Cl^-.

A_4. Infundibili natrii chloridi composita cum natrio lactato (Soluţie Hartmann) – Soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu compusă cu lactat de sodiu - conţine clorură de sodiu 6 g/l, clorură de calciu 0,5 g/l, clorură de potasiu 0,3 g/l, acid lactic 4,02 g/l, hidroxid de sodiu 1,79 g/l care corespunde la 147 mmoli Na^+, 4 mmoli K^+, 0,77 mmoli Ca^{2+}, 624 mmoli Cl^-.

B. Perfuzii pentru restabilirea echilibrului acido-bazic

De menţinerea echilibrului acido-bazic sunt responsabili factori diverşi care menţin pH-ul sanguin între limitele 7,35-7,45.

În stări fiziopatologice manifestate prin dezechilibre poate rezulta: acidoză (când pH-ul sanguin scade) sau alcaloză (când pH-ul sanguin creşte). În funcţie de factorii declanşatori avem următoarele tipuri de acidoze respectiv alcaloze.

Acidoza respiratorie – apare în urma unei respiraţii deficitare (intoxicaţii cu barbiturice, morfină) când se acumulează dioxidul de carbon în organism, numită şi acidoză prin hipoventilaţie.

Acidoză metabolică care apare în urma unor boli (diabet zaharat) sau intoxicaţii) cu salicilaţi, somnifere) manifestate prin scăderea concentraţiei de bicarbonat din organism.

Alcaloza respiratorie apare datorită hiperventilaţiei ca o consecinţă a cedării exagerate de dioxid de carbon la nivelul plămânilor.

Alcaloza metabolică este produsă de mărirea concentraţiei de bicarbonat şi apare în diferite stări patologice (vomă, pierderi masive de suc gastric, pierderi de potasiu în afecţiuni renale etc.).

B_1. Perfuzii oficinale în F.R. X administrate în acidoză:

a. Infundibili natrii hydrogenocarbonatis – Soluţie perfuzabilă de hidrogencarbonat de sodiu conţine 13 g bicarbonat de sodiu / 1000 ml.

b. Infundibili natrii lactatis – Soluţie perfuzabilă de lactat de sodiu – conţine 17,2 g/l lactat de sodiu.

B_2. Perfuzii oficinale în F.R. X administrate în alcaloză

Infundibili natrii chloridi – Soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu – conţine clorură de sodiu 9 g/1000 ml

C. Perfuzii cu substanţe energetice

Organismul uman are nevoie de aport caloric între 2.000 – 4.000 calorii/zi. În anumite stări patologice (intervenţii chirurgicale, stare de comă etc.) acest aport energetic nu poate fi asigurat peroral şi este nevoie să se recurgă la o alimentaţie parenterală. Pentru alimentaţia parenterală s-au utilizat în primul rând glucide şi aminoacizi. În ultimul timp prin obţinerea unor emulsii U/A cu aminoacizi şi lipide s-a diversificat modul de alimentaţie parenterală. Principalele componente alimentare au aproximativ următoarele cantităţi în calorii:

- 1 g glucide = 4,1 cal;
- 1 g lipide = 9,3 cal;
- 1 g alcool etilic = 7,1 cal,

În continuare vom prezenta Perfuziile cu substanţe energetice oficinale în F.R. X.

C_1. Infundibili glucosi – Soluţie perfuzabilă de glucoză 50 g/1000 ml (soluţie izotonică). În afară de această concentraţie, se mai utilizează şi soluţiile de glucoză 100 g/1000 ml şi 200 g/1000 ml.

C_2. Infundibili fructosi – Soluţie perfuzabilă de fructoză – conţine 5,4 g/ 1000 ml (izotonică) şi mai sunt oficinale şi soluţiile fructoză 100 g/l şi 400 g/l. Spre deosebire de glucoză este metabolizată parţial şi în absenţa insulinei.

C_3. Infundibili sorbitoli – Soluţie perfuzabilă de sorbitol cu următoarea concentraţie: 50 g/l, 100 g/l şi 400 g/l. Sorbitolul are avantajul faţă de glucoză şi fructoză că nu se caramelizează în timpul sterilizării la 120^0C. Sorbitolul fiind un alcool nu conţine grupări reductoare. Metabolizarea sorbitolului este independentă de prezenţa insulinei.

C_4. Infundibili mannitoli – Soluţiile perfuzabile de manitol – conţin următoarele concentraţii: 50 g/l (soluţie izotonică), 100 g/l; 200 g/l. Manitolul nu este metabolizat şi este utilizat ca diuretic osmotic. Se utilizează ca dezhidratant în edem pulmonar, în intoxicaţiile cu somnifere, reduce presiunea intracraniană şi intraglobulară.

D. Emulsii parenterale

Emulsiile parenterale sunt forme eterogene (U/A) care conţin o fază internă lipofilă (ulei de soia, bumbac, susan în procent de 10-20%), emulgatori (lecitină, polisorbaţi) şi o fază externă hidrofilă (apă). În modul acesta sunt prelucrate lipidele care au valoare energetică mai mare decât glucidele şi proteinele. La preparare, se impun exigenţe şi anume: particulele fazei interne să nu depăşească 5μm. În cazul nerespectării acestor prevederi, pot apărea complicaţii grave (chiar embolii grăsoase). În afară de importanţa lipidelor ca aport ridicat de calorii, emulsiile parenterale U/A prezintă avantajul că sunt lipsite de efecte osmotice şi nu irită endoteliul venos. Administrarea emulsiilor parenterale trebuie să se facă încet şi nu trebuie făcută timp îndelungat. Industria produce emulsii parenterale tipizate sub diferite denumiri comerciale.

E. Perfuzii folosite în metabolismul reconstituant

Metabolismul reconstituant asigură refacerea şi dezvoltarea organismului prin sintetizarea proteinelor proprii din aminoacizi. Proteinele sunt componente de bază ale organismului şi reprezintă substratul material al vieţii. Pentru sinteza proteinelor este nevoie de aminoacizi. Proteinele organismului uman conţin 22 aminoacizi levogiri. Dintre cei 22 de aminoacizi o parte pot fi sintetizaţi în organismul uman, dacă prin aport alimentar există o sursă suficientă de azot aminic. Opt aminoacizi nu pot fi sintetizaţi în organism şi de aceea trebuie introduşi prin aport alimentar exogen. Aceşti aminoacizi sunt numiţi aminoacizi esenţiali. În perfuziile cu aminoacizi este necesar să se introducă şi aminoacizi neesenţiali pentru a avea un aport echilibrat de aminoacizi.

Se consideră că raportul este echilibrat atunci când raportul aminoacizi esenţiali şi aminoacizi neesenţiali este de ½.

În afară de aminoacizi perfuziile trebuie să conţină şi alte substanţe calorigene, vitamine etc.

Perfuziile utilizate în acest scop pot fi hidrolizate de proteină sau amestec de aminoacizi puri.

În formularea acestui tip de soluţie perfuzabilă trebuie subliniate următoarele aspecte:

a) Perfuzia cu aminoacizi trebuie să conţină aminoacizi esenţiali în raport asemănător raportului din proteinele organismului de exemplu:

- fenilalanina 20%;
- valina 16%;
- izoleucina 16%;
- leucina 12%;
- lizina 10%;
- metionina 20%;
- treonina 10%;
- triptofanul 5%.

b. Pe lângă aminoacizii esenţiali perfuziile trebuie să conţină şi aminoacizi neesenţiali în raportul prezentat anterior.

c. Pentru o bună utilizare a aminoacizilor în perfuzii trebuie introduse şi substanţe calorigene (sorbitol) vitamine (B, C. rutozid).

d. Ca vehicul se poate utiliza o soluţie cu electroliţi care să conţină K^+ şi Mg^+.

e. Se recomandă adăugarea acidului malic pentru favorizarea eliminării azotului neutilizat.

F. Perfuzii înlocuitoare de plasmă

Perfuziile înlocuitoare de plasmă sunt utilizate în situaţiile în care volemia este mult diminuată în urma unui accident, intervenţiei chirurgicale, situaţie care poate pune în pericol viaţa individului. Pentru corectarea de urgenţă a acestei stări ,există următoarele posibilităţi:

- transfuzia de sânge;
- administrarea de perfuzii înlocuitoare de plasmă.

Pentru completarea volumului circulant este necesar adăugarea unor perfuzii care conţin substanţe, care menţin apa în circuitul vascular timp mai îndelungat. Perfuziile de electroliţi folosite iniţial nu răspund satisfăcător acestei cerinţe, deoarece electroliţii difuzează rapid din spaţiul vascular, apa fiind eliminată destul de rapid. Pentru rezolvarea acestei probleme s-a recurs la coloizi hidrofili care au capacitatea de a reţine apa un timp mai îndelungat în circuitul vascular.

Pentru a fi utilizabilă o substanţă ca înlocuitor de plasmă, aceasta trebuie să îndeplinească câteva condiţii:

- să nu aibă caractere antigenice;
- să nu aglutineze eritrocitele;
- să se elimine complet din organism în câteva zile.

În F.R. X avem oficinale următoarele perfuzii utilizate ca înlocuitoare de plasmă:

F_1. Infundabili Dextrani 40 cum glucoso – Soluţie perfuzabilă de dextran 40 cu glucoză – conţine 100 g/l dextran 40 şi 50 g/l glucoză.

F_2. Infundibili Dextrani 70 cum glucoso – Soluţie perfuzabilă de dextran 70 cu glucoză, conţine 60 g/l dextran 70 şi 50 g/l glucoză.

F_3. Infundibili Dextrani 40 cum natrio chlorido – Soluţie perfuzabilă de dextran 40 cu clorură de sodiu – conţine 100 g/l dextran 40 şi 9 g/l clorură de sodiu.

F_4. Infundibili Dextrani 70 cum natrio chlorido – Soluţie perfuzabilă de dextran 70 cu clorură de sodiu – conţine 60 g/l dextran 70 şi 9 g/l clorură de sodiu.

G. Perfuzii medicamentoase

Acest tip de perfuzii se administrează în diferite situaţii:

- în timpul intervenţiilor chirurgicale, când odată cu perfuzia se administrează diferite medicamente;
- când substanţa medicamentoasă este inactivă sau nu este tolerată pe cale orală;
- când este nevoie de realizarea rapidă a unor concentraţii terapeutice sanguine care nu pot fi obţinute altfel;
- la substanţele medicamentoase cu viteză de eliminare mare.

Utilizarea acestui gen de preparate se poate menţine concentraţia de substanţă medicamentoasă la nivel constant pe întreaga perioadă a administrării.

Perfuzii medicamentose oficinale în F.R. X:

G_1. Infundibili metronidazoli – Soluţie perfuzabilă de metronidazol – care conţine 5 g/l metronidazol şi se indică în infecţii sistemice cu bacterii anaerobe şi în abcese hepatice amibiene.

G_2. Infundibili tinidazoli – Soluţii perfuzabile de tinizadol – conţine 2 g/l tinizadol. Indicaţiile sunt asemănătoare cu cele ale soluţiei perfuzabile de metronidazol.

H. Soluţii pentru dializa peritoneală şi pentru hemodializă

Soluţiile pentru dializa peritoneală şi hemodializa sunt situate tot în acest capitol deşi au un mod diferit de administrare dar au proprietăţi asemănătoare perfuziilor cu electroliţi şi anume: sunt izotonice, izoionice şi sterile.

H_1. Soluţii pentru dializa peritoneală

Acest tip de soluţii se utilizează în scopul îndepărtării din organism a unor substanţe toxice, care pot traversa membranele semipermeabile, având la bază principiul osmozei. Dializa peritoneală constă în introducerea soluţiei în cavitatea abdominală folosind 2 catetere unul pentru intrare şi altul pentru ieşire.

Dializa se mai poate realiza şi prin introducerea intermitentă a soluţiei în cavitatea abdominală, de exemplu: se introduc 2 l se lasă 30 de minute apoi lichidul este îndepărtat, operaţia repetându-se după 6-12 ore.

Perfuziile utilizate pentru dializă conţin electroliţi, glucoză, sorbitol sau alte substanţe în funcţie de scopul urmărit (antibiotice etc.).

H_2. Soluţii utilizate pentru hemodializă

Sunt soluţii perfuzabile utilizate pentru funcţionarea rinichiului artificial utilizat în cazuri de insuficienţă renală gravă manifestată prin anurie.

Rinichiul artificial are o membrană semipermeabilă. De o parte a membranei se aduce o soluţie de polielectroliţi cu osmolaritate asemănătoarei plasmei sanguine (300-400 mosm/l), iar de cealaltă parte a membranei este adus extracorporal sângele bolnavului. Prin membrană are loc schimbul de substanţe între plasma sanguină şi soluţia de polielectroliţi. Pentru funcţionarea rinichiului artificial sunt necesare cantităţi mari de soluţii (150-300 l/6 ore).

Ca şi la soluţiile pentru dializă peritoneală pentru obţinerea soluţiilor utilizate în hemodializă se prepară soluţii concentrate de electroliţi care se diluează în momentul utilizării.

4.2.4. Caractere şi control. Conservare

F.R. X prevede controlul următorilor parametrii:

A. Aspectul

A_1. Soluţiile perfuzabile trebuie să fie limpezi, practic lipsite de particule în suspensie. Determinarea se face pe 10 recipiente (flacoane de sticlă, flacoane din material plastic sau saci din material plastic). În cazul flacoanelor sau sacilor din material plastic conţinutul se transvazează în prealabil în flacoane din sticlă corespunzătoare, apoi se procedează conform prevederilor din monografia „Injectabilia”.

A_2. Emulsiile perfuzabile după agitare trebuie să aibă aspect omogen şi nu trebuie să prezinte mici un semn de separare a fazelor. Diametrul particulelor fazei dispersate, determinat la microscop trebuie să fie de cel mult 5μm.

B. Culoarea – soluţiile perfuzabile trebuie să fie incolore. O eventuală colorare să nu depăşească coloraţia etalonului de culoare prevăzut în monografia respectivă.

C. **pH-ul** se determină potenţiometric.

D. Uniformitatea volumului. Volumul de lichid perfuzabil din recipiente trebuie să fie cel puţin egal cu cel declarat pe etichetă. Volumul de lichid se verifică pen 10 recipiente prin transvazarea în cilindri gradaţi.

E. **Impurităţi pirogene** – preparatele perfuzabile trebuie să corespundă testului pentru impurităţi pirogene.

F. Sterilitate. Preparatele perfuzabile trebuie să fie sterile. Controlul sterilităţii se face conform prevederilor F.R. X.

G. Dozarea. Determinarea cantităţii de substanţă activă se face conform prevederilor din monografia respectivă. Faţă de valorile declarate se admite o abatere de $\pm$5% dacă monografia nu prevede altfel.

Soluţiile perfuzabile se conservă în recipiente închise etanş.

Observaţie. La preparatele perfuzabile toate operaţiile se efectuează într-un flux continuu.

4.3. Vaccinuri şi seruri

4.3.1. Vaccinuri

A. Generalităţi

Serurile şi vaccinurile sunt biopreparate sterile care sunt utilizate cu scopul de a creşte imunitatea organismului la anumite infecţii cu microorganisme.

Imunitatea este proprietatea organismului de a lupta împotriva agenţilor patogeni, factori declanşatori de boli infecţioase.

Acest tip de biopreparate se utilizează profilactic dar şi curativ (mai rar).

Principiul de acţiune a vaccinului se bazează pe observaţia că unele substanţe introduse în organism (antigen) determină apariţia unor substanţe (anticorpi) care acţionează împotriva antigenilor neutralizându-i, formând complexul antigen-anticorp.

Antigeni pot fi toxine microbiene, microorganisme care sunt agenţi declanşatori de diferite boli. Prin formarea şi intervenţia anticorpilor boala este stopată (administrare curativă) sau prevenită (administrare profilactică).

Anticorpii sunt substanţe de natură proteică (imunoglobuline).

Imunitatea este de două feluri:

- naturală (înnăscută) – organismul nu este sensibil la microbi;
- dobândită – dacă anticorpii s-au format în urma unei îmbolnăviri anterioare sau prin administrarea de vaccin.

Imunitatea dobândită poate să aibă efect toată viaţa sau un timp limitat. În situaţia când imunitatea este pe un timp limitat e nevoie de revaccinare la o anumită perioadă de timp care diferă în funcţie de germenul patogen luat în discuţie.

Vaccinurile pot fi diferite în funcţie de componentele conţinute. Astfel avem:

- vaccinuri preparate din germeni vii atenuaţi:
- vaccinuri preparate din germeni omorâţi;
- toxine microbiene care şi-au pierdut patogenia dar şi-au păstrat puterea antigenică (anatoxine).

B. Istoric

Cercetări şi rezultate în domeniul obţinerii de vaccinuri au caracterizat preocupările oamenilor de ştiinţă din domeniul medicinii, biologiei îndeosebi în ultimele secole. Evul mediu a fost perioada în care omenirea s-a confruntat cu multe epidemii şi pandemii. Rezultate deosebite s-au obţinut în sec. al XIX-lea şi anume:

În anul 1885 Louis Pasteur a efectuat prima vaccinare antirabică;

În anul 1896 Wright – experimentează vaccinul contra febrei tifoide;

În anul 1887 Victor Babeş elaborează tehnica de atenuare a virusului rabic fix, prin căldură;

În anul 1892 Haffkine prepară primul vaccin contra bacilului tuberculozei descoperit de Koch R.

În anul 1888 în România se înfiinţează Institutul Antirabic din Bucureşti, România fiind a treia ţară din lume care practica sistematic vaccinarea antirabică.

După câteva decenii se descoperă şi vaccinuri antivirale, astfel:

În anul 1932 Sellard şi Laigret prepară un vaccin pentru febra galbenă;

În anul 1957 Sabin administrează prima dată vaccinul antipoliomielitic viu atenuat, pe cale orală.

În anul 1968 – se prepară vaccinul contra rubeolei;

În anul 1973 – vaccinul contra varicelei;

În anul 1976 s-a utilizat vaccinul contra hepatitei B;

După 1980 s-au studiat şi pus la punct metoda de preparare a vaccinului contra hepatitei virale A şi B;

Mai târziu după 1987 şi până în prezent se fac cercetări pentru obţinerea vaccinului anti-Hiv.

C. Căile de administrare a vaccinurilor

Vaccinurile pot fi administrate pe diferite căi:

C_1 – *orală*: soluţii, drajeuri, capsule (Broncho-Vaxon);

C_2 – *intranazală* – inhalaţii;

C_3 – *parenterală* – injecţii (intradermic, subcutanat, intramuscular).

D. Metodele de obţinere a vaccinurilor. Vaccinurile se pot obţine prin mai multe metode şi anume:

D_1. *Vaccinuri preparate din agenţi omorâţi*: particulele bacteriene sau virale sunt omorâte prin metode chimice (cu fenol, formaldehidă) sau metode fizice (frig, căldură).

D_2. *Vaccinuri preparate din agenţii vii atenuaţi* – se realizează prin cultivarea microorganismelor pe organisme gazdă nenaturale sau alte modalităţi. Atenuarea virulenţei tulpinilor bacteriene se poate realiza şi prin încălzire la 42-43^{0}C.

D_3. *Vaccinuri preparate din polipeptide sintetice.*

D_4. *Vaccinuri preparate din recombinaţii genetice prin inginerie genetică*.

E. Tipuri de vaccinuri

E_1. Vaccinuri antivirale: sunt împărţite în trei grupe:
a. vaccinuri virale vii atenuate (poliomielitic, rubeolic, rujeolic);
b. vaccinuri antivirale complet inactivate (gripal, poliomielitic);
c. vaccinuri antivirale inactive la fracţiunea antigenică (vaccin antihepatita B).
E_2. Vaccinuri antibacteriene care sunt de următoarele tipuri:
a. vaccinuri antibacteriene vii atenuate;
b. vaccinuri antibacteriene omorâte (holeric, tifoidic, febră tifoidă);
c. vaccinuri antibacteriene anatoxinice (difterică, tetanică);
d. vaccinuri antibacteriene polizaharidice (pneumococ).
E_3. Vaccinul mixt sau polivalent. Este un amestec de mai multe vaccinuri, de exemplu DT (antitetanic, antidifteric).
E_4. Autovaccinuri. Se prepară cu germeni polivalenţi de la bolnavul în cauză.

F. Condiţionare. Depozitare

Vaccinurile se condiţionează în recipiente adecvate ca şi medicamentele injectabile (fiole, flacoane de sticlă sterile de capacitate mică ambalate şi etichetate corespunzător).

Conservarea se face la temperaturi cuprinse între 4^0C-8^0C.

4.3.2. Seruri

Serurile terapeutice sunt tot biopreparate sterile cu conţinut ridicat de anticorpi obţinut prin recoltarea sângelui de la animale (cal) care în prealabil au fost tratate cu doze crescânde de germeni vii. Imunitatea produsă prin administrarea de seruri diferă de cea produsă de administrarea de vaccin, prin faptul că, anticorpii sunt deja formaţi la introducerea în organism, având loc o imunizare pasivă. În cazul vaccinurilor, organismul trebuie să producă anticorpi. Serul se obţine din sânge după coagularea elementelor figurate şi este un lichid limpede, gălbui, vâscos, semitransparent, conţinând electroliţi, proteine plasmatice şi alte componente.

În afară de seruri lichide, sunt şi seruri solide obţinute prin evaporarea în vid a apei la temperaturi sub -40^0C care se vor dizolva în momentul utilizării.

Serurile se condiţionează steril în fiole de 10-20 ml şi se conservă la temperaturi cuprinse între: +4^0C şi +6^0C, ferite de lumină.

Exemple de seruri utilizate în terapie:
- antibotulinic,
- anticărbunos;
- antidifteric;
- antigangrenos;
- antitetanic;
- antiveninos (împotriva veninului de viperă).

Termenul de valabilitate, la conservare corespunzătoare, este de câţiva ani.

4.4. FORME RADIOFARMACEUTICE

4.4.1. Generalităţi

A Definiţie

Formele radiofarmaceutice sunt preparate standardizate care conţin izotopi radioactivi şi sunt utilizate în scop terapeutic sau cu scop diagnostic.

Denumirea de medicamente radioactive utilizează cuvântul radio de provenienţă din limba latină „radius” = rază.

Denumirea preparatelor radiofarmaceutice adoptată de F.R. X, constă în folosirea prefixului „radio” înaintea denumirii elementului radioactiv, înscriindu-se în paranteză simbolului elementului cu majuscule, iar în stânga sus numărul de masă.

Elementele cu proprietăţi radioactive mai poartă denumirea de **nuclizi**. Nuclizii sunt elemente a căror nuclei au un anumit număr de protoni, neutroni şi o anumită stare energetică.

Nuclizii sunt de două feluri:
- stabili;
- instabili - care prin dezintegrare şi emitere de radiaţii se transformă în alţi nuclizi. Proprietatea nuclizilor instabili de a emite radiaţii se numeşte **radioactivitate**. În timpul dezintegrării, nuclizii pot transmite diferite tipuri de radiaţii ionizate şi anume:
- radiaţii electromagnetice - raze gama (γ);
- radiaţii corpusculare - particule alfa (α), particule beta (β);

În medicină se utilizează nuclizi care emit radiaţii β şi γ.

O caracteristică importantă pentru radionuclizi este timpul de înjumătăţire ($t_{1/2}$) = timp necesar ca un nucleu radioactiv să se dezintegreze. În funcţie de acest parametru avem diferenţe mari între diferiţi izotopi radioactivi şi anume:

- izotopi cu $t_{1/2}$ foarte scurt (câteva secunde);
- izotopi cu $t_{1/2}$ lung (câteva luni, câţiva ani).

În funcţie de $t_{1/2}$ se alege formularea, respectiv prepararea adecvată.

Activitatea unei substanţe radioactive este dată de viteza de dezintegrare şi este egală cu numărul de dezintegrări radioactive în unitatea de timp.

Unitatea de măsură adoptată în S.I. este bequerelul (Bq) şi multiplul său Curie (Ci).

1 Bq = activitatea unui radionuclid care are o dezintegrare pe secundă.

B. Istoric

Utilizarea formelor radiofarmaceutice este una din realizările deosebite ale sec. al XX-lea. Introducerea formelor radiofarmaceutice în medicină a fost rezultatele investigaţiilor unor savanţi ca Hertz, Robert, Evans, care în anul 1938 studiază funcţiile glandei tioride utilizând radionuclizi.

O dezvoltare deosebită în acest domeniu s-a cunoscut după 1946 când s-a trecut la producţia industrială a izotopilor radioactivi.

La noi în ţară, Institutul de Fizică Atomică şi Inginerie Nucleară din Bucureşti prepară un număr semnificativ de radionuclizi.

Aceste preparate au fost pentru prima dată oficinale în F.R. VIII (1965). În F.R. X avem înscrise câteva forme radioactive, o soluţie peroralã, 7 soluţii injectabile, o monografie de capsule gelatinoase şi de asemenea un capitol „Controlul preparatelor radiofarmacuetice”.

C. Avantaje ale utilizării radiopreparatelor farmaceutice

- utilizabile în doze mici (μCi);
- pot fi dirijate spre organe ţintă;
- utilizate în scop diagnostic sau curativ;
- rezultate exacte;
- se pot utiliza sub diferite forme (soluţii, emulsii, suspensii etc.).

D. Dezavantaje

- obţinerea preparatelor radiofarmaceutice necesită spaţii speciale şi personal specializat;
- manipularea acestor preparate necesită protecţie adecvată;
- condiţionarea presupune respectarea unor reguli speciale.

E. Clasificare

Preparatele radiofarmaceutice pot fi clasificate în funcţie de utilizare în:

E_1 – Preparate radiofarmaceutice terapeutice – nuclizi care emit particule β [^{131}I], [^{32}P];

E_2 – Preparate radiofarmaceutice pentru diagnostic – nuclizi care emit particule γ [^{123}I], [^{99}Tc].

4.4.2. Formularea medicamentelor radiofarmaceutice

Se cunosc 106 elemente chimice de la care provin un număr de 1.000 nuclizi. Totuşi, în interes terapeutic, marea majoritate a preparatelor provin de la 9 radionuclizi care la rândul lor provin de la 6 elemente chimice.

4.4.3. Prepararea formelor radiofarmaceutice

Prepararea acestor forme are loc în laboratoare de medicină nucleară.

Atât laboratoarele cât şi farmaciile nucleare sunt amplasate în anumite centre, înfiinţarea şi amplasarea lor presupunând investiţii mari.

Laboratorul este prevăzut cu paravane de protecţie din plumb (Plumbul are proprietatea de a absorbi radiaţiile). Laboratorul are camere mari, bine aerisite, cu ventilaţie corespunzătoare.

Personalul va purta echipament de protecţie potrivit. Deşeurile lichide se colectează în locuri special amenajate unde sunt păstrate mai mult timp (6-7 luni) pentru a se dezintegra.

Majoritatea radiopreparatelor se administrează parenteral ceea ce impune sterilitatea preparatelor.

Prepararea se va face în boxe sterile, în condiţii aseptice.

Farmacia nucleară este unitatea prin care se manipulează aceste produse. Farmacistul angajat al acestei unităţi trebuie să efectueze controale de calitate a acestor preparate, să manipuleze corect aceste produse şi să ofere informaţii necesare pacientului pentru a nu fi expuşi accidental la radiaţii.

4.4.4. Caractere. Control. Conservare

Produsele radiofarmaceutice se condiţonează în fiole de sticlă sau flacoane multidoză ambalate corespunzător în containere care la rândul lor sunt puse în containere de plumb. Pe etichetele recipientelor din containere se trec câteva date şi anume:

- numele produsului;
- unitatea producătoare;
- numărul şarjei;
- concentraţia radioactivă;
- volumul soluţiei;
- termenul de valabilitate;
- „Atenţie radiaţii".

Pentru containerul extern se vor trece şi alte informaţii:

- menţiunea „uz medical" pentru diagnostic sau uz terapeutic;
- calea de administrare;
- radioactivitatea produsului (în Bq şi Ci);
- termenul de valabilitate;
- data expirării;
- condiţii de păstrare.

Conform F.R. X la aceste preparate se determină următorii parametrii:

- puritatea radionuclidică;
- puritatea radiochimică;
- impurităţi pirogene;
- sterilitatea.

4.5. SOLUŢII OFTALMICE. OCULOGUTTAE (F.R. X)

4.5.1. Generalităţi

A. Definiţie

Picăturile pentru ochi sunt preparate farmaceutice sterile, sub formă de soluţii sau suspensii folosite în tratamentul şi diagnosticarea bolilor de ochi. Se pot prezenta sub formă de pulberi sterile care se dizolvă sau se suspendă înainte de folosire într-un vehicul steril.

La această monografie sunt incluse şi băile oftalmice care presupun condiţii asemănătoare de preparare, conservare şi contro. Băile oculare se prescriu în cantităţi de cel puţin 50 g.

B. Istoric

Medicaţia oftalmică a fost cunoscută şi utilizată din timpuri străvechi. Din antichitate avem informaţii asupra utilizării acestora în medicina timpurie a Egiptului (papirusul Ebers), apoi lucrările lui Hipocrates şi Galenus.

S-au utilizat diferite denumiri pentru picăturile de ochi. Cea mai veche denumire a fost **colir** (utilizată şi azi) şi îşi are originea în cuvintele din limba greacă:

- **kollao** =aglutinare. În antichitate se utilizau preparate oftalmice semisolide;
- **kollirion** = clei (şi este de asemenea legat de consistenţa acestor produse) - şi din cuvântul arab **khol** = stibină (care era un mineral utilizat în cosmetică pentru colorarea genelor în negru).

Denumirea de preparate oftalmice provine de la cuvântul grecesc **ophtalmos** = ochi, iar medicamentele oculare de la cuvântul latin **oculus** = ochi.

În farmacopeele indigene această formă apare pentru prima dată în F.R. III (1892) cu denumirea „Collyria", denumire ce se menţine până în F.R. VII. În F.R. VIII denumirea monografiei generale devine „Solutiones ophtalmicae". În F.R. IX monografia generală este numită „Oculoguttae" sau „collyria". În F.R. X avem denumirea de „Oculoguttae" şi sunt oficinale trei soluţii oftalmice.

C. Avantaje

Preparatele oftalmice au următoarele avantaje:

- efect rapid;
- efect local direct,
- utilizarea unor concentraţii mici de substanţe active;
- aplicare uşoară, netraumatizantă;

- şi de asemenea posibilitatea obţinerii diferitelor forme oftalmice şi anume: soluţii, suspensii, emulsii etc.

D. Dezavantaje

- uneori intoleranţă locală;
- necesitatea unor exigenţe speciale similare preparatelor parenterale pentru preparare, condiţionare şi administrare;
- durata staţionării în ochi a soluţiilor oftalmice este mică (4-5 minute).

E. Clasificare

Soluţiile oftalmice se pot clasifica după mai multe criterii:

E_1. După natura solventului avem:
- colire apoase;
- colire uleioase;
- colire cu vehicul vâscos;

E_2. După modul de condiţionare:
- colire unidoze;
- colire multidoze.

E_3. După modul de formulare:
- colire magistrale;
- colire oficinale;
- colire industriale;

E_4. După scopul urmărit:
- preparate pentru tratament oftalmice;
- preparate pentru diagnostic;
- soluţii pentru lentile de contact;
- lacrimi artificiale;

E_5. După durata efectului terapeutic:
- cu acţiune imediată (apoase);
- cu acţiune prelungită: (suspensii apoase, uleioase şi soluţii vâscoase);

E_6. După acţiunea terapeutică:
- colire antiinfecţioase;
- colire cu anesteyice locale;
- colire miotice;
- colire midriatrice;
- colire antiinflamatoare;
- colire antiglaucomatoase.

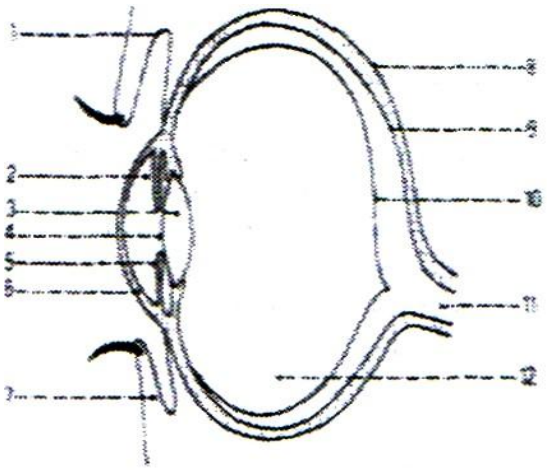
F. Structura anatomică a ochiului

Ochiul este un organ foarte preţios şi pretenţios în acelaşi timp, adaptat pentru văz în vizibil (între 350-750 nm).

Ochiul este foarte sensibil şi din acest motiv se impune ca preparatele oftalmice să fie preparate în aceleaşi condiţii ca medicamentele pentru administrare parenterală.

Ochiul este format din două părţi:
- globul ocular;
- anexe.

Elementele componente ale organului ocular sunt prezentate în figura 4.6.:



1 – conjunctiva; 2 – umoarea apoasă; 3 – cristalin; 4 – pupilă; 5 – iris; 6 – cornee; 7 – pleoape; 8 – sclerotica; 9 – coroida; 10 – retina; 11 – nerv optic; 12 – umoarea sticloasă

Figura 4.6. Secţiune prin globul ocular
(după Lupuleasa D., Popivici I, 1997)

F_1. **Globul ocular** este sferă turtită, fiind acoperit cu un înveliş format fin trei straturi concentrice suprapuse şi anume:

a. Tunica exterioară fibroasă formată din:

a_1. *cornee* care este formată dintr-un ţesut fin transparent foarte bogat în terminaţii nervoase, fiind cel mai sensibil ţesut din organism. Corneea nu este vascularizată şi este compusă din mai multe părţi. Pentru a fi traversată de substanţe este nevoie ca aceasta să aibă proprietăţi amfifile. Afecţiunile corneei se numesc keratite.

a_2. *sclerotica* – este o membrană fibroasă, opacă, vascularizată şi conţinând terminaţii nervoase, este plasată sub conjunctivă iar în partea anterioară este întreruptă de cornee.

b. *tunica mijlocie* – este compusă din:

- coroidă;
- zona ciliară (muşchi ciliar + ligamente);
- iris care determină deschiderea circulară a pupilei.

c. *Tunica internă nervoasă* – îmbracă fundul de ochi cu rol foarte important în procesul vederii (retina). În interiorul ochiului între umoarea apoasă şi cea sticloasă se găsesc: *cristalinul* – este fixat prin ligamente suspensoare ataşate de muşchii ciliari şi *irisul* – este o membrană care se leagă de corpul ciliar şi joacă rolul unei diafragme determinând o deschidere circulară a pupilei. Irisul separă globul ocular în două camere:

- anterioară (umoarea apoasă – soluţie foarte puţin vâscoasă);
- posterioară (umoarea sticloasă – masă de consistenţă vâscoasă, semi-lichidă).

F_2. **Anexele ochiului**

Anexele ochiului sunt:

- aparatul conjunctival;
- aparatul lacrimal;
- alte formaţiuni anatomice: pleoapele, genele şi sprâncenele.

a. *Aparatul conjunctival* reprezentat de conjunctivă are două părţi:

- partea care acoperă interiorul pleoapelor;
- şi partea care formează albul ochiului.

Zona de joncţiune a celor două părţi formează fundul de sac conjunctival.

Conjunctiva realizează continuarea între pleoape şi cornee. Conjunctiva este bogat vascularizată. În contact cu microorganisme, corpuri străine, diferiţi factori alergici conjunctiva se poate inflama, îmbolnăvire numită conjunctivită. Prin conjunctivă se pot absorbi diferite substanţe medicamentoase.

b. *Aparatul lacrimal* – este format din glanda lacrimală, situată în unghiul extern al orbitei, glandă care produce lichidul lacrimal. Lichidul lacrimal are rolul de a lubrifia mucoasa ochiului, de a o menţine curată fiind apoi dirijată prin canaliculele lacrimale în fosele nazale.

4.5.2. Formularea soluţiilor oftalmice

Pentru obţinerea soluţiilor oftalmice avem nevoie de:
- substanţe active;
- solvenţi;
- auxiliari;
- recipiente.

A. Substanţele active – utilizate pentru obţinerea soluţiilor oftalmice trebuie să îndeplinească condiţiile de calitate impuse de F.R. X şi alte norme în vigoare fiind similare celor prevăzute pentru preparatele parenterale. În cazul preparării suspensiilor oftalmice diametrul particulelor poate fi de maxim 50 μm.

B. Vehicule utilizate pentru prepararea soluţiilor oftalmice

Pentru soluţiile oftalmice se utilizează ca vehicule:
- apa distilată proaspăt fiartă şi răcită;
- apa pentru preparate injectabile;
- ulei de floarea soarelui neutralizat şi sterilizat.

C. Auxiliari utilizaţi pentru obţinerea colirelor

Pentru a asigura stabilitatea fizico-chimică, microbiologică şi toleranţa medicamentelor oftalmice se utilizează diferiţi auxiliari:

C_1. *izotonizanţi* – F.R. X prevede izotonizarea soluţiilor hipotonice. Când substanţele active sunt prescrise în cantităţi sub 1% (m/m) soluţia se prepară prin dizolvarea substanţei active în soluţie izotonică sterilă.

Când masa substanţei active este mai mare de 1% masa de substanţă necesară izotonizării se calculează conform formulei prevăzute la monografia „Iniectabilia”.

Ca izotonizanţi se pot utiliza: clorură de sodiu, azotat de sodiu, acid boric, glucoză etc.

C_2. *Agenţi pentru ajustarea pH-ului*

pH-ul lacrimal are următoarea valoare medie: pH = 7,4,

Ochiul tolerează abateri sensibile de la această valoare, pH-ul tolerat de ochi fiind între 7,5-9,5. Nu în toate cazurile se poate realiza un pH convenabil. De aceea la alegerea pH-ului se are în vedere în primul rând, stabilitatea substanţei medicamentoase şi apoi toleranţa locală.

Pentru a menţine pH-ul între anumite limite la prepararea soluţiilor oftalmice se pot utiliza soluţii tampon, de exemplu: tampon acid boric/borax; tampon fosfat etc.

C_3. *Agenţi pentru creşterea vâscozităţii*: aceşti auxiliari se utilizează pentru obţinerea unui efect retard. Agenţii de vâscozitate trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:
- să fie hidrosolubili;
- să fie inerţi chimic şi farmacologic;
- să aibă un indice de refracţie asemănător lichidului lacrimal şi anume 1,3340 – 1,3370;
- să nu obtureze căile lacrimale;
- şi să fie toleraţi de mucoasa oculară.

Ca agenţi de vâscozitate pentru soluţiile oftalmice se pot utiliza:
- metilceluloza sol 0,25-1%;
- hidroxietilceluloza;
- carboximetilceluloza sodică;
- alcool polivinilic 1,4-4%;
- polivinilpirolidona 2%.

C_4. *Conservanţi* – sunt cei indicaţi în F.R. X şi anume – boratfenilmercuric, clorură de benzalconiu şi diacetat de clorhexidină.

D_1. *Recipiente* – conform F.R. X soluţiile oftalmice se condiţionează în recipiente multidoză de maxim 10 ml sau unidoză, închise etanş, prevăzute cu sistem de picurare adecvat.

D_2. Băile oculare se ambalează în recipiente incolore sau colorate, sterile de 50 ml, ambalate în cutii de carton inscripţionate având cu prospectul produsului cât şi paharul de administrare.

4.5.3. Prepararea soluţiilor oftalmice

Conform F.R. X „Picăturile pentru ochi” se prepară prin metoda care le asigură sterilitatea şi care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Ochiul sănătos are o puternică capacitate de autoapărare atât împotriva infecţiilor provocate de microorganisme (un rol important în acest sens având lizozima, o enzimă prezentă în lichidul lacrimal) cât şi de alţi factori agresivi. Când corneea sau conjunctiva sunt traumatizate accidental sau în urma unor intervenţii chirurgicale ochiul devine vulnerabil la diferite infecţii cu microorgansime. Germeni foarte periculoşi pentru ochi sunt:

- Pseudomonas aeruginosa;
- Pseudomonas fluorescens;
- Proteus vulgaris;
- Escherichia coli;
- Bacillus subtilis.

Picăturile pentru ochi se prepară aseptic iar sterilizarea se realizează după condiţionarea în recipiente sterile.

Pentru picăturile multidoză se admite adaosul de conservant antimicrobian.

La picăturile unidoză nu este admisă adăugarea de conservanţi. Pentru picăturile unidoză sterilizarea se va realiza printr-o metodă adecvată, conform F.R. X monografia „Sterilizarea" şi anume:

- Sterilizare cu vapori de apă sub presiune (autoclavare). Operaţia se realizează prin încălzirea preparatelor respective în autocalv la 121^0C timp de 15-20 minute sau 115^0C timp de 25-30 minute, metodă utilizabilă la soluţii sau suspensii apoase;
- Sterilizare la 98-100^0C timp de 30 minute (metodă folosită în farmacie);
- Sterilizare cu aer cald (în etuvă) la 180^0C timp de 60 minute pentru ustensile, recipiente de sticlă şi porţelan iar pentru vehicule uleioase la 140^0C timp de 3 ore sau 160^0C timp de 2 ore;
- şi Filtrarea sterilizantă care se aplică substanţelor termolabile utilizând filtre bacteriologice.

Substanţele active utilizate pentru obţinerea colirelor se dizolvă sau se suspendă într-un vehicul corespunzător şi se completează apoi cu solvent la masa prevăzută (m/m). Soluţiile oftalmice se filtrează printr-un material filtrant adecvat. Pentru filtrare se poate utiliza hârtie de filtru sau alte filtre speciale.

4.5.4. Caractere şi control. Conservare

F.R. X prevede verificarea următorilor parametrii:

A. Aspect

A_1. *Picăturile de ochi, soluţii apoase sau uleioase* trebuie să fie limpezi şi practic lipsite de impurităţi mecanice.

A_2. *Picăturile de ochi, suspensii* pot prezenta un uşor sediment redispersabil prin agitare.

B. pH-ul picăturilor pentru ochi se determină potenţiometric.

C. Mărimea particulelor. Se determină prin examinarea la microscop a unei mase de preparat care trebuie să conţină cel puţin 10 mg substanţă activă suspendată pe o lamelă în strat subţire. După determinare 90% din particulele examinate trebuie să aibă un diametru de cel mult 25μm, iar pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 50μm

D. Masa totală pe recipient. Acest parametru se stabileşte prin cântărirea individuală a conţinutului din 10 recipiente. Faţă de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul următor:

Tabel 4.3.

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
Pentru picături pentru ochi	$\pm$ 10%
Pentru băi oculare 50 g	$\pm$ 3%
Pentru băi oculare mai mult de 50 g	$\pm$ 2%

E. Dozare Dozarea se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conţinutul în substanţă activă poate să prezinte faţă de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul următor:

Tabel 4.4.

Conţinutul declarat în substanţă activă (%)	Abatere admisă
Până la 0,1%	± 7,5%
0,1 până la 0,5%	± 5%
0,5 şi mai mult de 0,5%	± 3%

F. Identificare. Acest parametru se verifică conform indicaţiilor monografiilor respective sau în cazul Rp magistrale conform componentelor conţinute.

G. Conservarea. Conservarea picăturilor oftalmice se realizează în recipiente cu o capacitate de cel mult 10 ml, închise etanş, prevăzute cu sistem de picurare.

Colirele se păstrează la loc uscat, ferit de lumină la temperatura camerei.

Colirele preparate în farmacie au un termen de valabilitate de maximum 2 luni când conţin un conservant şi se utilizează în termen de 15 zile de la deschiderea flaconului.

Colirele preparate în industrie trebuie să aibă în general un termen de valabilitate între 1-5 ani.

Colirul cu cloramfenicol oficinal în F.R. IX este valabil doar 14 zile de la preparare chiar dacă s-au respectat condiţiile prevăzute de preparare, condiţionare şi conservare.

4.5.5. Colire oficinale în F.R. X

1. Oculoguttae Atropini Sulfatis 1%
Picături pentru ochi cu sulfat de antropină 1%

Preparare	
Atropini sulfas	gta 1
Acidum boricum	gta 1,5
Natrii tetraboras	gmma 0,15
Solutio phenylhydragyri boratis 0,2%	gta 1
Aqua destillata	q.s.ad gta 100

Acidul boric şi tetraboratul de sodiu se dizolvă în 90 g apă la fierbere iar după răcire, se adaugă sulfatul de atropină, soluţia de borat de fenilmercur 0,2%, completându-se apoi cu apă la 100 g, se filtrează apoi se ambalează şi se etichetează corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: midriatic (în scop diagnostic).

2. Oculoguttae Pilocarpini Nitratis 2%
Picături pentru ochi cu nitrat de pilocarpină 2%

Preparare	
Pilocarpini nitras	gta 2
Acidum boricum	gta 1,5
Natrii tetraboras	gmma 0,15
Solutio phenylhydrargyri boratis 0,2%	gta 1
Aqua destillata	q.s.ad gta 100 g

Acidul boric şi tetraboratul de sodiu se dizolvă, prin încălzire la fierbere, în 90 g apă şi după răcire se adaugă nitratul de pilocarpină şi soluţia de borat de fenilmercur 0,2%, apoi se completează cu acelaşi solvent la 100 g, se filtrează după care se ambalează în recipiente cu dop picurător şi se etichetează corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiglaucomatos.

3. Oculoguttae Resorcinoli 1%
Picături pentru ochi cu rezorcinol 1%

Preparare

Resorcinolum	gta 1,00 g
Acidum boricum	gta 1,3 g
Solutio phenylhydrargyri boratis 0,2%	gmma 0,5 g
Aqua destillata	q.s.a.d.gta 100

Acidul boric se dizolvă la fierbere în 80 ml apă. După răcire se adaugă rezorcinolul şi soluţia de borat de fenilmercur 0,2%, se completează cu apă la 100 g, se filtrează după care se ambalează în recipiente cu dop picurător şi se etichetează corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic în conjunctivite.

4.5.6. Colire neoficinale în F.R. X prescrise pe Rp Magistrale

1. Oculoguttae argenti nitratis

Preparare

Argenti nitras	gta 1,00
Natrii nitras (R)	gta 1,00
Aqua	g.s.ad gta 100,00

Substanţele se dizolvă în 90 g apă distilată, proaspăt fiartă şi răcită, se completează la 100 g şi se filtrează.

Se eliberează în flacoane colorate, prevăzute cu picurător, etichetate corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic.

2. Oculoguttae chloramphenicoli 0,50%

Preparare

Chloramphenicolum	gmma 0,50
Acidum boricum (R)	gta 1,60
Natrii tetraboras (R)	gmma 0,50
Solutio phenylbydragyri boratis	gta 0,50
Aqua	q.s. ad gta 100

Acidul boric şi tetraboratul de sodiu se dizolvă în 80 g apă la fierbere, se adaugă cloramfenicolul şi soluţia de borat fenilmercuric, se completează cu apă la 100 g şi se filtrează.

Se eliberează în flacoane colorate prevăzute cu picurător şi etichetate corespunzător.

Termenul de valabilitate este de 14 zile, motiv pentru care se recomandă prepararea unor cantităţi reduse, care se eliberează în cel mult 5 zile.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antibiotic utilizat în conjunctivite.

3. Oculoguttae chloramphenicoli 1%

Preparare

Chloramphenicolum	gta 1,00
Acidum boricum (R)	gta 1,50
Natrii tetraboras (R)	gta 2,50
Solutio phenylbydragyri boratis	gta 0,50
Aqua	q.s. ad gta 100

Acidul boric şi tetraboratul de sodiu se dizolvă în 80 g apă la fierbere, se adaugă cloramfenicolul şi soluţia de borat fenilmercuric, se completează cu apă la 100 g şi se filtrează.

Se eliberează în flacoane colorate prevăzute cu picurător.

Termenul de valabilitate este de 10 zile, motiv pentru care se recomandă prepararea unor cantităţi reduse, ce se eliberează cel mult în 2-3 zile.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antibiotic utilizat în conjunctivite.

4. Oculoguttae zinci sulfatis 0,25%

Preparare	
Zinci sulfas ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$)	gta 0,25
Natrii acetas (R)	gta 0,50
Natrii chloridum	gta 0,70
Solutio phenylbydrargyri boratis	gta 1,00
Aqua	g.s. ad gta 100

O cantitate suficientă de sulfat de zinc se menţine la etuvă la 170^0C timp de 4 ore. Din sulfatul de zinc obţinut ($ZnSO_4 \cdot H_2O$) se cântăreşte cantitatea corespunzătoare la 0,25 g sulfat de zinc $7H_2O$ (0,16 g).

Sulfatul de zinc, clorura de sodiu şi acetatul de sodiu se dizolvă în 80 g apă proaspăt fiartă şi răcită, se adaugă soluţia de borat fenilmercuric, se completează la 100 g iar după 60 minute se filtrează.

Se eliberează în flacoane, prevăzute cu picurător etichetate corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic în conjunctive.

4.5.7. Alte preparate oculare

A. Băi oculare. Au fost prezentate câteva detalii despre băile oculare în partea de generalităţi, formulare şi preparare a soluţiilor oftalmice. Având în vedere că aceste soluţii se administrează în cantităţi mari pe mucoasa oculară subliniem următoarele aspecte foarte importante legat de acest preparat:

- băile oculare trebuie să fie sterile;
- băile oculare trebuie să fie lipsite de particule în suspensie;
- băile oculare trebuie să fie izotonice şi izohidrice.

Ca substanţe active se utilizează: acid boric, clorură de sodiu, sulfat de zinc, soluţii extractive etc. Băile oculare sunt utilizate pentru spălarea globului ocular şi al conjunctivei, având efect antiseptic, calmant, astringent, decongestionant etc.

Băile oculare se administrează călduţe (35-37^0C) cu ajutorul unui pahar special steril.

Ambalarea băilor oftalmice se face în flacoane de 50 ml şi se recomandă utilizarea lor în timp de 24 ore de la deschiderea flaconului.

B. Soluţii pentru lentile de contact

Lentilele de contact utilizate tot mai frecvent se aplică pe partea anterioară a globului ocular. Există două tipuri de lentile:

- lentile dure din polimetilmetacrilat;
- lentile moi (flexibile) din hidroxietilmetacrilat.

Mai frecvent utilizate în prezent sunt lentilele moi. Pentru utilizarea acestora în condiţii aseptice se pot utiliza diferite soluţii:

- soluţii pentru spălare;
- soluţii pentru lubrifiere;
- soluţii pentru umectare;
- soluţii cu antiseptice.

Soluţiile sunt condiţionate steril în recipiente potrivite.

C. Lacrimi artificiale. Această formă are rolul de a completa insuficienţa lacrimală, umectând ochiului şi asigurând funcţionarea normală a organului ocular.

Lacrimile artificiale se obţine din polimeri hidrofili şi trebuie să îndeplinească aceleaşi condiţii ca şi colirele şi anume: izotonicitate, izohidrie şi sterilitate. De asemenea condiţionarea trebuie să se facă în funcţie de formulare în recipiente potrivite etichetate corespunzător.

CAPITOLUL 5
FORME FARMACEUTICE MICROETEROGENE

5.1. SOLUŢII COLOIDALE

5.1.1. Generalităţi

A. Definiţie

Soluţiile coloidale sunt sisteme disperse formate din unităţi cinetice mult mai mari decât moleculele fazei dispersante şi anume de 10^{-7} – 10^{-9}m. Soluţiile coloidale sunt dispersii solide în lichide. Acest tip de sisteme disperse sunt întâlnite în diferite forme farmaceutice, ca de exemplu: soluţii perfuzabile, picături pentru nas etc. Chiar efectul terapeutic al unor substanţe medicamentoase depinde de starea coloidală. De exemplu: Protargolul, Colargolul au acţiune antiseptică mai mare decât sărurile ionice de argint. Sulful coloidal este mai activ decât sulful brut pulverizat.

B. Proprietăţi ale coloizilor. În continuare vor fi prezentate principalele proprietăţi ale coloizilor:

- coloizii au viteză de difuziune mică
- coloizii nu trec prin membrane semipermeabile;
- dispersiile coloidale sunt în funcţie de gradul de diluţie: limpezi, opalescente sau tulburi;
- coloizii sunt vizibili la microscopul electronic sub forma unor puncte luminoase care execută mişcări foarte rapide în toate sensurile (mişcări browniene);
- în ceea ce priveşte proprietăţile cinetic-moleculare la sistemele coloidale mişcarea termică este mai lentă, pe când sedimentarea datorită gravitaţiei este mai mare;
- în cele mai multe cazuri coloizii au sarcină electrică fiind înconjuraţi de un strat de ioni cu semn opus sarcinii coloidului. Datorită încărcării electrice ei se pot separa prin electroforeză;
- vâscozitatea diferă în funcţie de natura coloizilor şi anume: la coloizii liofobi vâscozitatea şi tensiunea superficială diferă puţin de cea a mediului de dispersie; iar la coloizii liofili vâscozitatea şi tensiunea superficială este mult diferită de a mediului de dispersie;
- la coloizi dizolvarea este lentă. De aceea dizolvarea se face prin diferite metode (iniţial o îmbibare şi apoi dizolvare şi hidratare completă). Se pot aplica diferite modalităţi de dizolvare:
- „per descensum";
- îmbibare cu apă rece şi dizolvare la cald (guma arabică);
- îmbibare cu apă caldă şi dizolvare la rece (metilceluloza).

C. Clasificarea coloizilor

Coloizii se clasifică în funcţie de afinitatea faţă de mediul de dispersie şi anume:

- coloizi liofobi;
- coloizi liofili.

C_1. *Coloizi liofobi*

La sistemele coloidale liofobe particulele dispersate nu au afinitate faţă de dispersant (nu se dizolvă) ci sunt menţinute dispersate în anumite condiţii.

$C_{1.1.}$ Metode de obţinere a sistemelor coloidale liofobe. Coloizii liofobi se pot obţine prin:

a. prin **dispersie**. Metoda constă în pulverizarea substanţei până la dimensiuni coloidale. Dispersarea poate fi realizată în următoarele moduri:

a_1) pe cale mecanică (în mori coloidale);

a_2) pe cale electrică – obţinerea unor hidrosoluri de metale Ag, Au). Obţinerea hidrosolurilor se realizează prin introducerea a 2 electrozi într-o soluţie a sării metalului respectiv, când în jurul electrozilor se formează o soluţie coloidală;

a_3) cu ultrasunete – când substanţa este dispersată datorită vibraţiilor produse de ultrasunete.

b. şi prin **condensare.** Utilizând această metodă particulele dispersate la nivel molecular sau ionic sunt precipitate utilizând metode chimice producându-se agregate coloidale sau prin condensare fizică, metoda constând în schimbarea concentraţiei solventului provocându-se astfel precipitarea în stare coloidală a substanţei dizolvate.

$C_{1.2.}$ Proprietăţile caracteristice ale coloizilor liofobi. Coloizii liofobi au următoarele proprietăţi:

- nu au tendinţă de solvatare;
- prin eliminarea solventului suferă transformări ireversibile;
- stabilitate redusă motiv pentru care în practica farmaceutică se utilizează un coloid protector;
- vâscozitate redusă;
- tensiunea superficială diferă puţin de cea a dispersantului;
- stabilitate redusă;
- sensibili faţă de electroliţi.

$C_{1.3.}$ Stabilitatea dispersiilor coloidale liofobe

Datorită încărcării electrice particulele coloidale dispersate în mediu apos dispun de un potenţial manifestat prin energie cinetică. Această energie cinetică superioară forţei gravitaţionale asigură stabilitatea soluţiei coloidale.

Potenţialul se manifestă datorită respingerii reciproce a particulelor încărcate cu aceeaşi sarcină. Când potenţialul scade (în timp) apropiindu-se de punctul zero începe flocularea. Stabilitatea soluţiilor de coloizi liofobi este redusă comparativ cu soluţiile moleculare. Sarcina particulelor coloidale se datorează disocierii în ioni a moleculelor de coloizi liofobi, când ioni de un anumit semn rămân fixaţi pe suprafaţa particulei. În jurul acestor ioni rămân ioni de semn opus în stratul de lichid de la suprafaţa particulei. Formarea stratului dublu de ioni aseamănă unităţile cinetice cu un condensator. Din stratul de antiioni numai o parte se găsesc faţă în faţă cu ioni adsorbiţi pe particulă, cealaltă parte a antiionilor se găseşte răspândită într-un strat cu o grosime de peste 10 ori mai mare decât grosimea primului strat de antiioni. Acest strat de ioni foarte rarefiat este numit strat difuz. În stratul difuz densitatea ionilor scade pe măsura îndepărtării de particule. Din diferenţa dintre numărul total de ioni care formează potenţialul particulei şi numărul de ioni din stratul aderent rezultă potenţialul electrocinetic (potenţial notat cu zeta „Z"). Sarcina particulelor poate fi influenţată de modul de preparare a soluţiei de coloid liofob. Astfel, dacă iodura de argint se obţine din **azotat de argint** şi **iodură de potasiu**, particula va avea sarcină negativă sau pozitivă în funcţie de ionul prezent în exces şi anume:

- dacă în soluţia de azotat de argint se picură soluţia de iodură de potasiu pe suprafaţa iodurii de Argint se vor absorbii ionii de argint rezultând particule cu sarcina pozitivă (A);
- dacă în soluţia de iodură de potasiu se adaugă în picături soluţia de azotat de argint, ionii de iodură vor fi absorbiţi pe iodura de argint rezultând particule încărcate negativ (B). Modelul de aranjare spaţială a ionului respectiv este prezentat în figura 5.1.:

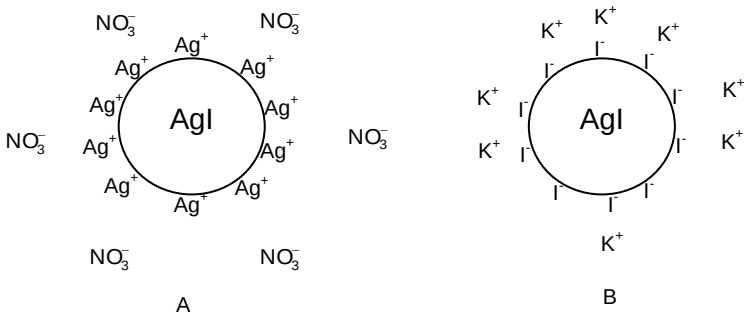


Figura 5.1. Sarcina electrică a particulelor coloidale de iodură de argint
în funcţie de tehnica de obţinere
(după Sipos, Emese, CIurba Adriana, *Tehnologie farmaceutică pentru asistenţi de farmacie*, 2003)

Pentru a mări stabilitatea soluţiilor de coloizi liofobi se adaugă un coloid liofil care funcţionează atât ca agent dispersant cât şi pentru mărirea stabilităţii (coloid protector). În practica farmaceutică se utilizează diferite substanţe medicamentoase ca. Protargol, Colargol care conţin coloid în exces cu rol stabilizant după prepararea soluţiei coloidale.

Datorită încărcării electrice a coloizilor liofobi o importanţă deosebită trebuie acordată formulării preparatelor care conţin astfel de coloizi pentru a nu fi neutralizată încărcătura particulelor cu diferiţi electroliţi. Din acest motiv soluţiile coloidale (atât injectabile, colire etc.) nu se izotonizează.

Exemple de coloizi liofobi utilizaţi în practica farmaceutică:

- Argentum colloidale (Colargol) – F.R. X – cu un conţinut de 70% Ag coloidal şi 30% albumină având rol de coloid protector;

- Argentum vitelinicum (Argyrol) – F.R. X – conţine 20% Ag coloidal asociat cu vitelină (fosfoproteină din gălbenuşul de ou);
- Agenti proteinas (Protargol) – F.R. X – cu un conţinut de 8% Ag coloidal obţinut prin tratarea unei soluţii de $AgNO_3$ cu o soluţie de proteină;
- Sulf coloidal care se obţine din soluţia de polisulfură cu acid clorhidric.

C_2. Coloizi liofili

$C_{2.1}$. Proprietăţi ale coloizilor liofili. Coloizii liofili prezintă următoarele proprietăţi:
- faza dispersată este în general formată din molecule cu masa relativă mare;
- dispersantul solvatează coloidul factor esenţial pentru stabilitatea soluţiei coloidale;
- stabilitate mai mare decât la soluţiile coloidale liofobe;
- dispersie spontană;
- stabilitate mai mare faţă de electroliţi;
- vâscozitatea soluţiilor coloizilor liofili este mult mai mare decât a solventului;
- tensiunea superficială a soluţiilor coloidale (mai ales în cazul coloizilor micelari) este mult mai mică decât a solventului.

$C_{2.2.}$ Clasificare. Coloizii liofili se clasifică în două grupe distincte:
a. coloizi micelari (sau de asociaţie);
b. coloizi macromoleculari.

a. Coloizii micelari (amfifili sau de asociaţie). Coloizii micelari sunt substanţe cu dimensiuni mai mici decât dimensiunile caracteristice domeniului coloidal (10^{-7} – 10^{-9} m) însă datorită structurii moleculei (caracter amfifil) au afinitate atât faţă de ulei cât şi faţă de apă. Datorită caracterului amfifil în mediu lichid se asociază spontan rezultând micele de dimensiuni coloidale. Micelele pot fi de formă sferică, lamelară sau tubulară, aceasta în funcţie de concentraţia de tensid şi de structura moleculară.

Dintre substanţele din această categorie utilizate în practica farmaceutică amintim următoarele tipuri:

a_1. Agenţi tensioactivi. Aceste substanţei au proprietatea de a scădea tensiunea superficială chiar la concentraţii mici. Datorită structurii moleculare se orientează cu partea hidrofilă spre apă iar cu cea lipofilă spre partea uleioasă. La o anumită concentraţie numită C.M.C. (Concentraţie Micelară Critică) începe formarea micelelor. Agenţii tensioactivi sunt utilizaţi cu rol de emulgatori pentru realizarea diferitelor forme farmaceutice (emulsii, suspensii, unguente).

a_2. Coloranţi sintetici. Majoritatea coloranţilor utilizaţi în scop terapeutic şi pentru investigaţii se dizolvă coloidal formând micele. Din punct de vedere structural se utilizează două tipuri de coloranţi:
- coloranţi cu caracter acid (anionici): fluoresceină, indigocarmină)
- şi coloranţi cu caracter bazic (cationici): albastru de metil, pioctanină, rivanol.

Izotonizarea soluţiilor coloidale (injecţiile de indigocarmin) nu se realizează cu electroliţi ci cu glucoză solubilă.

b. Coloizii macromoleculari

b_1. Generalităţi. Coloizii macromoleculari sunt substanţe formate din molecule uriaşe, având cel puţin 1.000 atomi cu greutatea moleculară de peste 10^4. Aceste macromolecule pot avea diferite forme (sferice, filiformă, lamelară). Solubilitatea într-un solvent a acestor substanţe depinde de structura moleculei. Stabilitatea este realizată atât de stratul solvatat cât şi de o anumită sarcină electrică. Prin neutralizarea sarcinii electrice a acestor macromolecule începe floculareа. Floculareа se poate produce şi în cazul amestecării hidrosolului cu un coloid mai puternic hidrofil care ii distruge coloidului mai puţin hidrofil stratul de solvatare, fenomenul fiind numit coacervare. Pe lângă floculare la macromoleculele filiforme se poate produce şi gelificarea.

Agenţii care produc floculare sunt:
- ionii metalelor bi şi trivalente (Al^{3+}, Mg^{2+}, Ca^{2+}) sau diferiţi anioni ca : SO_4^{2-}, CO^-, Br^-.

De interes pentru practica farmaceutică sunt soluţiile coloidale formate din macromolecule filiforme oficializate sub denumirea de „Mucilagii”:

Mucilagiile sunt preparate farmaceutice lichide, vâscoase şi pot fi utilizate în practica farmaceutică sau în scop terapeutic în următoarele situaţii:
- ca preparate antidiareice;
- cu acţiune emolientă (uz extern);
- corectori de gust;
- agenţi de vâscozitate;

- aglutinanţi;
- baze de unguente, geluri.

Mucilagiile pot fi invadate de microorganisme, ceea ce impune adăugarea de conservanţi, pe lângă o ambalare corespunzătoare (în vase bine închise şi la loc răcoros).

Conservanţii utilizaţi sunt: acid sorbic 0,1%, acid benzoic 0,1% etc.

b_2. Mucilagii cu coloizi macromoleculari oficinale în F.R. X

1. Mucilago Carboxymethylcellulosi Natrici 2%
Mucilag de carboximetilceluloză sodică 2%

Preparare

Carboxymethylcellulosum natricum		2 g
Alcoholum		10g
Methylis parahydroxybenzoas		75mg
Propylis parahydroxybenzoas		25mg
Aqua destillata	q.s.ad	100g

Carboximetilceluloza sodică se aduce în porţiuni mici, sub agitare, peste 80 g apă încălzită la 60-70^{0}C şi se continuă agitarea până la dispersarea completă a substanţei după care se adaugă alcoolul în care s-au dizolvat p-hidroxibenzoatul de metil şi p-hidroxibenzoatul de n-propil, apoi se completează cu apă până la 100 g şi se agită până la omogenizare evitând încorporarea aerului.

Mucilagul se prezintă sub formă de soluţie coloidală vâscoasă, limpede cel mult opalescentă, incolor sau slab gălbui, fără miros cu gust mucilaginos şi se conservă în recipiente bine închise la 8-15^{0}C.

2. Mucilago Gummi Arabici 30%
Mucilag de gumă arabică 30%

Preparare

Gummi arabicum		30g
Methylis parahydroxybenzoas		75mg
Propylis parahydroxybenzoas		25mg
Aqua distillata	q.s.ad	100g

p-Hidroxibenzoatul de metil şi p-hidroxibenzoatul de n-propil se dizolvă, prin încălzire, în 68 g apă; după răcire se completează cu acelaşi solvent la 70 g. Guma arabică, spălată în prealabil, repede, cu apă, până când apa trece limpede, se introduce într-un săculeţ de tifon. Acesta se cufundă în vasul în care se află soluţia de parahidroxibenzoaţi. După dizolvare se filtrează prin flanelă şi se repartizează în recipiente de cel mult 100 ml, care se închid şi se ţin în baia de apă timp de 1 oră.

Mucilagul se prezintă sub formă de lichid uşor opalescent, vâscos, gălbui, fără miros cu gust fad, mucilaginos şi se conservă în recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină la loc răcoros.

3. Mucilago Methyilcellulosi 2%
Mucilag de metilceluloză 2%

Preparare

Methylcellulosum		2g
Glycerolum		10g
Methylis parahydroxybenzoas		75mg
Propylis parahydroxybenzoas		25mg
Aqua distillata	q.s.ad	100g

p-Hidroxibenzoatul de metil şi p-hidroxibenzoatul de propil se dizolvă, prin încălzire, la aproximativ 80-90^{0}C, în 80 g apă. Metilceluloza se aduce în porţiuni mici sub agitare peste soluţia caldă şi se continuă agitarea timp de 10 minute. Dispersia obţinută se răceşte pe baia de gheaţă

timp de 40 minute. Se adaugă glicerolul, se completează cu apă la 100 g şi se agită până la omogenizare, evitând încorporarea aerului.

Mucilagul se prezintă sub formă de soluţie coloidală vâscoasă, transparentă sau uşor opalescentă, incolor sau slab gălbui, fără miros, cu gust mucilaginos şi se conservă în recipiente bine închise.

4. Mucilago Tragacanthae 2,5%
Mucilag de tragacanta 2,5%

Preparare		
Tragacantha (VI)		2,5g
Glycerolum		5g
Alcoholum		5g
Methylis parahydroxybenzoas		75mg
Propylis parahydroxybenzoas		25mg
Aqua distillata	q.s.ad	100g

p-Hidroxibenzoatul de metil şi p-hidroxibenzoatul de n-propil se dizolvă, prin încălzire, în 85 ml apă; după răcire se completează cu acelaşi solvent la 87,5 g. Pulberea de tragacanta se triturează cu amestecul de glicerol (R) şi alcool (R). După omogenizare se adaugă, dintr-o dată, soluţia de parahidroxibenzoaţi încălzită la 50-60^{0}C şi se agită energic. Se răceşte, se completează cu apă la 100 g, se filtrează prin tifon şi se repartizează în recipiente de cel mult 100 ml, bine închise.

Mucilagul se prezintă sub formă de soluţie coloidală vâscoasă, slab opalescentă, fără miros, cu gust dulce, reacţie slab acidă şi se conservă în recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină şi la loc răcoros.

5.2. AEROSOLI

5.2.1. Generalităţi

A. Definiţie

Aerosolii farmaceutici sunt sisteme disperse eterogene la care faza internă este un lichid sub formă de picături fine dispersate în faza externă gazoasă cu ajutorul unor dispozitive speciale. În terapie aerosolii sunt utilizaţi pentru tratamentul diferitelor afecţiuni ca: astm, traheite, laringite, bronşite, pneumonii cât şi în complicaţii pulmonare pre şi postoperatorii. Substanţele active administrate sub această formă sunt din cele mai diferite clase farmacodinamice ca simpatomimetice, parasimpatolitice, anestezice locale, antituberculoase, antibiotice, antihistaminice, hormoni, vitamine etc. Aerosolii sunt utilizaţi şi în dermatologie sub formă de „spray”-uri pentru tratarea diferitelor micoze, dermatite bacteriene cât şi cu efect sicativ, emolient etc.

B. Istoric

Aerosolii au fost utilizaţi încă din antichitate. Hipocrates utilizează fumurile medicamentoase (dispersie „solid în gaz”) iar Galenus a folosit ceaţa medicamentoasă sub formă de inhalaţii. Bazele teoretice ale acestui gen de terapie s-au pus însă în sec. al XX-lea. În 1945 Abramson utilizează penicilina sub formă de aerosol. Această formă este oficinală în unele farmacopei (americană, franceză, cehă), în F.R. X nu este oficinală.

C. Avantaje

Aerosolii prezintă următoarele avantaje:

- acţiune rapidă comparabilă cu medicamentele administrate parenteral;
- se pot administra în acest mod medicamente neabsorbabile digestiv (adrenalina);
- substanţele active nu sunt supuse acţiunii sucurilor digestive;
- aerosolii sunt o formă elegantă şi eficace pentru tratamente ale căilor respiratorii;
- prin asigurarea unui anumit grad de dispersie al fazei disperse, se poate dirija punctul de atac al medicamentului.

D. Dezavantaje

- pentru administrare e nevoie de aparatură specială şi costisitoare;

- uneori apare fenomenul de intoleranţă locală.

E. Clasificare. Aerosolii se pot clasifica după următoarele criterii:

a. După modul de administrare:

- extern;
- intern;

b. După modul de preparare:

- aerosoli obţinuţi prin dispersie;
- aerosoli obţinuţi prin condensare.

c. După diametrul particulelor:

- aerosoli cu diametrul mediu al particulelor de 5μm sau inferior (aerosoli adevăraţi) destinaţi administrării transpulmonare;
- aerosoli cu diametrul particulelor mai mare decât 5μm (pseudoaerosoli) folosiţi în tratamente dermice sau pe mucoase
- spray-uri.

5.2.2. Formularea aerosolilor

Pentru obţinerea aerosolilor farmaceutici este nevoie de:

A. substanţe active (soluţii medicamentoase);

B. propulsor;

C. recipient.

A. Substanţele active sunt utilizate sub formă de soluţii, emulsii sau suspensii. Ca solvenţi pot fi utilizaţi: apa, serul fiziologic, glicerina, alcoolul, propilenglicolul, uleiuri vegetale sau alte soluţii lipofile când substanţa activă este prelucrată sub formă de emulsii U/A.

B. Propulsorii constituie faza gazoasă elastică formată dintr-un amestec de gaze comprimate sau lichefiate care exercită asupra conţinutului o presiune superioară presiunii atmosferice. Propulsorii realizează forţa necesară pentru pulverizarea soluţiei medicamentoase în momentul deschiderii valvei.

Propulsorii trebuie să fie: inodori, incolori, inerţi din punct de vedere chimic şi fiziologic, netoxici, neinflamabili etc.

Ca propulsori se pot utiliza:

B_1. **gaze comprimate**. Aceste gaze sunt insolubile sau parţial solubile în produsul dispersat (de exemplu dioxidul de carbon sau oxidul de azot). În domeniul farmaceutic mai frecvent utilizat este azotul.

B_1. **gaze lichefiate**. În cazul utilizării gazelor lichefiate presiunea din recipient este realizată de presiunea de vapori a propulsorului, nu de cantitatea acestuia. Când se deschide valva se evacuează o cantitate de soluţie medicamentoasă şi propulsor presiunea internă rămânând aceeaşi. În cazul aerosolilor miscibili cu soluţii medicamentoase dispersarea are loc în două faze:

- la început agresiv prin apăsarea valvei;
- apoi prin evaporarea spontană a gazului propulsor dispersarea este fină, propulsorul mărindu-şi volumul de până la 300 de ori.

Gazele lichefiate pot fi hidrocarburi alifatice simple sau derivaţi cloroflouraţi de metan sau etan. Aceşti propulsori sunt numiţi FREONI. Această denumire este urmată de un număr format din 3 cifre.

Prima cifră = numărul de atomi C – 1;

A doua cifră = numărul de atomi H + 1;

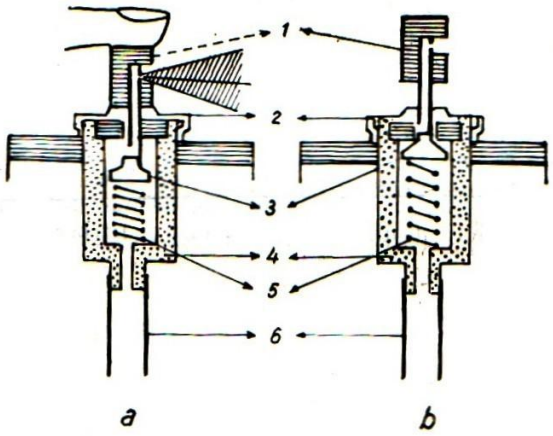
A treia cifră = numărul de atomi de Fluor.

Exemple:

- diclordifluormetanul (CCl_2F_2) Freon 12;
- diclordifluoretanul ($ClCF_2 – CClF_2$) Freon 14.

Iniţial freonii au fost consideraţi netoxici. Totuşi în timp s-au constatat şi fenomene toxice apărute în urma administrării îndelungate a aerosolilor.

C. Recipiente. Un recipient pentru aerosol poate fi confecţionat din metal, sticlă sau plastic. Recipientele sunt prevăzute cu o valvă cu deschidere calibrată. Valva asigură o închidere etanşă a recipientului şi permite dispersarea conţinutului prin simpla acţiune de apăsare pe capul valvei. Sunt diferite tipuri de valve dar în principal are câteva părţi componente (vezi figura 5.2.).



1 - cap de apăsare; 2 - capsula de sertizare (fixă); 3 - jiclorul; 4 - corpul valvei; 5 - resortul; 6 - tubul plonjor

Figura 5.2. Valvă pentru aerosoli cu gaz propulsor
(după Stănescu V., Tehnică farmaceutică, 1983)

Capsula de sertizare fixează valva de deschidere a flaconului. Corpul valvei este fixat de capsula de sertizare. În interiorul capului valvei se află jiclorul şi resortul care acţionată de capul de apăsare (la apăsare cu degetul) permite pulverizarea conţinutului.

După modul de eliberare a conţinutului avem:

- valve cu debit continuu;
- valve dozatoare.

5.2.3. Prepararea aerosolilor

Aerosolii pot fi obţinuţi „ex-tempore” în momentul utilizării de către bolnav sau personalul medical.

Prepararea se poate realiza prin două metode:

A. Metoda de condensare a fost utilizată mult în trecut, dar de importanţă mai scăzută în prezent. Cea mai simplă metodă este realizarea aerosolului prin aducerea soluţiei volatile la suprafaţa apei fierbinţi şi inhalarea componentelor volatile care în contact cu căile respiratorii se condensează.

B. Metoda de dispersare. Dispersarea fazei lichide poate fi realizată mecanic utilizând un curent de aer sau alt gaz care sub presiune obligă faza lichidă să străbată o duză fină sau un orificiu capilar.

Dispozitivele pentru aerosoli sunt de două tipuri:

B_1. *Dispozitive generatoare de aerosoli*. Principiul de funcţionare a acestor tipuri de dispozitive este prezentat în figura 5.3.:

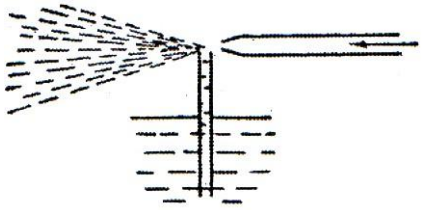


Figura 5.3. Principiul de funcţionare a unui pulverizator
(după Adriana Ciurba, Emese Sipos, *Tehnologie farmaceutică pentru asistenţi de farmacie*, 2003)

Un curent de aer sau gaz sub presiune este dirijat printr-un tub care este îngustat la extremitate. Acest tub se ţine la capătul superior a unui capilar introdus în soluţia de aerosolizat Datorită îngustării tubului prin care este introdus aerul sub presiune se creează o depresiune care antrenează lichidul din vas prin intermediul capilarului şi este pulverizat sub formă de particule fine. Există şi alte tipuri de aerosoli în care presarea aerului se face cu ajutorul unei pare de cauciuc, sau prin comprimarea pereţilor flaconului când acesta este confecţionat din material elastic. Pentru

a obţine aerosoli cu grad de dispersie mai ridicat este necesar să se utilizeze agenţi de propulsare mai energici (cu aer comprimat). Schema unui astfel de generator este prezentat în figura 5.4.:

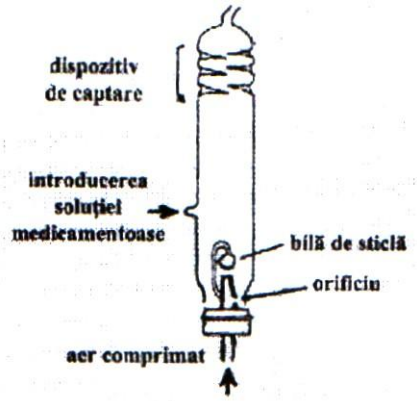


Figura 5.4. Aparat de aerosolizare Popper-Davidson

Acest generator are la partea inferioară un tub scurt prevăzut cu un mic orificiu prin care este antrenată soluţia medicamentoasă datorită aerului comprimat introdus în tub pe la partea inferioară.

Datorită presiunii soluţia medicamentoasă este proiectată pe suprafaţa unei bule de sticlă care dispersează picături de lichid în particule mai mici.

B_2. *Dispozitive generatoare de aerosoli şi de condiţionare a fluidelor de dispersare*

Aceste dispozitive numite şi flacoane sub presiune permit în afară de obţinerea aerosolului în momentul dorit şi păstrarea medicamentului pentru aerosol.

Prepararea aerosolului poate avea loc în următorul mod. Substanţa activă se prelucrează sub formă de soluţii, emulsii sau suspensii împreună cu gazul propulsor până rezultă un amestec omogen. Amestecarea se face la temperaturi scăzute sau la temperatura camerei dar fără suprapresiune.

Umplerea recipientului se face la temperaturi scăzute şi sub presiune.

În funcţie de miscibilitatea formei farmaceutice de aerosolizat cu propulsorul avem două tipuri de aerosoli:

- aerosoli cu două faze
- aerosoli cu trei faze.

$B_{2.1.}$ Aerosoli cu două faze

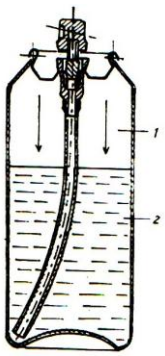


Figura 5.5. Aerosoli cu două faze
(după Stănescu V., *Tehnică farmaceutică*, 1983)

În cazul sistemului bifazic faza lichidă este gazul lichefiat în care se găseşte dizolvat principiul activ sau amestecul omogen al gazului lichefiat şi a soluţiei medicamentoase. Deasupra fazei lichide se găseşte faza gazoasă constituită din proprii vapori ai propulsorului. În momentul acţionării valvei soluţia este dispersată foarte fin datorită depresiunii create prin acţionarea valvei şi datorită evaporării propulsorului. Pentru a mării miscibilitatea propulsorului cu soluţia medicamentoasă se pot utiliza cosolvenţi (alcool etilic, glicerină etc.).

$B_{2.2.}$ Aerosoli cu trei faze

Cele trei faze sunt:
- soluţia medicamentoasă;
- gazul lichefiat;
- faza gazoasă a propulsorului nemiscibil cu gazul lichefiat adus la o presiune superioară presiunii atmosferice.

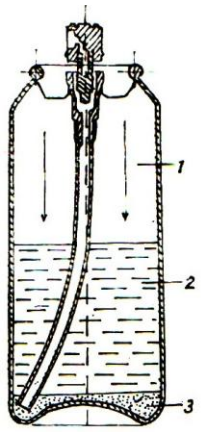


Figura 5.6. Aerosol cu trei faze
(după Stănescu V., *Tehnică farmaceutică*, 1983)

Avem sisteme trifazice în situaţia în care propulsorul nu este miscibil cu soluţia apoasă ca de exemplu când se utilizează Freonii. La aceste sisteme faza gazoasă formează totdeauna stratul superior creând suprapresiunea necesară expulzării aerosolului în timpul acţionării valvei. Stratul inferior este format din soluţia medicamentoasă şi freonul lichid, poziţia fiecărei faze depinzând de densitate.

5.2.4. Controlul aerosolilor

La controlul aerosolilor se urmăreşte calitatea următoarelor componente:
- substanţe active;
- propulsori;
- recipiente

La produsele finite se verifică: etanşeitatea, funcţionarea, corectitudinea dozării, mărimea particulelor şi viteza de emisie etc.

5.2.5. Tipuri de aerosoli

A. Aerosoli utilizaţi în afecţiuni respiratorii (aerosoli de inhalaţie)

Aerosolii utilizaţi în afecţiuni respiratorii sunt introduşi în tractul respirator odată cu aerul inspirat. Gradul de penetraţie depinde de mărimea particulelor fazei interne cât şi de forţele care acţionează asupra lor (energie cinetică). Utilizarea aerosolilor pe tractul respirator urmăreşte atât efecte sistemice (la unele substanţe medicamentoase) cât şi efecte topice. Pentru efectele sistemice este important ca aerosolul să ajungă în alveolele pulmonare prezente în număr de aproximativ 400.000.000 la omul sănătos ceea ce corespunde unei suprafeţe de 100 m^2.

Alveolele sunt bogat vascularizate factor important pentru absorbţia sistemică. Pentru ca aerosolii să fie absorbiţi sistemic trebuie să ajungă în alveole, iar pentru a se îndeplini această condiţie este important ca diametrul fazei interne să fie cuprins între 1-5μm. În funcţie de mărimea particulelor fazei interne aerosolii penetrează în tractul respirator în următorul mod:
- particulele cu diametrul mai mare de 30 μm se reţin în trahee;
- particulele cu diametrul între 20μm şi 30 μm ajung în bronhii;
- particulele cu diametrul între 10μm şi 20 μm ajung în bronhiole;
- particulele cu diametrul între 5 μm şi 10 μm ajung în canalele alveolare;
- particulele cu diametrul între 1 μm şi 5 μm ajung în alveole;
- particulele cu diametrul mai mic de 1 μm sunt expirate.

Pentru o bună penetrare în tractul respirator este nevoie de o respiraţie lentă şi profundă.

Pentru tratament local este importantă cunoaşterea gradului de dispersie pentru a trata o anumită porţiune a tractului respirator. Pentru tratamentul sistemic se utilizează aerosoli cu: substanţe cardiotonice, vasodilatatoare, hormoni, antibiotice etc. Tratamentul local utilizat mai ales în terapia astmului bronşic utilizează diferite substanţe medicamentoase ca: β adrenergice, corticosteroizi, antihistaminice etc.

B. Aerosoli uz extern

Aerosolii sunt utilizaţi din ce în ce mai mult topic în dermatologie prezentând o serie de avantaje dintre care amintim:

- eliminarea contactului manual cu suprafaţa tratată;
- produsul este izolat de atmosfera exterioară
- administrarea este comodă.

În dermatologie aerosolii sunt utilizaţi în diferite afecţiuni ale pielii şi mucoaselor. Aerosolii pentru uz dermatologic sunt cunoscuţi sub denumirea curentă de „spray”-uri.

5.3. EMULSII. EMULSIONES (F.R. X)

5.3.1. Generalităţi

A. Definiţie. Emulsiile sunt preparate farmaceutice lichide, mai mult sau mai puţin vâscoase, constituite dintr-un sistem dispers, format din două faze lichide nemiscibile, realizat cu ajutorul unor emulgatori şi sunt destinate administrării interne sau externe (F.R. X).

La emulsii diametrul fazei interne este cuprins între 0,5-50μm.

B. Istoric. Termenul de emulsii este utilizat în domeniul farmaceutic începând din secolul al XVII-lea, denumirea provenind din cuvintele latine „molgo-ere” = a mulge, făcându-se aluzie la aspectul lăptos pe care îl are această formă. O fundamentare ştiinţifică a fost realizată doar în secolul XX. În anul 1910 Ostwald are prima abordare ştiinţifică a formei făcând distincţie între emulsiile U/A şi A/U.

C. Avantaje

Emulsiile prezintă următoarele avantaje:

- permit administrarea concomitentă a două lichide nemiscibile;
- permit mascarea gustului neplăcut a unor substanţe medicamentoase prin introducerea acestora în faza internă;
- permit dirijarea absorbţiei medicamentelor.

D. Dezavantaje

Emulsiile sunt:

- forme farmaceutice cu stabilitate mai mică decât soluţiile apoase;
- şi necesită o atenţie deosebită la preparare deoarece diametrul fazei interne influenţează stabilitatea formei etc.

E. Clasificare. Emulsiile pot fi clasificate după următoarele criterii:

E_1. După numărul de părţi componente:

- emulsii propriu-zise (fază internă, fază externă şi emulgator);
- pseudoemulsii (fază internă şi fază externă lipsind emulgatorul);

E_2. După compoziţie:

- emulsii U/A;
- emulsii A/U;

E_3. După modul de administrare:

- uz intern;
- uz extern;
- uz parenteral.

E_4. După proveniență:

- emulsii naturale (lapte, latex din plante);
- emulsii preparate.

5.3.2. Formularea emulsiilor

Emulsiile sunt compuse din următoarele părţi:

- faza dispersată (faza internă, discontinuă) compusă dintr-un anumit lichid sau substanţe dizolvate într-un lichid sau amestec de lichide miscibile;

- faza dispersantă (mediul de dispersie sau faza continuă) care poate fi de asemenea un anumit lichid sau amestec de lichide în care pot fi diferite substanţe dizolvate;
- emulgatorul (sau amestecul de emulgatori).

În afară de cele trei componente principale emulsiile mai pot conţine şi auxiliari ca de exemplulu: conservanţi, edulcoranţi, aromatizanţi etc.

A. Emulgatorii

A_1. *Modul de acţiune al emulgatorului*

Pentru a amesteca două lichide nemiscibile (ulei cu apă sau alte lichide) este necesară, pentru realizarea emulsiei o cantitate mare de energie. Chiar când se obţine un grad de dispersie ridicat emulsia prezintă stabilitate mică. Pentru a mări stabilitatea, a facilita dispersarea este nevoie de emulgatori care acţionează în diferite moduri mărind stabilitatea sistemului. Modul de acţiune al emulgatorului poate fi realizat prin:

- reducerea tensiunii superficiale interfaciale;
- formarea unui strat monomolecular în jurul particulelor fazei interne de către emulgator;
- prin conferirea unei sarcini (pozitive sau negative în funcţie de tipul de emulgator) particulelor fazei interne;
- mărirea vâscozităţii mediului.

A_2. *Clasificarea emulgatorilor*

Emulgatorii pot fi clasificaţi după următoarele criterii:

$A_{2.1}$. După caracterul emulgatorului (după tipul de emulsie realizat):
- emulgatori hidrofili (U/A);
- emulgatori lipofili (A/U).

$A_{2.2.}$ După modul de utilizare:
- emulgator uz intern;
- emulgator uz extern;
- emulgator uz parenteral.

$A_{2.3}$ În funcţie de sarcina electrică:
- emulgatori anionactiv;
- emulgator cationactiv.

$A_{2.4}$ După provenienţă:
- emulgatori naturali;
- emulgatori sintetici.

$A_{2.5}$ În funcţie de structură şi proprietăţile fizico-chimice:
- emulgatori propriu-zişi (emulgatori solubili);
- emulgatori pulberi fine insolubile;
- agenţi de vâscozitate.

a. Emulgatori propriu-zişi

În această subgrupă sunt incluşi emulgatori care au în molecula lor atât grupe lipofile cât şi grupe hidrofile (substanţe amfifile). Acest tip de emulgator când sunt introduşi într-un amestec de două lichide nemiscibile se concentrează la interfaţa dintre componente orientându-se cu grupa lipofilă spre lichidul lipofil şi cu partea hidrofilă spre apă. În funcţie de valoarea H.L.B. avem două tipuri de emulgatori:

- emulgatori A/U (emulgatori la care predomină lipofilia având H.L.B. mai mic decât 10;
- emulgatori U/A (substanţe la care predomină hidrofilia având H.L.B. mai mare decât 10).

b. Emulgatori pulberi fine insolubile. Acest tip de emulgatori în mod similar ca şi prima categorie se concentrează la interfaţa A/U formând o peliculă de pulberi fine în jurul fazei dispersate. În funcţie de afinitatea pentru apă sau pentru ulei avem următoarele tipuri de emulgatori insolubili:

- emulgatori cu caracter hidrofil (aerosil, bentonită etc.);
- emulgatori cu caracter lipofil (grafit, cărbune etc.).

c. Agenţi de vâscozitate (pseudoemulgatori). Sunt substanţe cu dimensiune mare a moleculelor (în general) şi vâscozitate ridicată. Acţiunea acestora la formarea şi stabilizarea emulsiilor este datorată vâscozităţii. În această subgrupă intră substanţe (soluţii) de diferite provenienţe: mucilagii naturale (guma arabică), produse semisintetice (metilceluloza), produse sintetice (carbopol) etc.

A_3. *Emulgatori utilizaţi în practica farmaceutică*

În practica farmaceutică se utilizează următoarele tipuri de emulgatori:

$A_{3.1.}$ Emulgatori naturali

$A_{3.1.1.}$ Emulgatori tip U/A uz intern:

a. Guma arabică: este un amestec de săruri de calciu, magneziu şi potasiu a acidului poliarabinic. Guma arabică este solubilă în apă dizolvarea realizându-se în timp. Acest emulgator are următoarele proprietăţi: scade tensiunea interfacială, creşte vâscozitatea, formează un film protector în jurul particulelor fazei dispersate etc.

Din punct de vedere chimic această substanţă are caracter anionic, în practica farmaceutică utilizându-se sub formă de pulbere sau mucilag. Emulsiile formate utilizând guma arabică au stabilitate la un pH cuprins între 2-10.

Guma arabică prezintă incompatibilităţi cu săpunul (datorită ionilor de Ca^{2+} Mg^{2+}), cu boraxul, glicerina etc. Datorită oxidazelor şi peroxidazelor conţinute în produsul natural se recomandă (conform F.R. X) utilizarea gumei arabice dezenzimate;

b. Guma Tragacanta. Această substanţă are o capacitate de emulsionare inferioară gumei arabice, acţiunea emulgatoare datorându-se în mod deosebit creşterii vâscozităţii mediului.

Din punct de vedere chimic această substanţă este compusă din două polizaharide una dintre ele basorina fiind insolubilă în apă. În prezenţa apei guma se îmbibă în timp dizolvându-se coloidal iar la concentraţie peste 5% gelifică.

c. Gelatina. Este un polimer format din aminoacizi. Datorită structurii chimice (având atât grupe carboxil cât şi grupări amino bazice) gelatina are caracter amfoter. În apă rece se îmbibă mărindu-şi volumul iar după încălzire se dizolvă rezultând o soluţie coloidală. Gelatina la pH acid (pH = 3-5) se comportă ca un emulgator propriu-zis, la pH bazic (pH = 8) se comportă ca un pseudoemulgator. În practica farmaceutică sunt utilizate diferite sorturi de gelatina:

- Phamagel A, rezultat prin hidroliza acidă având caracter cationic;
- Pharmagel B, rezultat prin hidroliză alcalină şi având caracter anionic.

Cele două varietăţi sunt incompatibile şi de asemenea incompatibile cu alţi coloizi încărcaţi cu sarcină electrică opusă.

d. Cazeina. Este emulgator natural din lapte. Pentru a fi utilizat ca emulgator, cazeina se îmbibă iniţial cu apă iar după îmbibare, respectiv dizolvare coloidală este utilizat la prepararea emulsiei.

e. Pectinele. Sunt formate din acid poligalacturonic în care grupările carboxil sunt parţial esterificate cu metanol. Prin dizolvarea pectinelor în apă rezultă mucilagii la concentraţii de 1% sau geluri la concentraţii mai ridicate de aproximativ 5%.

f. Acidul alginic şi **alginaţii**. Mucilagiile se obţin în concentraţii de 1-2% având un pH între 6-7, pH la care vâscozitatea este maximă. Alginatul de calciu este insolubil.

g. Agar-Agarul. Este utilizat ca peseudoemulgator în soluţii apoase de concentraţii 1-2%. În concentraţii mai mari rezultă geluri.

h. Lecitina. Este un emulgator natural amfifil. Emulsiile preparate cu lecitină au stabilitate mai ridicată când faza uleioasă este un ulei vegetal sau animal şi stabilitate mai scăzută când faza uleioasă este reprezentată de uleiuri minerale. Lecitinele pot fi utilizate ca emulgatori şi în preparatele parenterale.

$A_{3.1.2.}$ Emulgatori tip U/A uz extern

a. Saponinele. Sunt agenţi tensioactivi puternici utilizaţi sub formă de tincturi, de exemplu: Tinctura Saponarie, Tinctura Primulae. Prin agitare cu apă saponinele produc spumă puternică. Saponinele au proprietăţi hemolitice.

b. Acizi biliari (acid taurocolic, acid glicocolic) sunt utilizaţi sub formă de săruri de sodiu şi acţionează ca agenţi tensioactivi cu bune proprietăţi emulgatoare.

$A_{3.1.3.}$ Emulgatori tip A/U uz extern

a. Colesterolul. Este emulgator neionogen cu o grupare hidrofilă „OH" iar restul moleculei fiind hidrofob. Este utilizat în concentraţie între 1-5% pentru obţinerea emulsiilor uz extern.

b. Lanolina. Conţine esteri ai acizilor graşi cu alcooli superiori fiind utilizată pentru obţinerea emulsiilor cosmetice şi a altor preparate topice (creme, unguente).

$A_{3.2.}$ Emulgatori sintetici şi semisintetici. Această grupă se împarte în următoarele subgrupe:

- emulgatori ionogeni;
- emulgatori neionogeni;
- pseudoemulgatori.

$A_{3.2.1.}$ Emulgatori ionogeni. Acest grup se împarte în următoarele subgrupe:

- emulgatori anionactivi
- emulgatori cationactivi.

$A_{3.2.1.1.}$ Emulgatori anionactivi. Din această categorie de emulgatori amintim următoarele substanţe:

a. Săpunuri

a_1. Săpunuri alcaline. Dintre aceste categorii de substanţe mai sunt utilizate săpunurile de natriu, kaliu şi amoniu ale acizilor graşi (acid lauric, palmitic, stearic, oleic etc.). Săpunurile pot fi utilizate pentru obţinerea emulsiilor uz extern U/A, au pH alcalin şi prezintă incompatibilităţi cu numeroase substanţe (ioni de Ca^{2+}, Mg^{2+}, metale grele, acizi, electroliţi etc.).

a_2. Alte săpunuri metalice. În acest scop se utilizează şi săpunuri ale metalelor bivalente sau polivalente cu acizi graşi de exemplu: săpunuri de calciu, magenziu, plumb, aluminiu etc. Acest tip de emulgator realizează emulsii A/U. Emulsiile rezultate prezentând stabilitate faţă de acizi.

a_3. Săpunuri organice (trietanolamina), sunt emulgatori U/A, nu se descompun în prezenţa electroliţilor şi au bazicitate mai mică ca săpunurile alcaline.

b. Emulgatori – sulfaţi ai alcoolilor superiori şi ale sărurilor lor

b_1. Laurilsulfatul de sodiu: Natrilaurylsufas (F.R. X). Este o pulbere albă, iritantă pentru mucoase utilizată ca emulgator tip U/A. Această substanţă este folosită cu preponderenţă pentru prepararea emulsiilor uz extern (sau a altor forme uz topic). În concentraţie de până la 1% se utilizează şi pentru unele emulsii uz intern.

b_2. Cetilsulfatul de sodiu. Are proprietăţi emulgatoare asemănătoare substanţei anterioare însă soluţiile rezultate sunt opalescente.

b_3. Cetilstearilsulfatul de sodiu. Natrii Cetylstearylsulfas (F.R. X). Este un amestec în părţi egale de stearilsulfat de sodiu şi cetilsulfat de sodiu. Prin dizolvare în apă substanţa formează o soluţie coloidală opalescentă cu proprietăţi emulgatoare.

c. Derivaţi sulfonaţi ai alcoolilor superiori

c_1. Dioctilsulfosuccinatul de sodiu se prezintă ca o masă ceroasă puţin solubilă în apă (1/70), fiind tensioactiv puternic.

$A_{3.2.1.2.}$ Emulgatori cationiactivi

a. Săpunuri inverse

a_1. Clorură de benzalconiu. Benzalkonii Chloridum (F.R. X). Este emulgator tip U/A cu acţiune antiseptică şi efect tensioactiv puternic. Substanţa este incompatibilă cu salicilaţi, săruri ale metalelor grele, azotaţi etc.

a_2. Bromură de cetilpiridiniu

Sinonimie: bromocet, cetazolin.

Substanţa este utilizată în concentraţie de până la 10% în soluţie apoasă având acţiune dezinfectantă cu utilizare externă şi având proprietăţi tensioactive marcate.

a_3. Bromură de cetiltrimetilamoniu (cetrimid). Este o substanţă cu proprietăţi emulgatoare asemănătoare substanţelor precedente din această subgrupă şi de asemenea are acţiune dezinfectantă.

$A_{3.2.2.}$ Emulgatori neionogeni. Acest tip de emulgatori reprezintă o categorie cu importanţă deosebită datorită faptului că nu au caracter ionic, crescând astfel spectrul compatibilităţii cu diferite substanţe medicamentoase şi de asemenea prezentând stabilitate faţă de electroliţi.

a. Alcooli superiori

a_1. Alcool lauric. Este emulgator de tip A/U fiind substanţă solidă de culoare albă care se lichefiază la aer.

a_2. Alcool cetilic. Se prezintă sub formă de lamele albe, este insolubil în apă, solubil în solvenţi organici şi este emulgator tip A/U.

a_3. Alcool cetilstearilic. „Alcholoum cetylstearilicum" (F.R. X). Este un amestec de alcooli graşi saturaţi în care predomină alcoolii stearilic şi cetilic în raport 1/1 Substanţa se prezintă ca o masă sau lamele albe cu aspect cristalin onctuoasă la pipăit având un miros caracteristic. Este insolubil în apă dar solubil în solvenţi apolari (eter, cloroform, benzen etc.).

b. Esteri parţiali ai glicerinei

b_1. Monostearatul de gliceril. Este un emulgator de tipul A/U.

c. Esteri ai propilenglicolului

c_1. Stearat de propilenglicol. Este emulgator tip U/A.

d. Esteri ai sorbitanului cu acizi graşi

d_1. Spanuri. Spanurile sunt emulgatori de tip A/U iar în funcţie de acidul din compoziţie avem următoarele varietăţi:

- span 20 (sorbitan esterificat cu acid lauric);
- span 40 (sorbitan esterificat cu acid palmitic);
- span 60 (sorbitan esterificat cu acid stearic);
- span 80 (sorbitan esterificat cu acid oleic).

e. Esteri ai sorbitanului cu acizi graşi esterificaţi cu polietilenglicol (span P.E.G.). Din acest grup avem următoarele varietăţi de span + P.E.G. cunoscuţi sub următoarele denumiri: Tween-uri sau polisorbaţi. În funcţie de spanul utilizat avem următoarele varietăţi de Tween-uri:

- Tween 20 (span 20 + P.E.G.);
- Tween 40 (span 40 + P.E.G.);
- Tween 60 (span 60 + P.E.G.);
- Tween 80 (span 80 + P.E.G.), care este oficinal în F.R. X sub denumirea de Polysorbatum 80.

Tween-urile sunt emulgatori U/A solubile atât în apă cât şi în alcool. Dezavantajul acestora fiind gustul neplăcut ceea ce limitează utilizarea lor pentru prepararea emulsiilor uz intern. Tween-urile nu se dizolvă în grăsimi şi în ulei de parafină.

f. Esteri ai acidului stearic cu P.E.G. Sunt emulgatori tip U/A cunoscuţi sub denumirile comerciale MYRJ.

g. Esteri ai alcoolilor superiori cu P.E.G. Sunt emulgatori tip U/A cunoscuţi sub denumirea comercială de BRIJ (diferite varietăţi).

h. Esteri ai alcoolului cetilic sau cetostearilic cu P.E.G. cunoscuţi sub denumirile comerciale de „Cetomacrogol 1000" . Substanţele din acest grup se prezintă ca o masă cu aspect ceros onctuoasă la pipăit, solubile în apă.

i. Eteri sau esteri ai P.E.G.-ului cu alcooli superior sau glicerină. Sunt emulgatori de tip U/A cunoscuţi sub denumirile comerciale de Cremophor (diferite varietăţi).

j. Eteri ai polietilenglicolului cu esteri parţiali ai glicerinei. Sunt emulgatori de tip U/A prezentându-se sub formă de lichide vâscoase hidrosolubile. Aceste substanţe sunt cunoscute sub denumirile comerciale de Tagat S, Tagat O, Tagat L, în funcţie de acizii cu care este esterificată glicerina.

k. Esteri ai acizilor graşi cu zaharoza

- Monolaurat de zaharoză este emulgator de tip U/A.
- Distearat de zaharoză este emulgator de tip A/U.

$A_{3.2.3.}$ Pseudoemulgatori sintetici şi semisintetici

Acest tip de emulgatori acţionează ca agenţi de vâscozitate stabilizând emulsia prin creşterea vâscozităţii influenţând mai puţin tensiunea superficială. Din acest grup menţionăm următoarele exemple: metilceluloza, hidroxietilceluloza carboximetilceluloza, alcool polivinilic, polivinilpriolidona, carbopolii etc.

5.3.3. Prepararea emulsiilor

A. Metode utilizate la prepararea emulsiilor

Emulsiile pot fi obţinute prin mai multe metode:

A_1. Metoda continentală (metoda gumei uscate). Această metodă este oficinală în F.R. X pentru obţinerea emulsiei uleioase (Emulsio oleosa). Conform acestei metode emulsia uleioasă se obţine în felul următor: se amestecă într-un mojar uscat 10 g ulei de floarea soarelui cu 5 g de gumă arabică dezenzimată. După omogenizare se adaugă dintr-o dată 7,5 ml apă triturând energic până la obţinerea emulsiei primare, moment caracterizat prin culoarea albă lăptoasă a amestecului şi printr-un sunet caracteristic în momentul triturării. Emulsia uleioasă este o emulsie tip U/A.

A_2. Metoda engleză. Proporţiile de gumă arabică, apă şi ulei sunt aceeaşi ca la metoda precedentă. Conform acestei metode emulsia se obţine astfel: emulgatorul se dizolvă în faza externă la care se adaugă treptat şi sub agitare continuă faza internă (uleiul) până la formarea emulsiei primare, după care se completează cu solvent la masa prevăzută. În fiecare dintre faze se pot dizolva diferite substanţe medicamentose sau auxiliari utilizaţi în funcţie de solubilitate.

A_3. Metoda solventului comun. Metoda constă în dizolvarea fazei interne şi a emulgatorului într-un solvent în care sunt solubile ambele componente condiţia fiind ca solventul sa fie miscibil cu faza externă. Un exemplu de emulsie preparată în acest mod este emulsia care conţine lecitină, ulei de ricin care sunt dizolvate în alcool, iar după dizolvare alcoolul se amestecă cu apa.

A_4. Metoda borcanului. Conform acestei metode guma arabică şi uleiul se introduc în raport ½ într-un borcan uscat în care se omogenizează. După omogenizare se adaugă deodată 1,5 părţi apă agitându-se circular. După formarea emulsiei primare se completează cu restul apei la masa prevăzută.

A_5. Metoda cu ultrasunete. Utilizând ultrasunetele se pot obţine emulsii cu grad de dispersie avansat.

A_6. Metoda maionezei. Conform acestei metode emulgatorul (agentul tensioactiv) se dizolvă în apă apoi se adaugă treptat şi sub agitare continuă uleiul. Această metodă este utilizată pentru obţinerea emulsiilor A/U. Pentru obţinerea unui grad de dispersie avansat şi creşterea stabilităţii emulsiei putem utiliza diferite omogenizatoare care lucrează cu viteze foarte mari.

A_7. Metoda seringii. Conform acestei metode amestecăm uleiul cu guma arabică apoi se adaugă apa. După o omogenizare grosieră amestecul este aspirat într-o seringă după care este evacuat operaţia repetându-se de 7-8 ori obţinându-se astfel un grad de dispersie avansat.

B. Aparate de emulsionat, ustensile utilizate la prepararea emulsiilor

B_1. Aparatura utilizată în farmacie. Pentru obţinerea emulsiilor în farmacie se utilizează mojare prevăzute cu asperităţi (volumul mojarului să fie de 2-3 ori mai mare decât volumul emulsiei) şi pistil sau diferite aparate acţionate electric de tip mixer care realizează un grad de dispersie avansat. Un astfel de aparat este prezentat în figura 5.7.:

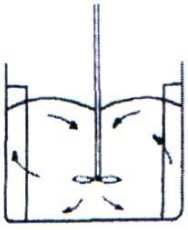


Figura 5.7. Agitator vertical cu palete

B_2. Aparate de emulsionat utilizate în industrie. În industrie sunt utilizate două tipuri de aparate pentru emulsionat şi anume:

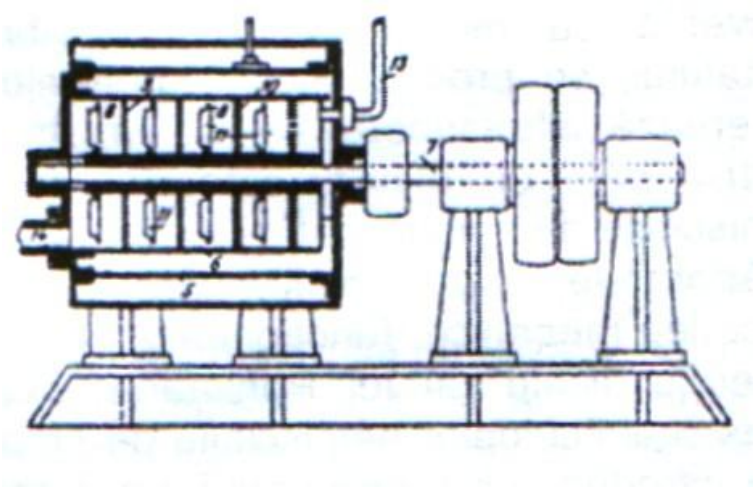
- maşini de emulsionat (pentru obţinerea dispersiilor grosiere);
- maşini de omogenizat (pentru obţinerea dispersiilor foarte fine).

În industrie, indiferent de procedeul utilizat la prepararea emulsiilor, emulgatorul este totdeauna dizolvat în faza externă.

$B_{2.1.}$ Industrial de fiecare dată la prepararea emulsiilor întâi este obţinută emulsia grosieră după care emulsia este introdusă în alte aparaturi prin care se obţin emulsii cu grad avansat de dispersie. Obţinerea emulsiei grosiere poate fi realizată cu diferite maşini de emulsionat care pot fi diferite din punct de vedere tehnologic:

- maşini cu agitare planetară;
- malaxoare orizontale prevăzute cu două palete care se rotesc în sens contrar;
- malaxoare, agitatoare verticale care pot sa fie de diferite modele etc.

Un astfel de aparat care produce emulsii grosiere este prezentat în figura 5.8.:



5 – tobă exterioară, 6 – tobă interioară, 7 – ax orizontal, 9.10 – şicane fixe, 11 – discuri de amestecare, 13 – conductă de alimentare, 14 -

Figura 5.8. Aparat de emulsionat

Aparatul este format din două tobe cilindrice, una exterioară (5) servind ca manta de răcire sau încălzire, şi una interioară (6) servind ca vas de emulsionare. În interiorul tobei interioare se roteşte cu viteză mare un ax orizontal (7) pe care sunt fixate discurile de amestecare (11). Discurile alternează cu şicane fixe (9, 10) atât discurile cât şi şicanele fixe sunt prevăzute cu perforaţii care permit înaintarea amestecului de emulsionat şi care facilitează emulsionarea. Amestecul de emulsionat este introdus din exterior printr-o conductă de alimentare fixată la partea superioară iar emulsia obţinută se scurge la extremitatea opusă a aparatului în partea inferioară (14).

Alte aparate funcţionează pe principiul introducerii amestecului de emulsionat prin duze fine realizându-se o omogenizarea foarte bună.

$B_{2.2.}$ Omogenizatoarele sunt utilizate pentru o dispersare avansată a emulsiei. În acest scop se utilizează următoarele tipuri de aparate:

a. Mori coloidale. Schema unui astfel de aparat este prezentat în figura 5.9.:

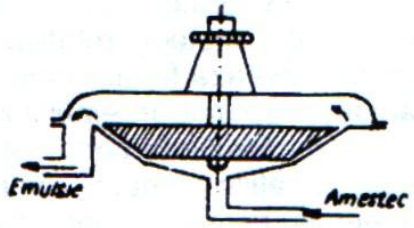


Figura 5.9. Moară Premier pentru prepararea emulsiilor

În acest aparat emulsia grosieră este introdusă în camera de omogenizare între două discuri aşezate faţă în faţă. Discurile pot fi ambele mobile cu rotaţie în sens invers (turaţia fiind de 3.500 rot/min) sau pot avea un disc fix şi unul mobil.

b. Pentru obţinerea unor dispersii avansate se pot utiliza şi ultrasunetele (unde sonore cu frecvenţă de aproximativ 20 kHz). Un astfel de aparat este prezentat în figura 5.10.:

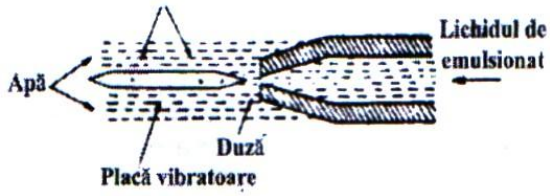


Figura 5.10. Schema unui dispozitiv de emulsionare cu ultrasunete Pohlmman

Ultrasunetele sunt generate pe cale electrică şi anume pe baza comportamentului pe care îl au cristalele de cuarţ situate într-un câmp electric (dilatare şi contracţie). Oscilaţiile cristalelor produc ultrasunete care pot fi transmise printr-o baie de ulei amestecului de omogenizat. Aparatele care emit ultrasunete funcţionează pe principiul fluierului lichid şi anume: lichidul de emulsionat se introduce sub formă de jet puternic la o presiune de 10-15 atm pe suprafaţa unei lame metalice care vibrează la frecvenţa de 30-40 KHz şi care este cufundată în apă. În urma acestor vibraţii lichidul introdus este fin emulsionat. Acţiunea de emulsionare se datorează în primul rând fenomenului de cavitaţie produs în lichid de către undele sonore cu frecvenţă ridicată şi datorită formării undelor capilare de suprafaţă.

5.3.4. Stabilitatea emulsiilor

A. Exigenţe privind stabilitatea emulsiilor

Cea mai importantă cerinţă pe care trebuie să o îndeplinească emulsiile este stabilitatea, adică păstrarea gradului de dispersie iniţial. În situaţia când emulsionarea nu este corespunzătoare la emulsii se pot observa următoarele modificări:

A_1. Smântânirea. Este reprezentată de tendinţa separării celor două faze ale emulsiei în funcţie de densitate şi anume: faza uleioasă la suprafaţă şi faza apoasă sub faza dispersă. Smântânirea este reversibilă prin agitare, emulsia putându-se reomogeniza.

A_2. Descompunerea (spargerea) emulsiilor. Are loc când separarea celor două faze este definitivă, procesul fiind ireversibil.

A_3. Inversarea fazelor. În anumite situaţii unele substanţe chimice (electroliţi) pot schimba tipul de emulsie din emulsie U/A în emulsie A/U, astfel faza internă devenind fază externă şi invers.

B. Factori de care depinde stabilitatea emulsiilor

O stabilitate ridicată se poate obţine în următorul mod:

- faza internă să aibă un grad de dispersie avansat;
- diferenţa între densitatea fazelor să fie cât mai mică;
- faza externă să aibă vâscozitate mare;
- raportul fazelor să fie de aproximativ 1/1;
- prin utilizarea emulgatorilor potriviţi;
- prin utilizarea unei cantităţi suficiente de emulgatori;
- conservarea să fie făcută în condiţii corespunzătoare;
- stabilitatea poate să fie influenţată de pH şi electroliţi.

5.3.5. Caractere. Control. Conservare

În F.R. X la monografia „EMULSII” sunt introduse şi emulsiile cu aplicare externă (utilizând ca emulgatori săpunuri) şi indicate topic având acţiune emolientă, analgezică sau revulsivă. Emulsiile uz extern sunt numite linimente. În F.R. IX au fost oficinale doar emulsiile uz intern.

A) Caractere şi control:

La emulsii F.R. X prevede controlul următorilor parametrii:

a) *Aspect*: emulsiile au aspect lăptos şi omogen având culoarea, mirosul şi gustul caracteristic componentelor. Diluate cu faza externă în proporţie de 1/10 emulsiile trebuie să rămână omogene (examinarea se va face cu lupa de 4,5x);

b) *Masa totală pe recipient*: conform F.R. X acest parametru se stabileşte prin cântărirea individuală a conţinutului din 10 recipiente. Faţă de valoarea declarată pe recipient se admit următoarele abateri

Tabel 5.1.

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
Până la 25 g	± 5%
25 g până la 50 g	± 3%
50 g până la 500 g	± 2%

c) *Dozare*: acest parametru se determină conform prevederilor din monografia respectivă. Conţinutul de substanţă activă poate să prezinte următoarele abateri faţă de valoarea declarată:

Tabel 5.2.

Conţinutul declarat de substanţă activă (%)	Abatere admisă
Până la 0,1%	± 7,5%
0,1% până la 0,5%	± 5%
0,5% şi mai mult de 0,5%	± 3%

B) Conservare: Emulsiile sunt în general forme farmaceutice cu conservabilitate redusă, motiv pentru care Farmacopeea indică prepararea la nevoie. Pentru a se asigura o conservare corespunzătoare se pot utiliza conservanţi iar ambalarea se va realiza în recipiente bine închise, depozitate la temperaturi de 8-15^{0}C. Ca şi substanţe conservante pentru emulsiile de uz intern se pot utiliza: parabenii 0,1%, benzoat de sodiu 0.2%, acid benzoic 0,1% etc. Pentru emulsii uz extern se pot utiliza fenosept în concentraţii de 0,02 până la 0,05%, săpunuri inverse etc. Pentru a se asigura o dozare acceptabilă în momentul administrării F.R. X prevede menţiunea a „A se agita înainte de întrebuinţare”.

5.3.6. Exemple de emulsii

1. Emulsio Cucurbitae semen
Emulsie de seminţe de dovleac

Preparare
Cucurbitae semen gta 10,00
Saccharum q.s.
Aqua destillata q.s. ad. gta 100,00

Seminţele de dovleac curăţite de coajă se triturează în mojar prin intermediul unei cantităţi de zahăr egală cu masa seminţelor până la obţinerea unei mase păstoase. În continuare se adaugă aproximativ 1/10 apă raportat la masa păstoasă şi se triturează energic până la obţinerea unei paste fine omogene de culoare verzuie după care se adaugă treptat şi triturând continuu cantitatea de apă până la masa prevăzută.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antihelmintic.

2. Emulsio Ricini Oleum
Emulsie de ulei de ricin

Preparare
Ricini oleum gta 30,00
Sirupus simplex gta 10,00
Gumi arabicum gta 6,00
Menthae aetheroleum gtt 6,00
Aqua destillata q.s. ad. gta 100

Guma arabică se triturează cu uleiul de ricin în care s-a dizolvat în prealabil uleiul volatil de mentă şi se adaugă dintr-o dată 18 ml de apă triturând energic până la obţinerea emulsiei primare după care se adaugă treptat în mici porţiuni triturând continuu amestecul de sirop şi apă.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări. Purgativ în funcţie de doză.

5.4. SUSPENSII. SUSPENSIONES (F.R. X)

5.4.1. Generalităţi

A. Definiţie. Suspensiile sunt preparate farmaceutice lichide, constituite din una sau mai multe substanţe active insolubile, suspendate într-un mediu de dispersie lichid şi destinate administrării interne sau externe. Din punct de vedere fizico-chimic suspensiile sunt dispersii de particule solide în:

- mediu lichid (suspensii lichide);
- în mediu solid (exemplu: supozitoare);
- în mediu gazos (aerosoli pulverulenţi, fumul);
- sau având ca fază dispersă o bază de unguent (paste).

B. Avantaje. Formularea substanţelor insolubile sub formă de suspensii prezintă următoarele avantaje:

- mascarea gustului neplăcut al unor medicamente;
- modificarea vitezei de absorbţie (preparate cu acţiune modificată, de exemplu, suspensii injectabile);
- asigurarea stabilităţii chimice la substanţe unde derivaţii solubili prezintă stabilitate redusă.

C. Dezavantaje:

- instabilitate mare (cea mai instabilă formă farmaceutică);
- uneori inexactitate la dozare datorită sedimentării rapide.

D. Clasificare. Suspensiile se pot clasifica după mai multe criterii:

D_1. După calea de administrare:
- suspensii uz intern;
- suspensii uz extern;
- suspensii uz parenteral.

D_2. După raportul fazelor:
- suspensii diluate;
- suspensii concentrate.

D_3. După natura mediului de dispersie:
- suspensii apoase;
- suspensii uleioase.

D_4. După modul de preparare:
- suspensii obţinute prin dispersare;
- suspensii obţinute prin condensare.

D_5. După modul de formulare:
- suspensii magistrale;
- suspensii tipizate.

5.4.2. Formularea suspensiilor

A. Părţi componente ale suspensiilor

Suspensiile sunt formate din următoarele componente:
- substanţa insolubilă suspendată reprezentând faza internă;
- mediul de dispersie sau faza dispersantă (externă);
- agentul de suspendare (auxiliari).

B. Stabilitatea suspensiilor

F.R. X precizează că suspensiile pot sedimenta în timp dar după o agitare de 1-2 minute trebuie să se redisperseze iar omogenitatea să fie menţinută pe durata administrării. Spre deosebire de emulsii, suspensiile sedimentează foarte rapid. Dintre exigenţele calitative prevăzute la suspensii menţionăm următoarele:

- să aibă stabilitate cât mai ridicată;
- sedimentul să fie redispersabil.

C. Factorii care influenţează stabilitatea suspensiilor

Stabilitatea suspensiilor depinde de următorii factori:
- dimensiunile particulelor fazei disperse;
- vâscozitatea mediului de dispersie;
- concentraţia fazei disperse;
- forma particulelor dispersate;
- proprietăţile fizico-chimice a fazei dispersate (liofilie, liofobie etc.).

D. Tipuri de suspensii

În funcţie de modul de preparare avem două feluri de suspensii:
- suspensii defloculate;
- suspensii floculate.

D_1. *Suspensii defloculate*. Sunt caracterizate printr-o dispersare individuală a particulelor utilizând agenţi de suspensie care asigură umectarea fazei interne, reducerea tensiunii superficiale şi conferirea unei sarcini electrice individuale a particulelor. În acest tip de suspensii particulele fiind dispersate individual acestea sedimentează cu o viteză proporţională cu masa lor. Sedimentarea este mai lentă dar sedimentul rezultat devine compact volumul sedimentului este mai mic şi greu redispersabil, de cele mai multe ori cimentat. Datorită acestei comportări un astfel de tip de suspensii se poate prefera când suspensiile preparate sunt rezultat al unei formulări magistrale care sunt în general preparate la nevoie şi utilizate imediat după obţinere.

D_2. Suspensii floculate. La acest tip de suspensii faza dispersată nu este formată din particule individuale ci din aglomerări de particule numite „flocoane”. Spre deosebire de suspensiile defloculate, suspensiile floculate sedimentează rapid, dar sedimentul format este uşor redispersabil. Floculareа se produce atunci când forţa de atracţie dintre particule depăşeşte forţa respingerii electrostatice. Volumul sedimentului format permite evaluarea gradului de floculare a suspensiei (cu cât volumul este mai mare cu atât suspensia are un grad de floculare mai ridicat şi este mai acceptabilă). Pentru obţinerea suspensiilor floculate se utilizează următoarele metode:

a) Floculareа cu electroliţi. Utilizând această metodă se neutralizează parţial sarcina particulelor individuale cu ajutorul unor electroliţi facilitându-se astfel agregarea (floculareа).

b) Floculareа cu ajutorul agenţilor tensioactivi. Se realizează prin utilizarea substanţelor tensioactive în concentraţii mici dar capabile să producă floculareа;

c) Floculareа cu ajutorul agenţilor de vâscozitate. Agenţii de vâscozitate acoperă particulele cu un strat de solvent care conţine o substanţă macromoleculară, între lanţurile căreia se realizează punţi de legătură contribuind astfel la agregarea particulelor individuale.

În figura 5.11. va fi prezentată diferenţa între o suspensie floculată şi defloculată în ceea ce priveşte diferiţi parametrii caracteristici suspensiilor.

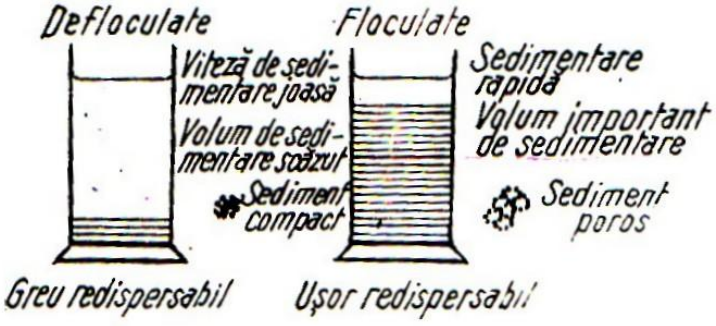


Figura 5.11. Diferenţele dintre o suspensie defloculată şi o suspensie floculată
(după Stănescu V., Tehnică farmaceutică, 1983)

E. Agenţi de suspensie. F.R. VIII precizează că la suspensii cu un conţinut de 80% substanţe insolubile nu se mai folosesc agenţi de suspensie. Agenţii de suspensie au rolul:
- de a mări liofilia particulelor solide suspendate;
- de a favoriza dispersarea;
- de a micşora viteza de sedimentare;

- şi de a favoriza redispersarea sedimentului.

În tehnologia farmaceutică se utilizează următoarele tipuri de agenţi de suspendare:

E_1. Agenţi umectanţi: sunt auxiliari de importanţă deosebită mai ales când pulberea suspendată este hidrofobă (sulfamide, sulf, camfor etc.) şi nu este umectată de apă datorită tensiunii superficiale foarte mare de la interfaţa lichid-solid.

Particulele substanţelor hidrofobe nu pot fi umectate datorită faptului că la suprafaţa acestora este adsorbit un strat subţire de aer ceea ce determină o densitate scăzută a pulberii respective. Pentru umectare se utilizează substanţe amfifile care datorită structurii moleculare se adsorb la suprafaţa particulelor orientându-se cu partea hidrofilă spre apă iar cu partea hidrofobă spre pulbere eliminându-se aerul adsorbit la suprafaţă, densitatea particulelor respective devenind mai mare şi astfel eliminându-se fenomenul de flotare.

Ca agenţi umectanţi se utilizează tenside, ca de exemplu: laurilsulfat de natriu, polisorbaţi în concentraţii de 0,1-0,5%. Îndepărtarea aerului adsorbit la suprafaţa particulelor se mai poate realiza şi prin triturarea energică şi îndelungată a pulberii respective cu alcool, glicerină sau alţi agenţi de vâscozitate.

E_2. Agenţi dispersanţi. Aceşti auxiliari reduc forţa de coeziune dintre particule prin încărcarea particulelor respective cu sarcini electrice de acelaşi semn. În această categorie pot fi incluşi următorii auxiliari: substanţe tensioactive, electroliţi anorganici (fosfat de sodiu 1%, sulfat de sodiu 1%), electroliţi organici (citrat de sodiu 0,5%, tartrat acid de potasiu până la 5% etc.).

E_3. Agenţi stabilizanţi (agenţi de vâscozitate) sunt auxiliari care acţionează prin mărirea vâscozităţii mediului de dispersie împiedicând sedimentarea cât şi prin formarea unei pelicule liofile în jurul particulelor solubile dispersate. Din această categorie de auxiliari amintim:

- mucilagiile de gumă arabică, tragacanta, alginat de sodiu, metilceluloză, carboximetilceluloză sodică etc.;

- pulberi anorganice: bentonită, aerosil etc.

Pentru suspensiile uleioase ca agent de vâscozitate se poate utiliza: ceara, monostearat de glicerină în concentraţii cuprinse între 1-3%.

5.4.3. Prepararea suspensiilor

Conform F.R. X suspensiile se prepară în următorul mod:

Pulberile insolubile se aduc la gradul de dispersie dorit în funcţie de modul de administrare şi scopul terapeutic urmărit. După o pulverizare adecvată faza internă se dispersează în faza externă completându-se cu faza continuă până la masa prevăzută (m/m). Pentru obţinerea suspensiilor se pot utiliza diferiţi auxiliari: agenţi de suspensie, edulcoranţi, aromatizanţi, coloranţi, conservanţi sau diferiţi corectori de gust şi miros. Pentru prepararea suspensiilor care conţin substanţe puternic active şi substanţe toxice masa de pulbere suspendată în flacon nu trebuie să depăşească doza maximă pentru 24 de ore (pentru evitarea fenomenelor toxice datorate supradozării). Suspensiile care vor fi aplicate pe plăgi, pielea sugarului sau pe arsuri se prepară şi se conservă în condiţii care să asigure sterilitatea produsului.

Pentru prepararea suspensiilor se folosesc două metode mai importante:

A. Prepararea prin dispersare (oficinală în F.R. X). Conform acestei metode substanţele active sunt aduse la gradul de dispersie corespunzător după care se dispersează în faza externă (faza lichidă). Pentru dispersarea substanţelor active insolubile se pot utiliza metode mai simple ca: pulverizarea cu ajutorul mojarului şi pistilului sau metode mai complexe utilizând diferite aparate (mixere acţionate electric, aparate cu ultrasunete etc.).

B. Prepararea prin condensare. Este mai puţin utilizată în practica farmaceutică decât metoda anterioară şi presupune precipitarea unei substanţe solubile într-un anumit mediu urmată de suspendarea precipitatului format.

În prima metodă se porneşte de la un grad de dispersie mai mare iar prin pulverizare faza internă este adusă la un grad de dispersie avansat. În această metodă se porneşte de la un grad de dispersie foarte avansat (molecule, atomi) iar prin precipitare rezultă un grad de dispersie mai mic.

Această metodă este utilizată pentru obţinerea unor preparate retard (de exemplu: obţinerea suspensiilor injectabile de insulină) sau pentru rezolvarea unor incompatibilităţi farmaceutice, de exemplu: în prescripţiile în care luminalul natric este prescris alături de Papaverină hidroclorică în soluţie apoasă. Pentru rezolvarea incompatibilităţii, Papaverina hidroclorică se precipită cu o cantitatea mică de bicarbonat de sodiu iar precipitatul format este suspendat, în suspensia respectivă dizolvându-se fără probleme fenobarbitaul sodic.

5.4.4. Caractere şi control. Conservare

A. Caractere şi control. F.R. X prevede controlul următorilor parametrii la suspensii:

a) Aspectul: suspensiile sunt preparate fluide, opace, omogene după agitare, având culoarea, mirosul şi gustul caracteristic componentelor;

b) Mărimea particulelor: acest parametru se determină prin examinare microscopică a unei mase din preparat care conţine 10 mg substanţă activă suspendată. Suspensia care se va examina se etalează pe o lamelă microscopică citindu-se la microscop dimensiunea particulelor respective. În urma citirii se consideră corespunzătoare suspensiile la care 90% din particulele examinate au un diametru mai mic decât 50 µm iar 10% din particule pot să aibă un diametru de cel mult 180 µm.

c) Masa totală pe recipient: se determină prin cântărirea individuală a conţinutului din 10 recipiente. Faţă de masa declarată pe recipient se admit următoarele abateri procentuale:

Tabel 5.3.

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
Până la 25 g	± 5%
25 g până la 50 g	± 3%

d) Stabilitatea. Suspensiile pot sedimenta în timp dar după o agitare de 1-2 minute trebuie să se redisperseze şi să-şi menţină omogenitatea pe durata administrării.

e) Identificarea se va face conform componentelor din monografia respectivă;

f) Dozarea. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă fiind admise abaterile prevăzute în tabelul 5.4. dacă monografia nu prevede altfel.

Tabel 5.4.

Conţinutul declarat de substanţă activă (%)	Abatere admisă
Până la 0,1%	± 7,5%
0,1% până la 0,5%	± 5%
0,5% şi mai mult de 0,5%	± 3%

B. Ambalare şi conservare. Suspensiile se ambalează în flacoane de capacitate mare bine închise cu menţiunea pe etichetă „A se agita înainte de întrebuinţare”. Pentru a împiedica înmulţirea microorganismelor este recomandată utilizarea unor conservanţi adecvaţi.

Exemple de suspensii neoficinale

1. Mixtura agitanda

Preparare

Mentholum	gmma 0,50
Alcoholum	gta 5,00
Zinci oxydum	gta 15,00
Glycerolum	gta 15,00
Talcum	gta 15,00
Aqua destillata	q.s. ad gta 100,00

Mentolul se triturează cu câteva picături de alcool, după care se adaugă oxidul de zinc şi se triturează până la omogenizare. În continuare se adaugă talcul continuând de asemenea cu omogenizarea. După obţinerea unui amestec omogen de pulberi se adaugă treptat amestecul de solvenţi (glicerină + apă + alcool) până la cantitatea prevăzută după care se ambalează în recipiente de aproximativ 100 ml etichetându-se „uz extern” şi cu eticheta adiţională „A se agita înainte de întrebuinţare”.

5.5. UNGUENTE. UNGUENTA (F.R. X)

5.5.1. Generalităţi

A. Definiţie. Unguentele sunt preparate farmaceutice semisolide destinate administrării pe epitelii sau mucoase în scop de protecţie sau terapeutic şi sunt compuse din diferite baze de unguent, substanţe active şi auxiliari.

Denumirea de unguent provine de la cuvântul latin „ungo-ungere" = a unge şi sugerează modul de aplicare a acestei forme farmaceutice.

B. Istoric. Unguentele sunt cunoscute şi utilizate încă din antichitate. Primele referiri la această formă se găsesc în:

- papirusul Ebers (1600 î.Hr.);
- apoi în scrierile lui Hipocrate şi Galenus.

Primele baze de unguente utilizate erau: ceara de albine, grăsimi animale, grăsimi vegetale etc.

Un nou stadiu în evoluţia formei este reprezentat de descoperirea vaselinei în anul 1871 de Chesebourgh în scurt timp devenind cea mai utilizată bază de unguent. În urma dezvoltării ştiinţelor farmaceutice această formă a evoluat foarte mult obţinându-se baze care pot dirija absorbţia substanţei active. În categoria unguentelor intră diverse preparate cunoscute sub alte denumiri dar care prezintă caracteristici comune:

- unguente propriu-zise sunt baze de unguent plus substanţe active care conţin cel mult 10% apă;
- cremele sunt unguente emulsii care conţin mai mult decât 10% apă;
- ceratele (sunt unguente care conţin ceară în amestec cu diferite uleiuri vegetale, minerale şi apă);
- glicerolatele sunt preparate de consistenţă semisolidă care conţin un procent ridicat de glicerol;
- gelatinele sunt preparate solide care conţin în amestec gelatină, glicerol şi apă în diferite proporţii;
- pastele sunt unguente suspensii care conţin pulberi insolubile suspendate în procent mai mare decât 25%.

C. Avantaje. Utilizarea acestei forme prezintă următoarele avantaje:

- efectuarea unui tratament topic (local);
- evitarea tractului digestiv avantajoasă când unele substanţe produc iritaţii în această zonă (exemplu: diclofenac);
- administrare uşoară care nu necesită personal calificat;
- se pot obţine pe cale industrială cu randament ridicat;
- se pot utiliza cu scop protector pentru piele şi mucoase.

D. Dezavantaje. Unguentele pot avea următoarele dezavantaje:

- posibile iritaţii locale;
- pot asigura un tratament complementar celui parenteral sau per oral nefiind însă medicaţie de primă alegere în urgenţe;
- pătarea lenjeriei etc.

E. Clasificare. Unguentele se pot clasifica după următoarele criterii:

E_1. În funcţie de proprietăţile fizico-chimice ale excipienţilor:

- geluri hidrofobe (unguente grase);
- geluri emulsionate (unguente emulsii A/U, sau U/A);
- hidrogeluri (baze de unguent hidrofile).

E_2. După gradul de dispersie al substanţelor active:

- unguente tip soluţie (substanţa activă este dizolvată în baza de unguent);
- unguente suspensii (substanţele active fiind pulverizate sunt suspendate în baza de unguent);
- unguente emulsii (substanţele active lichide sau sub formă de soluţii ale substanţelor active sunt emulsionate în baza de unguent);
- unguente polifazice (având atât substanţe dizolvate în baza de unguent, cât şi substanţe emulsionate sau suspendate în baza de unguent).

E_3. După gradul de penetraţie:

- unguente de acoperire (epidermice) sunt unguente utilizate pentru protecţia epidermului neafectat sau pentru tratamentul unor afecţiuni ale epidermului (unguente mentolate, anestezice etc.);

- unguente de penetraţie (endodermice sau de profunzime) la care se urmăreşte o acţiune în straturile profunde ale pielii, ca de exemplu: unguente antimicotice, antiparazitare (antiscabie), antimicrobiene etc.;

- unguente de resorbţie (diadermice, sistemice) sunt unguente care facilitează pătrunderea substanţei active prin piele în sistemul limfatic şi în torentul sanguin realizându-se astfel o acţiune sistemică.

E_4. După acţiunea terapeutică:

- unguente de acoperire (protectoare);
- unguente cosmetice (emoliente, hidratante etc.);
- unguente antimicrobiene (conţinând antibiotice, chimioterapice, antiseptice);
- unguente antimicotice;
- unguente antiinflamatoare;
- unguente antiparazitare etc.

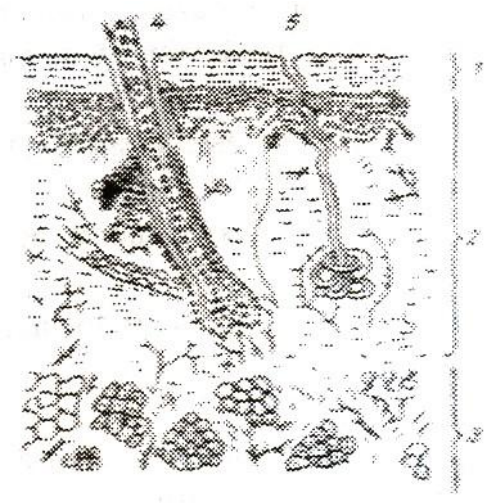
E_5. După locul de aplicare:

- unguente dermice (cu aplicare pe epiderm);
- unguente aplicate pe mucoase (nazală, oftalmică, rectală, vaginală etc.);

F. Penetraţia şi absorbţia prin piele a substanţelor medicamentoase

F_1. Proprietăţile anatomo-fiziologice ale organului cutanat

Piele este un organ de origine ectodermică de natură epitelial conjunctivă care îndeplineşte funcţii de importanţă vitală pentru organism. Pielea este alcătuită din trei straturi principale: epiderm, derm şi hipoderm aşa cum este prezentat în figura 5.12.:



1 – epiderm; 2 – derm; 3 – hipoderm; - 4 – folicul pilos; 5 – glandă sebacee

Figura 5.12. Structura pielii
(după Ionescu Stoian 1974)

a) Epidermul este alcătuit din următoarele straturi:

- stratul cornos – este stratul protector exterior format din celule moarte complet cheratinizate şi lipsite de nucleu;
- stratul lucid – este format din celule alungite fusiforme translucide;
- stratul granulos – format din 1 până la 5 rânduri de celule romboidale;
- stratul spinos alcătuit din 6 până la 20 de rânduri de celule poliedrice cu nucleu între ele fiind prezentă limfa care asigură nutriţia acestor celule;
- stratul bazal sau germinativ alcătuit dintr-un singur strat de celule cilindrice cu nucleu. Aceste celule se divid reînnoindu-se astfel celulele epiteliale din substraturile epidermului. Epidermul este lipsit de vase sanguine dar în epiderm se găsesc terminaţii ale nervilor senzitivi, canalele foliculelor piloşi, porii glandelor sudoripare având un rol important în difuziunea percutană a substanţei medicamentoase.

b) Dermul – este stratul cel mai rezistent al pielii numit scheletul fibros al pielii. Dermul este compus din următoarele straturi:

- stratul superficial format din ţesut conjunctiv, bogat vascularizat şi care conţine fibre de colagen şi elastice care imprimă organului cutanat proprietatea de a fi elastic;

- stratul reticular – care este format dintr-o reţea densă de fibre între care se află fibre nervoase, vase sanguine, foliculi piloşi, glande sebacee, sudoripare şi fibre musculare netede;

c) Hipodermul - acest strat este format din ţesut conjunctiv lax în interstiţiile căruia fiind acumulate lipide datorită cărora dermul formează stratul adipos al pielii.

În continuare vom prezenta anexele pielii:

- părul este o formaţiune epitelială cornoasă filiformă cilindrică flexibilă compusă din următoarele părţi: tulpină, o parte oblică implantată în tegument numită rădăcină şi o extremitate ovoidă numită bulb. Rădăcina părului este învelită într-un sac dermoepitelic numit folicul căruia îi este anexat un muşchi şi o glandă sebacee;

- glandele sebacee – mai superficiale decât glandele sudoripare sunt prevăzute cu un canal excretor care se deschide în porţiunea dintre rădăcina părului şi folicul. Secreţia acestor glande este de natură grasă având rol lubrifiant pentru firul de păr şi suprafaţa pielii;

- glandele sudoripare – sunt întâlnite pe toată suprafaţa pielii dar mai numeroase în anumite zone. Aceste glande sunt compuse din următoarele părţi: glomerul (situat în derm), canalul sudoripar şi porul glandei. Anexele pielii au un rol deosebit în penetraţia prin piele a substanţelor medicamentoase.

F_2. Fiziologia pielii

Pielea îndeplineşte mai multe funcţiuni importante în organism şi anume ca:

a) Organ de apărare. Această acţiune care este realizată în următoarele moduri:

- prin fibrele elastice şi ţesutul adipos asigură protecţie împotriva agresiunilor mecanice;

- prin bariera lipidică (cheratină + substanţa grase) împiedică pătrunderea substanţelor străine în organism;

- prin mantaua acidă formată din acizi liberi produşi la nivelul glandelor sudoripare se realizează un pH aproximativ 4 la copii şi între 4,5-6,5 la adulţi, pH care asigură protecţie faţă de pătrunderea microorganismelor;

- datorită pigmenţilor se realizează un efect fotoprotector;

- datorită faptului că este rău conducătoare de căldură pielea apără organismul de variaţiile termice din mediul înconjurător;

b) Organ senzitiv: datorită prezenţei receptorilor senzitivi pielea transmite prin intermediul organelor de simţ şi a fibrelor nervoase senzitive diferitele informaţii la S.N.C.;

c) Organ de excreţie prin eliminarea împreună cu apa a diferitelor substanţe din organism, pielea ajută munca rinichilor acţionând complementar acestora;

d) organ depozit - în afară de funcţiile amintite mai sus, pielea este şi un organ depozit de apă şi sânge.

F_3. Factorii care influenţează absorbţia percutană

Pielea este în primul rând un organ pentru apărare, nepermiţând transferul substanţelor din mediu extern în mediul intern al organismului. Totuşi în anumite condiţii această barieră poate fi străbătută de anumite substanţe medicamentoase în diferite moduri. Există în general două modalităţi de absorbţie cutanată a medicamentelor:

- transcelular, prin osmoză (substanţele lipofile trec prin epiderm în acest mod);

- intercelular în general prin intermediul glandelor sebacee, sudoripare respectiv anexele pielii în general.

Prin piele se absorb următoarele categorii de substanţe:

- substanţe solubile în lipoizii pielii (solvenţi organici apolari);
- substanţe solubile atât în ulei cât şi în apă;
- substanţe volatile liposolubile.

Absorbţia substanţele medicamentoase din unguente este influenţată de factori diverşi, şi anume:

- proprietăţile fizico-chimice a substanţelor active;
- proprietăţile bazei de unguent;
- starea pielii;
- suprafaţa pe care se aplică unguentul;
- cantitatea unguentului administrat
- gradul de fricţionare a pielii;
- durata de contact între medicament şi organul cutanat.

5.5.2. Formularea unguentelor

Pentru obţinerea unguentelor se utilizează următoarele componente:
- baze de unguent;
- substanţe active;
- şi uneori auxiliari.

Pentru unele unguente protectoare în compoziţie pot figura doar bazele de unguent lipsind substanţele active.

A. Baze de unguent. Sunt componente de importanţă deosebită a unguentelor deoarece în funcţie de tipul bazei poate fi influenţat efectul terapeutic. Bazele de unguent trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:
- să fie inerte chimic şi fiziologic;
- să încorporeze uşor apa sau alte lichide;
- să prezinte afinitate faţă de lipoizii pielii;
- să aibă o consistenţă corespunzătoare încât să permită etalarea pe epitelii sau mucoase fără a se fluidifica la temperatura de 37^0C;
- să fie stabile;
- să funcţioneze corespunzător scopului urmărit (unguent de protecţie, unguent de penetraţie etc.);
- să nu aibă miros neplăcut;
- să nu modifice pH-ul pielii.

Nu există nici o bază care să corespundă din toate punctele de vedere dar având diferiţi excipienţi se pot realiza combinaţii care pot răspunde satisfăcător acestor cerinţe.

Pentru obţinerea unguentelor se utilizează următoarele categorii de baze:

A_1. Baze liposolubile sau baze grase. Din acest grup fac parte următoarele tipuri de baze:
- geluri cu hidrocarburi;
- lipogeluri sau baze grase (de origine animală sau vegetală);
- silicongeluri.

A_2. Baze de unguent emulsii. În funcţie de emulgator utilizat sunt împărţite în două grupe:
- baze emulsive A/U;
- baze emulsive U/A.

A_3. Baze hidrosolubile.

A_1. Baze liposolubile

$A_{1.1}$. Geluri cu hidrocarburi. Sunt baze lipofile utilizate ca atare pentru obţinerea unguentelor protectoare sau în combinaţii cu alţi excipienţi şi emulgatori pentru obţinerea bazelor de penetraţie.

Acest tip de baze prezintă următoarele avantaje:
- stabilitate faţă de agenţii atmosferici (nu râncezesc);
- compatibilitate cu majoritatea substanţelor medicamentoase prescrise la medicamente;
- consistenţă corespunzătoare sau care poate fi modificată uşor prin adaos de hidrocarburi lichide sau solide.

Gelurile cu hidrocarburi au următoarele dezavantaje:
- penetraţie redusă prin piele;
- cedare greoaie a substanţelor încorporate;
- capacitate redusă de a încorpora apa;
- astupă porii pielii etc.

Din această categorie de baze vom prezenta următorii excipienţi:

a) Vaselina albă. Vaselinum album F.R. X

Această bază a fost descoperită de Chesebourgh în 1871 iar utilizarea dermatologică a început din anul 1878, astăzi fiind cel mai utilizat excipient în diferite baze de unguent. Vaselina este un amestec semisolid de hidrocarburi saturate, obţinute din petrol, purificate şi decolorate prezentându-se ca o masă albă, cu aspect omogen, onctoasă, opacă în strat gros translucidă în strat subţire, fără miros şi fără gust. În stare topită are o slabă fluorescenţă verde-albăstruie iar punctul de picurare este între 38^0C şi 55^0C. Vaselina este uşor solubilă în solvenţi apolari (acetonă, benzen, cloroform, eter) şi practic insolubilă în solvenţi polari (alcool, apă, glicerină). Vaselina este miscibilă cu parafină lichidă, cu uleiuri vegetale (cu excepţia uleiului de ricin).

Printre avantajele utilizării vaselinei amintim: stabilitatea crescută (nu se râncezeşte, nu este saponificată de săruri alcaline), dar prezintă şi unele dezavantaje dintre care menţionăm:

capacitatea mică de a încorpora apa (încorporează 3-5% după triturare energică). Capacitatea redusă de a încorpora apa poate fi corectată prin utilizarea unor emulgatori care cresc indicele de apă al vaselinei (prin indice de apă se înţelege cantitatea de apă care poate să fie încorporată de 100 g bază la temperatura obişnuită). Astfel:

- prin adaosul de 5% lanolină indicele de apă al vaselinei creşte la 78%;
- prin adaos de 10% lanolină indicele de apă a al vaselinei creşte la 88%;
- prin adaos de 1% alcool cetilic indicele de apă al vaselinei creşte la 40%;
- prin adaos de 3% alcool cetilic indicele de apă al vaselinei creşte la 50%;
- prin adaos de 5% colesterol indicele de apă creşte până la 200%.

Un alt dezavantaj al vaselinei este punctul de topire scăzut, uneori deranjant mai ales în anotimpul călduros, inconvenient care poate fi corectat prin adaos de auxiliari care cresc consistenţa (ceară, parafină solidă).

Vaselina este întrebuinţată în unguente protectoare sau în unguente de penetraţie (în combinaţie cu diferiţi emulgatori).

Alte dezavantaje din punct de vedere terapeutic sunt: lipsa de afinitate a vaselinei faţă de lipoizii pielii, puternica gresare a pielii fiind greu îndepărtată prin spălare şi blocarea drenajului mai ales când este aplicată pe răni deschise.

Vaselina astupă porii pielii, poate să producă iritaţii locale iar în organism joacă rolul unui corp străin.

În vaselină se pot dizolva următoarele substanţe: mentol, camfor, uleiuri volatile, fenol, acid benzoic.

Vaselina prezintă incompatibilităţi cu următoarele substanţe ca de exemplu: balsam de peru, gudroane minerale etc. Rezolvarea acestor probleme poate fi realizată prin adaos de lanolină în cantităţi corespunzătoare.

b) Parafina lichidă. Paraffinum Liquidum F.R. X

Sinonime: ulei de parafină, ulei de vaselină.

Parafina lichidă este un amestec de hidrocarburi saturate lichide obţinut la distilarea petrolului şi se prezintă ca un lichid incolor, uleios, fără miros, fără gust, lipsit de fluorescenţă la lumina zilei cu punctul de fierbere de 360^0C. Această bază se amestecă în orice proporţie cu uleiuri grase (excepţie uleiul de ricin), este solubilă în benzen cloroform, eter, foarte greu solubilă în alcool şi practic insolubilă în apă.

Parafina lichidă se utilizează ca bază de unguent lipofilă, ca atare sau în anumite formulări. Acest excipient se utilizează şi la dispersarea substanţelor solide insolubile prescrise în concentraţii de până la 5% în unguente de suspensii.

c) Parafina solidă. Paraffinum

Este un amestec de hidrocarburi saturate solide, obţinut la distilarea petrolului şi se prezintă ca o masă albă, solidă, cu structură microcristalină, onctoasă la pipăit, fără miros, fără gust, cu punct de topire între 50-57^0C.

Parafina solidă este insolubilă în apă şi alcool, foarte puţin solubilă în alcool absolut, uşor solubilă în eter, cloroform, benzen, uleiuri grase şi volatile.

După topire, este miscibilă cu ceara, cetaceumul şi alte grăsimi.

Această bază este utilizată în concentraţie în 2-5% pentru creşterea consistenţei unguentelor.

Ca proprietăţi fiziologice parafina este asemănătoare vaselinei şi uleiului de parafină.

$A_{1.2.}$ Lipogeluri sau baze de unguent grase

În această categorie sunt incluse baze grase de origine animală sau vegetală. Aceste baze nu conţin emulgatori dar prin acţiune mecanică pot încorpora mici cantităţi de apă. Lipogelurile sunt mai bine tolerate decât bazele anterioare, având o penetraţie dermică mai bună, iar substanţele încorporate sunt cedate mai uşor.

Lipogelurile se utilizează pentru unguente protectoare dar mai ales pentru unguente de penetraţie având dezavantajul că se autooxidează (râncezesc) iritând astfel chiar pielea sănătoasă.

a) Untura de porc. Adeps suillus, Axungia

Este o grăsime extrasă din ţesutul adipos al porcinelor şi conţine trigliceride ale acizilor palmitic, stearic şi oleic. Axungia se prezintă ca o masă semisolidă, (moale) albă, omogenă cu miros şi gust caracteristic, solubilă în solvenţi apolari (eter, cloroform, benzen, eter de petrol), puţin solubilă în alcool şi practic insolubilă în apă. Untura de porc se topeşte la temperaturi cuprinse între 34-46^0C. Datorită punctului de topire scăzut se înmoaie mai ales în anotimpul cald,

inconvenient care poate fi corectat prin adaos de ceară în concentraţie de până la 5%. Acest excipient are avantajul unei compoziţii asemănătoare lipoizilor pielii, dezavantajul fiind însă capacitatea mică de a încorpora apa. Indicele de apă poate fi crescut în următorul mod:

- prin adaos de 10% ceară, untura de poc poate încorpora 23% apă;
- prin adaos de 15% lanolină cantitatea de apă încorporată creşte până la 70%;
- prin adaos 3% alcool cetilic poate încorpora 240% apă.

Pentru oprirea autooxidării respectiv pentru a preveni râncezirea, se pot adăuga antioxidanţi: esteri ai acidului galic, acid benzoic, acid nordhidroguaiaretic 0,01%, butilhidroanisol 0,01% etc.

b) Seul. Sebum ovine

Se obţine prin topirea ţesutului adipos de la ovine şi conţine trigliceride ale acizilor palmitic, stearic şi oleic. Seul se prezintă ca o masă semifluidă, de culoare albă, cu miros particular neplăcut, punct de topire între 45-52^{0}C şi uşor autooxidabil.

c) Ceara galbenă. Cera flava (F.R. X). Ceara albă. Cera alba

Ceara galbenă se obţine prin topirea fagurilor de albine după îndepărtarea mierii urmată de eliminarea apei după solidificare.

Produsul conţine:

- 70-75% esteri ai alcoolilor superiori cu acizii palmitic, hidroxipalmitic şi cerotic;
- 14% acizi graşi liberi;
- 12% hidrocarburi corespunzătoare alcoolilor din ceară alături de cantităţi mici de alcooli liberi şi sitosterină.

Ceara galbenă se prezintă ca o masă solidă sub formă de plăci cu aspect uniform de culoare galbenă sau brun deschisă, cu miros caracteristic, fără gust şi punct de topire cuprins între 62-65^{0}C. În stare topită se prezintă sub formă de lichid limpede de culoare galbenă. Ceara se dizolvă în solvenţi apolari (benzen, cloroform, uleiuri volatile), este solubilă în eter prin încălzire, greu solubilă în alcool la fierbere şi practic insolubilă în apă şi alcool diluat. Este miscibilă în stare topită cu vaselina, uleiul de parafină şi cu alte uleiuri grase.

Produsul este utilizat ca excipient pentru creşterea vâscozităţii bazelor de unguent cât şi datorită efectului emulgator realizat de acidul cerotic în prezenţa tetraboratului de sodiu.

d) Cetaceul. Cetaceum (F.R. X)

Sinonime: Albul de balenă, spermacet.

Cetaceul este un produs obţinut din cavităţile craniene şi pericraniene ale caşalotului, şi conţine în cantităţi mari palmitat sau miristiat de cetil cât şi trigliceride, acizi graşi şi alcooli liberi.

Produsul se prezintă ca o masă albă, cu aspect cristalin, sau structură lamelară, onctoasă la pipăit, miros slab caracteristic, fără gust, cu punt de topire între 45-54^{0}C, după topire devenind un lichid limpede şi incolor. Cetaceul este solubil în solvenţi apolari (eter, cloroform etc.), solubil în alcool prin încălzire la aproximativ 70^{0}C şi practic insolubil în apă. Este inert chimic şi nu râncezeşte.

Produsul se utilizează în amestec cu alţi excipienţi contribuind la creşterea vâscozităţii şi a capacităţii de încorporare a apei fără a avea proprietăţi emulgatoare.

e) Acizi graşi. Intră în compoziţia grăsimilor sub formă de esteri ai glicerinei dar pot fi utilizaţi şi ca atare sau sub formă se săruri metalice (săpunuri),esteri cu sorbitanul (sorbitan) etc.

f) Uleiuri vegetale. În practica farmaceutică se utilizează diferite uleiuri vegetale: ulei de floarea soarelui, ulei de ricin, ulei de migdale, ulei de măsline, ulei de seminţe de dovleac etc.

Uleiurile se utilizează în combinaţii cu alţi excipienţi care au consistenţă mai ridicată contribuind la obţinerea unei consistenţe potrivite. Uleiurile au proprietăţi emoliente utilizate în tratamente percutane însă prezintă dezavantajul autooxidării, fenomen mai accentuat în prezenţa apei.

g) Untul de cacao – Cacao oleum (F.R. X)

Sinonime: Butyrum cacoao, Oleum Thebromatis.

Produsul se obţine din seminţele decorticate şi presate ale plantei Theobroma cacao având în compoziţie gliceride ale acizilor palmitic, stearic, oleic şi linoleic. Produsul se prezintă ca o masă solidă, slab gălbuie, cu punct de topire între 32-35^{0}C, solubil în solvenţi apolari, miscibil cu diferite baze grase şi insolubil în apă. Untul de cacao nu încorporează apă şi nici nu emulsionează.

Butyrul se utilizează mai ales pentru obţinerea unguentelor cosmetice.

h) Stearina – Stearinum (F.R. X)

Sinonime: Acidum stearicum, Acidum stearinicum

Stearina conţine un amestec de acizi graşi şi anume: acid palmitic, stearic şi oleic, prezentându-se ca o masă cristalină albă sau paiete albe, grasă la pipăit, fără miros, sau miros slab specific, şi punct de topire între 56-70^{0}C. Stearina este utilizată pentru creşterea consistenţei bazelor de unguent şi de asemenea pentru obţinerea unguentelor emoliente şi protectoare (unguent cu stearină).

$A_{1.3.}$ Silicongeluri

Siliconii sunt polimeri sintetici macromoleculari a derivaţilor organici de siliciu care au în molecula lor două tipuri de legături:

- legătura siloxan (-Si – O – Si-) legătura care îi apropie mai mult de silicaţi (derivaţi anorganici ai siliciului);
- legătura siliciu-carbon care apropie aceste produse de derivaţii organici ai siliciului.

Siliconii sunt substanţe puternic hidrofobe cu tensiune superficială scăzută, solubili în eteri, benzen, xilen, insolubile în apă, alcool, acetonă, glicerină, uleiuri vegetale şi minerale.

Pentru prepararea unguentelor se utilizează uleiuri de silicone cu vâscozitate cuprinsă între 200-1000 cst în prezenţa emulgatorilor (polisorbaţi, laurilsulfat de sodiu) sau se pot amesteca cu uleiuri, glicerina, săpun PEG etc.).

Siliconii sunt substanţe inerte chimic şi fiziologic, nu astupă porii pielii, sunt termostabile, vâscozitatea variază puţin cu temperatura, silicoanele sunt suportate bine de piele, nu gresează epidermul, nu-l deshidratează şi au proprietatea de a reţine radiaţiile ultraviolete, proprietate pentru care sunt utilizate în obţinerea unguentelor de protecţie.

A_2. Baze de unguent emulsii

În această categorie avem două tipuri de baze:

- baze de unguent emulsie A/U;
- baze de unguent U/A.

$A_{2.1.}$ Baze de unguent emulsie A/U

Sunt compuse din una sau mai multe substanţe de natură grase şi un emulgator de tip A/U (alcool superior, colesterol, ceruri etc.). Aceste baze sunt capabile să încorporeze o anumită cantitate de soluţie apoasă, hidroalcoolică datorită emulgatorului. Bazale de unguent A/U facilitează pătrunderea substanţelor medicamentoase în organism (crescând efectul terapeutic), datorită afinităţii acestor baze cu lipoizii pielii, cât şi datorită prezenţei emulgatorului care contribuie la transferul substanţelor din baza de unguent în straturile profunde ale pielii.

În continuare vom prezenta câteva baze de unguent din acest grup.

a) Alcooli superiori alifatici. În această categorie intră alcooli alifatici graşi având o catenă cuprinsă între 12-18 atomi de carbon. Aceste substanţe au proprietăţi emulgatoare A/U şi sunt utilizate pentru stabilizarea emulsiilor. Dintre alcoolii alifatici superiori cei mai utilizaţi sunt următorii:

a_1. Alcoolul cetilic se prezintă ca o masă solidă albă, sub formă de lamele strălucitoare, grasă la pipăit cu punct de topire între 45-50^{0}C când rezultă un lichid slab gălbui. Substanţa este insolubilă în apă, se dizolvă în alcool, cloroform şi în solvenţi organici. Nu se autooxidează (nu râncezeşte), nu este iritant pentru piele, iar emulsiile rezultate sunt rezistente la căldură, oxidare şi la pH acid.

a_2. Alcool cetilstearilic - Alcoholum cetylstearilicum (F.R. X)

Produsul este un amestec de alcool stearilic şi alcool cetilic. Are proprietăţi asemănătoare alcoolului cetilic în locul căruia poate fi utilizat. În F.R. X figurează o monografie „Alcoholum cetylstearylicum emulsificans) care conţine:

- alcool cetilstearilic 90 g;
- cetilstearilsulfat de sodiu 10 g;
- apă 5 g;

preparându-se în modul indicat în monografia respectivă (prin fuziunea la cald).

b) Alcooli sterolici

b_1. Colesterol – Cholesterolum (F.R. X)

Sinonime: colesterină

Substanţa se prezintă ca o pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros, fără gust. Sub influenţa luminii şi la căldură se colorează în galben.

Colesterolul are punctul de topire între 147-150^{0}C, este uşor solubil în eter cloroform, miscibil cu uleiuri vegetale minerale, este puţin solubil în alcool şi practic insolubil în apă. Datorită prezenţei grupărilor OH hidrofile în moleculă şi datorită restului lipidic substanţa se comportată ca emulgator A/U fiind utilizat pentru obţinerea bazelor de unguent emulsii în concentraţii cuprinse între 1-5%.

b_2. Eucerina. Este un amestec de vaselină cu colesterol sau oxicolesterol în concentraţii cuprinse între 1-5%. Eucerina 5% poate încorpora până la 200% apă. În amestec cu uleiuri vegetale capacitatea de emulsionare a apei poate să fie mărită până la 320% apă.

b_3. Alcoolii de lână, Alcoholes lanae (F.R. IX)

Sinonime: Lanalcoholi, Lanalcolum

Produsul se obţine prin saponificarea, separarea şi purificarea din lanolină a fracţiunilor care conţin alcooli sterolici. Acest produs conţine cel puţin 28% colesterol şi se prezintă ca o masă ceroasă, galben-brună cu miros şi gust slab caracteristic, punct de topire aproximativ 70^{0}C şi proprietăţi asemănătoare lanolinei. Această bază se utilizează în concentraţii de 5-6% pentru obţinerea bazelor de unguent emulsii A/U.

c. Ceruri

c_1. Lanolina – Adeps lanae anhydricus (F.R. X)

Produsul se obţine prin extracţia şi purificarea lipidelor din lâna obţinută de la ovine. Din punct de vedere chimic lanolina are următoarea compoziţie chimică:

- 95% esteri ai acizilor graşi cu alcooli alifatici superiori, alcooli steroidici şi triterpenici;
- 3-4% colesterol şi izocolesteroli liberi;
- cantităţi mici de acizi graşi şi alcooli neesterificaţi.

Lanolina se prezintă ca o masă vâscoasă, de consistenţă onctuoasă, filantă de culoare galbenă cu miros caracteristic, cu punctul de topire cuprins între 36-42^{0}C. Lanolina se dizolvă în alcool absolut la fierbere, este solubilă în solvenţi apolari (benzen, cloroform, acetat de etil, acetonă, eter), practic insolubilă în apă şi miscibilă cu uleiuri vegetale şi parafină lichidă.

Lanolina este un emulgator A/U cu capacitate de emulsionare mare şi anume:

- emulsionează până la 200-300% apă:
- până la 140% glicerină;
- 40% alcool 70^0

Tendinţa de râncezire este mai mică decât la axungia şi decât la uleiurile vegetale. F.R. X prevede conservarea produsului în recipiente bine închise, ferit de lumină şi la o temperatură de cel mult 25^{0}C. Pentru a îmbunătăţi conservarea se adaugă antioxidanţi (butilhidroanisol 0,02%, acid nordihidroguaiaretic 0,01%, tocoferol 0,1% sub formă de soluţii alcaline).

Lanolina penetrează în stratul superficial al pielii mai puţin decât untura de porc, dar mai bine decât vaselina iar cedarea substanţelor active este de asemenea intermediară între vaselină şi untură de porc. Datorită proprietăţilor emulsive substanţele sunt bine absorbite din baze de unguent care conţin lanolină. Lanolina nu se utilizează ca atare ci în asociere cu alţi excipienţi în concentraţii cuprinse între 5-25%. Este contraindicată aplicarea lanolinei pe răni deschise a lanolienilor deoarece este întârziat procesul de vindecare al rănilor. F.R. X prevede utilizarea în practica farmaceutică al lanolinei hidratate care conţine 25% apă şi 75% lanolină anhidră.

d) Grăsimi şi uleiuri hidrogenate

Aceste produse se obţin prin hidrogenarea parţială sau totală a legăturilor nesaturate din acizii graşi nesaturaţi din molecula trigliceridelor sau sub formă liberă. Proprietăţile acestor baze diferă în funcţie de gradul de saturare şi de provenienţa lor. Aceste baze prezintă stabilitate superioară grăsimilor şi anume: nu râncezesc, prezintă afinitate pentru lipoizii pielii etc. Consistenţa acestor baze este asemănătoare parafinei solide sau cerurilor, dar desigur diferită de la un produs la altul şi aceasta în funcţie de gradul de hidrogenare a grăsimii respective.

e) Grăsimi sintetice

Dintre grăsimile sintetice utilizate ca baze de unguente emulsive vom prezenta următoarele:

e_1. Emulgin AP. Produsul se obţine prin esterificarea glicerinei cu acizi rezultaţi din oxidarea parafinelor. Produsul conţine unamestec de mono di şi tri gliceride şi se prezintă ca o masă omogenă asemănătoare untului de cacao.

e_2. Monostearatul de gliceril. Este un monoester al glicerinei cu acidul stearic şi este utilizat ca emulgator cu caracter lipofil.

e_3. Esterii acizilor graşi cu glicoli (tegin). Sunt lichide sau solide insolubile în apă care prin asociere cu alţi excipienţi formează emulsii de tip A/U cu o bună capacitate de încorporare a apei având şi un efect emolient. Această bază se utilizează în proporţie de 10-20% în amestec cu alţi excipienţi.

e_4. Adeps solidus (Witepsol, Massa Estearinum). Sunt amestecuri de triglicerice ale acizilor graşi care conţin mici cantităţi din mono şi digliceride.

e_5. Alţi emulgatori sintetici de tip A/U. În această grupă amintim esteri ai acizilor graşi cu sorbitanul (span, arlacel) care sunt utilizaţi cu rol de emulgator A/U în concentraţii cuprinse între 0,5-2%.

$A_{2.2.}$ Baze de unguent emulsie U/A

Acest tip de baze denumite şi baze lavabile sunt compuse din următoarele părţi:

- o fază lipofilă (hidrocarburi, grăsimi, ceruri, uleiuri etc.);
- o fază hidrofilă (apă sau o soluţie care conţine diferite substanţe active plus conservanţi);
- un emulgator sau un amestec de emulgatori.

Emulgatorii utilizaţi pentru prepararea acestor baze pot fi diferiţi ca structură şi îi împărţim în următoarele grupe:

- emulgatori neionogeni (Tween, Mirj, Brij etc);
- emulgatori ionogeni anioniactivi (săpunuri alcaline, derivaţi sulfonaţi ai alcoolilor alifatici superiori etc.);
- emulgatori ionogeni cationiactivi (derivaţi de amoniu cuaternari).

Bazele de unguent U/A prezintă următoarele caracteristici:

- realizează o emulsionare a filmului lipidic de la suprafaţa epidermului facilitând pătrunderea substanţei în straturile profunde ale pielii şi apoi în torentul sanguin;
- sunt uşor lavabile;
- au bune proprietăţi reologice;
- nu gresează tegumentul;
- prezintă capacitate mare de hidratare;
- au tendinţă de dezhidratare şi pot fi uşor invadate de microorganisme fapt care impune utilizarea conservanţilor.

a) Baze de unguent care conţin săpunuri alcaline (unguente cu stearină). Aceste baze sunt numite şi creme de lapte şi au în conţinut acid stearic, glicerol, săpun de stearină şi sunt în special utilizate în prepararea unguentelor protectoare sau în diferite creme cosmetice. Acest tip de baze sunt incompatibile cu acizii, săruri acide, fenoli, resorcină;

b) Baze de unguent cu emulgatori complecşi. Acest tip de baze conţin în proporţii echimoleculare un emulgator lipofil A/U (span, alcooli alifatici superiori, colesterol etc.) şi un emulgator U/A (agent tensioactiv ionogen sau neionogen);

c) Baze de unguent conţinând ceruri emulgatoare. Aceste baze sunt compuse din doi sau mai mulţi emulgatori cu caracter opus prezenţi în diferite proporţii: 9/1, 8/2, 7/3 etc.

În compoziţia acestor baze predomină de obicei emulgatorul A/U, emulgatorul U/A fiind în proporţii mai mici. Un exemplu de emulgator din acest grup este alcoolul cetilstearilic emulsificans oficinal în F.R. X a cărui obţinere a fost prezentată anterior.

Unguentele care conţin acest tip de emulgator prezintă stabilitate faţă de variaţii ale pH-ului şi sunt compatibile cu majoritatea substanţelor active. Aceste baze prezintă incompatibilitate faţă de următoarele substanţe: azotat de argint, ihtiol, acid benzoic, tetraciclină.

A_3. Baze hidrosolubile. Aceste baze sunt constituite din substanţe macromoleculare cu capacitate ridicată de gelificare şi care pot încorpora o cantitate mare de apă. În funcţie de structura chimică aceste baze sunt împărţite în două grupe:

- geluri cu polietilenglicol
- hidrogeluri.

$A_{3.1.}$ Geluri cu polietilenglicoli

Sunt amestecuri de polimeri macromoleculari hidrofili sintetici oficinali în F.R. X sub denumirea de „Macrogola" care se obţin prin polimerizarea oxidului de etilen în prezenţa apei. În funcţie de masa moleculară polietilenglicolii pot fi împărţiţi în următoarele trei grupe:

- polietilenglicoli solizi având masă relativă cuprinsă între 4.000-6000;
- polietilenglicoli semisolizi având masa relativă de aproximativ 1.500;
- polietilenglicoli lichizi având masa relativă cuprinsă între 400-600.

Baze de unguent care conţin polietilenglicoli rezultă prin amestecarea în proporţie bine determinată a unui polietilenglicol lichid cu un polietilenglicol solid. Utilizarea bazelor de unguent cu polietilenglicoli prezintă următoarele avantaje:

- sunt lavabile;
- nu produc iritaţii ale pielii;
- nu obturează porii pielii;
- favorizează drenajul exudatelor ameliorând astfel curăţirea plăgilor;
- au bune calităţi reologice (etalare pe tegument);
- au efect bactericid.

Baze de unguent cu polietilenglicoli au şi următoarele dezavantaje:

- sunt higroscopice;
- au acţiune osmotică, întârziind astfel cedarea substanţelor active;
- nu se pot utiliza pentru prepararea unguentelor oftalmice;
- deshidratează pielea.

Polietilenglicolii se utilizează pentru obţinerea unguentelor de penetraţie. În F.R. X avem oficinal unguentul de Macrogol care conţine amestec în cantităţi egale polietilenglicoli de 400 şi 4000.

$A_{3.2.}$ Hidrogeluri

Aceste baze sunt formate din substanţe macromoleculare organice sau anorganice care au capacitate ridicată de hidratare şi care după îmbibare cu apă dau geluri. Utilizarea hidrogelurilor se bazează pe următoarele avantaje:

- sunt lavabile;
- sunt preferate pentru persoanele cu pielea sensibilă la grăsimi, pentru tratamentul afecţiunilor oculare şi pentru tratamentul regiunilor păroase sau pe mucoase;
- prezintă toleranţă cutanată bună;
- resorbţia substanţelor medicamentoase din aceste baze este superioară bazelor grase;
- sunt compatibile cu multe substanţe active ţinându-se totuşi cont de caracterul ionogen atât al bazelor de unguent cât şi de substanţele active încorporate.

Hidrogelurile prezintă următoarele dezavantaje:

- pierd uşor apa;
- sunt uşor invadate de microorganisme ceea ce impune adăugarea obligatorie a conservanţilor.

Hidrogelurile utilizate ca bază de unguent se pot clasifica în următoarele grupe:

- hidrogeluri organice (guma arabică, amidon etc.);
- hidrogeluri anorganice (bentonită, aerosil etc.);
- hidrogeluri semisintetice (metilceluloză, carboximeticeluloză sodică);
- hidrogeluri sintetice (alcool polivinilic, polivinilpirolidonă etc.).

a) Hidrogeluri organice

a_{1}) Hidrogelul de amidon, glicerolatul de amidon (F.R. X)

Această bază conţine 7-8% amidon care în prezenţa glicerinei dă un gel cu proprietăţi reologice, corespunzătoare. Capacitatea de gelificare se datorează amilopectinei, care este fracţiunea insolubilă a amidonului. Amilopectina formează după îmbibarea cu apă un schelet solid în ochiurile căruia se găseşte apa în care s-a dizolvat fracţiunea solubilă a amidonului (amiloza).

Glicerina limitează pierderea de apă şi favorizează dizolvarea amidonului hidratat rezultând un gel translucid. Această bază este utilizată ca emolient (utilizată ca atare), sau având diferite substanţe active încorporate (oxid de zinc, talc etc.) în diferite scopuri terapeutice.

a_{2}) Hidrogeluri cu gumă de tragacanta. Guma de tragacanta amestecată cu apă în concentraţii de 5-10% dă geluri elastice cu bune proprietăţi reologice.

a_{3}) Hidrogelul de pectină. Pectina este un polizaharid solubil în apă care formează cu apă la concentraţii mici o soluţie coloidală vâscoasă cu reacţie acidă. În concentraţii cuprinse între 5-10% pectina dă în prezenţa apei geluri vâscoase.

a_{4}) Hidrogeluri cu alginaţi. Acidul alginic este utilizat sub formă de săruri (de natriu, calciu, potasiu, amoniu) care în prezenţa apei în concentraţii cuprinse între 3-7% formează după dispersare în prezenţa glicerolului adăugat în proporţie 10% un gel cu bune calităţi reologice.

Datorită invadării cu microorganisme se impune adăugarea de conservanţi antimicrobieni.

b) Hidrogeluri anorganice

b_1) Bentonita. Este un silicat de amoniu hidratat din grupa montmoriloniţilor care se prezintă ca o pulbere albă sau cenuşie insolubilă în apă dar cu o mare capacitate de îmbibare a apei.

Bentonita se adaugă „per descensum" peste soluţia conservantă, în concentraţie de 15-20% apoi se lasă 24 h după care se adaugă 10% glicerol şi restul soluţiei conservante.

b_2) Hidrogeluri cu veegum. Veegumul este un silicat de aluminiu şi magneziu natural purificat din grupa montmoriloniţilor. Pentru obţinerea hidrogelului se utilizează veegum 3-4% care se adaugă treptat în apa încălzită sub agitare continuă.

c) Hidrogeluri semisintetice

c_1) Hidrogelul cu metilceluloză. Metilceluloza este eterul metilic al celulozei şi se prezintă sub formă de pulbere albă sau slab gălbuie, fără miros şi fără gust. Cu apa formează geluri plastice în concentraţii de 4-5%, prin hidratare la cald şi dizolvare la rece. Gelul de metilceluloză este neionic, inert fiziologic şi cedează bine substanţele active. Deoarece este mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor se impune adaosul de conservant.

c_2). Hidrogelul de carboximetilceluloză sodică. Produsul este un polieter carboximetilenic al celulozei şi se prezintă ca o pulbere albă, granuloasă, higroscopică, cu gust mucilaginos, foarte slab sărat şi inodor. Hidrogelul se obţine prin dispersarea substanţei în concentraţii de 5-6% în prezenţa a 10% glicerol, după care se adaugă la cantitatea prevăzută soluţia conservantă. Hidrogelul are caracter anionic.

d) Hidrogeluri sintetice

*d_1) Hidrogelul cu alcool polivi*nilic. Această substanţă formează geluri de consistenţă potrivită, în concentraţii între 12-15%, care se prepară prin hidratarea pulberii cu soluţie conservantă la rece, urmată de dizolvarea la cald, completându-se după dizolvare apa evaporată.

d_2). Hidrogeluri cu carbopol. Carbopolul este un polimer anionic activ al acidului acrilic, care se prezintă sub formă de pulbere albă cu densitate mică şi formează geluri în concentraţii cuprinse între 0,5-1,5%. În practica farmaceutică se utilizează mai multe sorturi de carbopol, şi anume: carbopol 940, 974 etc. Gelul cu carbopol se obţine în următorul mod: peste soluţia conservantă se adaugă „per descensum" carbopolul, lăsându-se 24 de ore pentru hidratare. După îmbibarea cu apă, soluţia coloidală obţinută se neutralizează cu hidroxid de sodiu 10%, în cantităţi de 30 g hidroxid de sodiu, 10% pentru 1 kg carbopol 1%. După neutralizare se obţine un gel cu bune proprietăţi reologice, utilizat atât pentru tratamente de suprafaţă (gel cu sulf) cât şi pentru dirijare sistemică a substanţei active (gel cu diclofenac).

d_3). Hidrogelul cu polivinilpirolidonă. Această substanţă formează geluri în concentraţii cuprinse între 10-15% prin triturarea pulberii cu o parte din soluţia conservantă, după care se adaugă treptat restul soluţiei.

5.5.3. Prepararea unguentelor

Pentru obţinerea unguentelor se parcurg următoarele faze de lucru:

- pregătirea bazei de unguent;
- dispersarea substanţelor active în baza de unguent;
- ambalarea, etichetarea şi expedierea unguentelor preparate.

A. Pregătirea bazei de unguent

Pentru prepararea unguentelor bazele sunt selectate în funcţie de scopul terapeutic urmărit. La bazele de unguent oficinale în F.R. X, avem indicat modul de preparare în cadrul monografiei respective. La bazele neoficinale în F.R. X, prepararea se face în funcţie de excipienţii din compoziţia bazelor cât şi a substanţelor active care vor fi încorporate.

A_1. Prepararea bazelor de unguent conţinând excipienţi graşi. Excipienţii graşi de consistenţă solidă, semisolidă sau lichidă se amestecă prin metoda fuziunii la cald pe baia de apă sau utilizând radiaţii infraroşii. Pentru a scurta timpul de omogenizare a bazei, bazele solide pot fi răzuite înainte de amestecare. După topirea amestecului de excipienţi graşi baza se filtrează pentru eliminarea eventualelor impurităţi ,iar pentru filtrare se utilizează ţesături din bumbac. După filtrare baza topită este amestecată într-un vas corespunzător până la răcire, operaţia fiind necesară pentru a evita formarea grunjilor (grunjii se formează datorită punctului de solidificare diferit al excipienţilor din compoziţia bazei).

A_2. Baze de unguent emulsii de tip A/U. Aceste baze se prepară prin topirea simultană a excipienţilor graşi cu emulgatorii A/U pe baia de apă sau utilizând alte metode prin care cele două

componente pot fuziona. După topire se adaugă soluţia apoasă conţinând substanţele active dizolvate (încălzită la aproximativ 70-80^{0}C), adăugarea făcându-se treptat şi amestecându-se continuu. Amestecarea poate avea loc manual, utilizând patentulă şi pistil sau utilizând diferite aparate acţionate electric, mecanic etc.

A_3. Prepararea bazelor de unguent-emulsii U/A. Acest tip de baze se prepară în următorul mod: excipienţii lipofili se topesc la 70-80^0, apoi se adaugă faza apoasă care conţine substanţa activă şi emulgatorul, care în funcţie de structura chimică se poate încorpora astfel:

- dacă emulgatorul este neionogen (Tween, Mirj etc.) acesta se topeşte simultan cu faza grasă pe baia de apă;
- dacă emulgatorul este ionogen (cationic sau anionic) acesta se va dizolva parţial sau total în faza apoasă, după care se emulsionează în baza grasă prescrisă;
- dacă emulgatorul utilizat este format din amestec de emulgatori cu proprietăţi diferite se va proceda în felul următor: emulgatorul U/A se va dizolva în apă după care se va încorpora în faza hidrofilă, iar emulgatorul A/U se va dizolva odată cu fuziunea la cald a componentelor grase;
- dacă emulgatorul utilizat este format din ceruri emulgatoare prepararea are loc în următorul mod:
- în prima fază se obţine cerura emulgatoare;
- în continuare cerura emulgatoare este încorporată într-o bază anhidră;
- apoi baza anhidră va fi hidratată.

După amestecarea fazei lipofile cu emulgatorii, respectiv soluţia apoasă ca şi la prepararea bazelor precedente, unguentul se va amesteca până la răcire. În soluţia apoasă se vor adăuga conservanţi potriviţi.

A_4. Gelurile cu polietilenglicol. Acest tip de geluri se prepară prin topirea componentelor lichide şi a celor solide pe baia de apă, iar dacă este cazul se asociază cu excipienţi graşi utilizând emulgatori adecvaţi, omogenizarea continuându-se până la răcirea bazei.

A_5. Hidrogelurile. Se prepară prin hidratarea la rece sau alternând hidratarea la temperatură ridicată cu temperatură scăzută şi aceasta în funcţie de natura macromoleculei respective. Pentru prepararea unui gel corespunzător se vor utiliza auxiliari potriviţi (umectanţi, conservanţi etc.).

A_6. Unguente mixte. Acest tip de baze au în compoziţia lor atât baze hidrofile (hidrogeluri, polietilenglicol, baze emulsii U/A) cât şi baze grase. Cele două tipuri de baze se vor topi separat urmând ca amestecarea lor în stare topită să se realizeze la o temperatură corespunzătoare.

A_7. Bazele de unguente oftalmice şi nazale. Acest tip de baze datorită utilizării terapeutice (pe mucoasa nazală respectiv oftalmică) trebuie să îndeplinească anumite condiţii şi anume: să fie sterile, să aibă în compoziţie baze emulsive. Pentru a corespunde calitativ, prepararea lor trebuie să aibă loc în condiţii speciale care să asigure sterilitatea bazei şi trebuie să conţină emulgatori adecvaţi, astfel încât baza rezultată să aibă proprietăţi emulsive.

B. Dispersarea substanţelor active şi auxiliare

Substanţele active şi auxiliare pot fi introduse în baza de unguent în mai multe moduri:

- prin dizolvare, obţinându-se unguente soluţii;
- prin emulsionare, obţinându-se unguente emulsii;
- prin suspendare, obţinându-se unguente suspensii,
- sau mixt: prin suspendare şi dizolvare, prin emulsionare şi suspendare, prin emulsionare, dizolvare şi suspendare etc. obţinându-se unguente polifazice.

B_1. Încorporarea substanţelor active prin dizolvare. Metoda constă în dizolvarea substanţelor solubile în faza lipofilă prin dizolvare la rece sau la cald (de exemplu: camfor se dizolvă în baze grase) sau a substanţei hidrofile în baza hidrofilă (de asemenea la rece sau la cald) în funcţie de solubilitatea substanţelor respective (de exemplu: ichtiol, salicilat de sodiu în baze hidrofile) urmată de amestecarea componentelor până la răcire.

Dezavantajul acestei metode este că din unguentul tip soluţie unele substanţe pot recristaliza la răcire (sau în timp) mai ales în situaţia în care este depăşită limita de solubilitate a substanţei în baza respectivă.

B_2. Încorporarea substanţelor active prin emulsionare. Substanţele active se dizolvă în faza în care sunt solubile şi anume: cele lipofile în baza grasă iar cele hidrofile în apă, tipul de emulsie fiind dat de natura emulgatorului. Când se adaugă apă pentru dizolvarea substanţelor hidrosolubile, cantitatea de solvent adăugată se scade din cantitatea totală de bază prescrisă.

B_3. Încorporarea substanţelor prin suspendare. Această metodă se aplică pentru substanţele care nu sunt solubile în baza de unguent. Pentru obţinerea unguentelor suspensii

substanţele active insolubile se pulverizează până la gradul de fineţe corespunzător sitelor VIII sau IX iar pentru unguentele oftalmice astfel încât diametrul particulelor să nu fie mai mare de 50 µm (F.R. X). După pulverizarea substanţei active se procedează în felul următor:

- când substanţa activă insolubilă este prescrisă în concentraţii sub 5% prepararea unguentului se realizează prin amestecarea substanţei fin pulverizate cu ulei de parafină până la omogenizare (cantitatea de ulei de parafină utilizată se scade din cantitatea totală a bazei de unguent) după care se adaugă restul bazei de unguent prescrisă;
- dacă substanţa activă insolubilă este prescrisă în concentraţii mai mari de 5% prepararea unguentului suspensie se realizează în următorul mod: substanţa activă insolubilă fiind pulverizată se amestecă cu o mică parte din baza de unguent topită până la omogenizare adăugându-se apoi treptat, treptat restul bazei de unguent topite şi amestecând până la răcire.

La prepararea unguentelor suspensii omogenizarea se realizează până când nu mai sunt vizibile aglomerări de particule cu ochiul liber sau cu lupa (4.5x).

F.R. X prevede ca unguentele care se aplică pe plăgi, pe arsuri sau pe pielea sugarilor, să fie preparate cu baze având proprietăţi emulsive şi de asemenea să fie preparate astfel încât să fie asigurată sterilitatea şi să fie ferite de contaminarea ulterioară cu microorganisme.

Prepararea unguentelor cu antibiotice are loc în mod similar.

Pentru a asigura sterilitatea unguentelor se vor steriliza la temperaturi de 160^0C timp de 2 ore sau la 140^0C timp de 3 ore componente grase ca: lanolină, vaselină, cetaceul, uleiuri vegetale cât şi pulberi termostabile.

Ustensilele utilizate la preparare şi obiectele de porţelan se încălzesc timp de 60 de minute la 180^0C. Obiectele din cauciuc, materiale plastice termorezistente, tifonul, vata se sterilizează prin autoclavare menţinându-se timp de 15-20 minute la 120^0C sau 25-30 minute la 115^0C în aparat.

Pentru unguentele care conţin baze de unguent şi substanţe active termolabile prepararea va fi realizată în boxe sterile ferindu-se de contaminarea cu microorganisme (utilizând lucrul aseptic).

C. Aparatura utilizată în tehnologia unguentelor

Pentru obţinerea pulberilor foarte fine în farmacie se utilizează diferite ustensile şi aparate ca de exemplu: mojarul şi pistilul, porfirizatoarele, mori cu bilă, mixere acţionate electric etc. În industrie se utilizează diferite mori cu capacităţi mai mari atât pentru mărunţire cât şi pentru pulverizare avansată (mori cu bilă, mori coloidale, micronizatoare etc.).

Pentru omogenizarea excipienţilor se utilizează patentule emailate, capsule de porţelan sau mojar cu pistil acţionat mecanic. Acest tip de mojar este prezentat în figura 5.13.:

Mojarul cu pistil acţionat mecanic este fixat pe un suport care îi imprimă o mişcare de rotaţie, iar pistilul fixat separat execută o mişcare pendulară. Unguentul etalat pe suprafaţa interioară a mojarului este readus în centrul mojarului de către un cuţit fix care este ataşat peretelui interior.

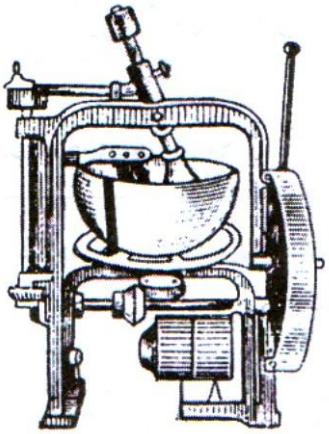


Figura 5.13. Mojar cu pistil acţionat mecanic
(după Popovici Adriana, Tehnologie farmaceutică, 2004)

Pentru amestecarea excipienţilor, în industrie se utilizează aparate de dimensiuni mai mari, confecţionate din oţel, inox, prevăzute cu pereţi dubli prin care circulă apă caldă sau vapori supraîncălziţi necesari pentru fuziunea la cald a componentelor bazei de unguent. După amestecarea primară pentru omogenizarea unguentului se utilizează diferite aparaturi care conduc la o omogenizare avansată, de exemplu: moara cu valţuri, mori coloidale etc.

5.5.4. Caractere şi control Conservare

A. Condiţii de calitate a unguentelor

La unguente F.R. X prevede controlul următorilor parametrii:

A_1. Aspect. Unguentele trebuie să aibă un aspect omogen, prezentând culoarea şi mirosul caracteristic componentelor.

A_2. Omogenitatea. Unguentele întinse în strat subţire pe o lamă de microscop şi examinate cu lupa (de 4,5x), nu trebuie să prezinte aglomerări de particule sau picături de lichide.

A_3. Mărimea particulelor. Particulele insolubile din unguentele suspensii se examinează pe o cantitate de unguent având aproximativ 10 mg substanţă activă. Unguentul se etalează în strat foarte subţire pe o lamă microscopică. În urma examinării pentru unguentele dermice 90% din particule trebuie să aibă un diametru de cel mult 50 µm iar pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 100 µm. La unguentele oftalmice dimensiunile particulelor insolubile examinate trebuie să se încadreze în următoarele limite:

- 90% să aibă un diametru de cel mult 25 µm
- iar pentru 10% se admite un diametru de cel mult 50 µm.

A_4. Masa totală pe recipient. Se determină prin cântărirea individuală a conţinutului din 10 recipiente. Faţă de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul 5.5.:

Tabel 5.5.

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
Până la 10%	± 10%
10 g până la 25 g	± 5%
25 g până la 50 g	±3%
50 g şi mai mult de 50 g	± 2%

A_5. Sterilitatea. Pentru unguentele sterile acest parametru se determină conform prevederilor din F.R. X de la monografia „Controlul sterilităţii”.

A_6. pH-ul. Trebuie să fie cuprins între 4,5-8,5, iar determinarea se realizează potenţiometric.

A_7. Dozarea. Se efectuează conform prevederilor monografiei respective. Conţinutul în substanţă activă poate să prezinte faţă de valoarea declarată abaterile procentuale prevăzute în tabelul 5.6.:

Tabel 5.6.

Conţinut declarat în substanţă activă	Abatere admisă
Până la 0,1%	± 7,5%
0,1% până la 0,5%	± 5%
0,5% g şi peste 0,5%	±3%

B. Ambalarea unguentelor. Unguentele se ambalează în următoarele tipuri de recipiente:

- borcane din sticlă, de metal, de material plastic;
- în cutii, flacoane de material plastic;
- tuburi metalice sau din material plastic.

Pentru ambalarea unguentelor în industrie se utilizează aparate care funcţionează automat realizând o umplere corespunzătoare.

C. Conservarea unguentelor

Această formă se ambalează şi se conservă în recipiente bine închise, depozitate în încăperi la temperaturi de cel mult 25^0C. Pentru a asigura stabilitatea unguentelor se pot adăuga auxiliari corespunzători (conservanţi, antioxidanţi etc.).

5.5.5. Unguente oficinale în F.R. X

1. Unguenta Ophtalmica

Unguente oftalmice

Unguentele oftalmice sunt preparate farmaceutice semisolide, sterile, care se aplică pe mucoasa conjunctivală.

Preparare. Unguentele oftalmice se prepară în condiţii aseptice.

La preparare se folosesc în general baze de unguent emulsive şi neiritante pentru mucoasa conjunctivală.

Substanţele active se încorporează în bazele de unguent respective, preparate conform prevederilor de la monografia *Unguenta*, sub formă de soluţii sau de pulberi micronizate.

Se pot folosi substanţe auxiliare (de exemplu, antioxidanţi, stabilizanţi, conservanţi antimicrobieni potriviţi).

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: în diferite afecţiuni oftalmice.

2. Unguentum Clotrimazoli 1%
Unguent cu clotrimazol 1%

Unguentul cu clotrimazol conţine clotrimazol dispersat într-o bază de unguent potrivită şi conţinând un conservant antimicrobian potrivit.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antimicotic.

3. Unguentum Emulsificans
Unguent emulgator

Preparare

Alcoholum cetylstearylicum emulsificans	30g
Paraffinum liquidum	35g
Vaselinum album	35g

Componentele se topesc pe baia de apă şi se amestecă până la omogenizare şi răcire.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: bază emulsivă U/A.

4. Unguentum Glyceroli
Unguent cu glicerol

Sinonim: glicerolat de amidon

Preparare

Amylum	7 g
Methylis parahydroxybenzoas	0,18g
Propylis parahydroxybenzoas	20 mg
Glycerolum	93 g
Aqua destillata	7 g

Într-o capsulă de porţelan, în prealabil cântărită şi apoi încălzită, se aduce amidonul, p-hidroxibenzoatul de metil şi p-hidroxibenzoatul de propil, se adaugă apa încălzită la aproximativ 70^0C şi se triturează. Se lasă în repaus timp de 10 minute, se adaugă glicerolul în prealabil încălzit pe baia de apă la 90^0C şi se continuă încălzirea pe sită, amestecând până la gelificare. Se completează la 100 g cu apă încălzită la aproximativ 70^0C şi se amestecă până la răcire şi obţinerea unei mase omogene.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: bază de unguent hidrofilă.

5. Unguentum Hydrocortisoni Acetatis 1%
Unguent cu acetat de hidrocortizonă 1%

Unguentul cu acetat de hidrocortizonă conţine acetat de hidrocortizonă dispersat într-o bază de unguent potrivită.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiinflamator, antihistaminic, antipruriginos.

6. Unguentum Macrogoli
Unguent cu macrogoli

Sinonim: unguent cu polietilenglicoli

Preparare

Macrogol 400	50 g
Macrogol 4 000	50 g

Componentele se topesc pe baia de apă la aproximativ 60^0C şi se amestecă până la omogenizare şi răcire.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: bază hidrofilă.

7. Unguentum Ophtalmicum Pilocarpini Hydrochloridi 2%
Unguent oftalmic cu clorhidrat de pilocarpină 2%

Unguentul oftalmic cu clorhidrat de pilocarpină conţine clorhidrat de pilocarpină dizolvat în apă pentru preparate injectabile şi dispersat în unguentul simplu în prealabil sterilizat; se prepară pe cale aseptică.

Acţiune farmaceutică: antiglaucomatos.

8. Unguentum Phenylbutazoni 4%
Unguent cu fenilbutazonă 4%

Unguentul cu fenilbutazonă conţine fenilbutazonă dispersată într-o bază de unguent potrivită (unguent emulsificant).

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antireumatic.

9. Unguentum Simplex
Unguent simplu

Preparare

Adeps lanae anhydricus	10g
Vaselinum album	90 g

Lanolina anhidră şi vaselina se topesc pe baia de apă şi se amestecă până la omogenizare şi răcire.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: bază de unguent emulsivă A/U.

10. Unguentum Zinci Oxidi 10%
Unguent cu oxid de zinc 10%

Oxidul de zinc se calcinează, după care se amestecă cu baza de unguent topită adăugat treptat şi amestecând până la omogenizare.

Unguentul cu oxid de zinc conţine oxid de zinc fin pulverizat şi dispersat într-o bază de unguent potrivită.

Acţiune farmaceutică: sicativ, astringent, emolient.

5.5.6. Unguente neoficinale

1. Unguent cu Fenilbutazonă

Preparare:

Phenylbutazonum	gta 4,00
Camphora	gta 3,00
Mentholum	gta 1,00
Chloroformum	gta 2,00

Ung. Emulsificans nonionicum hydrosum q.s. ad. gta 100,00
Misce fiat unguent
Dentur signetur extern

Substanţele active se cântăresc în următoarea ordine: mentolul, camforul, cloroformul apoi fenilbutazona. Aceste componente se omogenizează şi formează un amestec eutectic (lichid). În continuare se adaugă baza de unguent treptat până la masa prevăzută amestecându-se continuu până la omogenizare, după care unguentul se ambalează, se etichetează şi se depozitează corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antireumatic.

2. Unguent pentru copii (Crema baby)

Preparare

Cholesterolum	gta 2,50
Cera flava	gta 2,50
Paraffinum	gta 6,00
Solutio acidi boricii	gta 19,00
Oleum Helianthi	gta 46,00
Unguent simplex	gta 23,00
Vitamina A	fiole 1
Citri aetheroleum	guttas 20

Misce fiat unguent
Dentur signetur extern

Componentele lipofile se cântăresc într-o patentulă tarată şi se topesc pe baia de apă, după care se adaugă soluţia de acid boric încălzită la aceeaşi temperatură şi se amestecă până la răcire şi omogenizare. În continuare se adaugă vitamina A şi uleiul volatil şi de asemenea se amestecă până la omogenizare. Unguentul obţinut se ambalează în cutii de material plastic, se etichetează extern şi se depozitează la temperatură potrivită.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: cheratoplastic, protector şi antiseptic.

3. Unguent alcalin cu sulf

Preparare

Sulfur praecipitatum	gta 17,00
Kalii carbonas	gta 8,00
Aqua destillata	gta 8,00
Unguentum simplex	q.s ad. gta 100,00

Misce fiat unguent
Dentur signetur extern

Pulberea de sulf se triturează într-o patentulă tarată cu baza topită amestecându-se continuu până la obţinerea unui unguent omogen. După omogenizare se adaugă soluţia de carbonat de potasiu şi din nou se amestecă până la obţinerea unui unguent omogen. Unguentul astfel obţinut se ambalează, se etichetează şi se conservă în mod corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiscabie.

4. Unguent carbopol cu sulf

Preparare
Sulfur praecipitatum gta 10,00
Glycerolum gta 10,00
Unguentum carbopoli 1% q.s. ad. gta 100,00
Misce fiat unguent
Dentur signetur extern

Pulberea de sulf se triturează cu glicerol până la obţinerea unei dispersii omogene după care se adaugă treptat gelul de carbopol. După omogenizare unguentul astfel obţinut se ambalează, se etichetează şi se conservă corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiscabie.

5. Unguent cu tetraciclină 3%

Preparare
Tetracyclini hydrochloridum gta 3,00
Cholesterolum gta 4,00
Adeps lanae anhydricus gta 8,00
Paraffinum gta 28,00
Paraffinum liquidum q.s.ad. gta 100,00
Misce fiat unguent
Dentur signetur extern

Pulberea de tetraciclină se triturează cu o cantitate de aproximativ 5 g parafină lichidă până la omogenizare. În continuare se adaugă treptat şi amestecând continuu componentele lipofile topite pe baia de apă până la masa prevăzută. După omogenizare unguentul se ambalează, se etichetează şi se conservă corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antimicrobian.

6. Unguent cu cloramfenicol 2%

Preparare
Cloramphenicolum gta 2,00
Propilenglicolum gta 10,00
Cholesterolum gta 2,00
Parafinum gta 12,00
Parafinum liquidum gta 26,00
Vaselinum gta 10,00
Aqua destillata q.s. ad. gta 100,00
Misce fiat unguent
Dentur signetur extern

Cloramfenicolul se dizolvă în propilenglicol sub încălzire uşoară şi se încorporează în excipientul răcit după care se adaugă treptat baza de unguent topită pe baia de apă, amestecându-se continuu până la omogenizare. După omogenizare unguentul se ambalează, se etichetează şi se conservă corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antimicrobian.

7. Unguentum acidi borici 2%

Preparare
Acidum boricum gta 2,00
Unguentum simplex q.s. ad. gta 100,00
Misce fiat unguent
Dentur signetur extern

Acidul boric se pulverizează fin după care se triturează cu o cantitate egală de ulei de parafină. După obţinerea unei dispersii omogene se adaugă baza de unguent amestecând

continuu până la omogenizare. După omogenizare unguentul se ambalează, se etichetează şi se conservă corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antimicrobian

8. Unguentum Acidi salicylici 5%

Preparare

Acidum salicyilicum	gta 5,00
Vaselinum	q.s. ad. gta 100

Misce fiat unguent
Dentur signetur extern

Acidul salicilic se pulverizează cu câteva picături de alcool după care se adaugă treptat vaselina topită şi se amestecă până la omogenizare. După omogenizare unguentul se ambalează, se etichetează şi se conservă corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic, cheratolitic.

9. Unguemtum Ichtamoli 10%

Sinonim: unguent cu ihtiol

Preparare

Ichtamolum	gta 10,00
Vaselinum	q.s. ad. gta 100

Misce fiat unguent
Dentur signetur extern

Ihtiolul se amestecă cu vaselina adăugată treptat până la omogenizare. După omogenizare unguentul se ambalează, se etichetează şi se conservă corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiinflamator şi decongestiv.

10. Unguentum Zinci oxydi cum acido salicylico

Sinonim: *Pastă Lassar*

Preparare

Acidum salicylicum	gta 2,00
Zinci oxydum (VII)	gta 25,00
Amylum tritici	gta 25,00
Vaselinum album	gta 48,00

Misce fiat unguent
Dentur signetur extern

Acidul salicilic pulverizat se amestecă cu oxidul de zinc şi amidonul şi se trec prin sita VII. Vaselina topită se adaugă în porţiuni mici peste amestecul de pulberi, într-un mojar încălzit şi se triturează până la uniformizare. Se va evita folosirea spatulelor de fier. După omogenizare unguentul se ambalează, se etichetează şi se conservă corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: astringent şi antiinflamator.

11. Crema forte

Preparare

Acidum salicylicum	gta 10,00
Bismuthi subnitras	gta 10,00
Hydrargyri amidochloridum (Hg. pp. Album)	gta 10,00
Lavandulae aetheroleum	gta 0,25
Vaselinum album	q.s. ad. gta 100,00

Misce fiat unguent
Dentur signetur extern

Acidul salicilic se triturează cu câteva picături de alcool concentrat după care se adaugă subnitratul de bismut şi precipitatul alb de mercur amestecându-se până la omogenizare. În continuare se adaugă treptat vaselina topită şi se amestecă până la obţinerea unei dispersii

omogene. În final se adaugă uleiul volatil de lavandă. După omogenizare unguentul se ambalează, se etichetează şi se conservă corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: unguent cosmetic (cheratolitic).

12. Unguent pentru copii (Crema baby)

Preparare	
Balsamum peruvianum	gta 10,00
Ricini oleum	gta 15,00
Cacao oleum	gta 10,00
Parafinum liquidum	gta 5,00
Adeps lanae anhydricus	gta 20,00
Vaselinum	gta 20,00
Soluţio acidi borici 3%	gta 20,00
Vitamina A	fiole 1
Citri aetheroleum	guttas 20
Misce fiat unguent	
Dentur signetur extern	

Balsamul de peru se amestecă cu uleiul de ricin până la omogenizare după care se adaugă treptat componentele lipofile omogenizate după topire pe baia de apă. După obţinerea unei dispersii omogene se adaugă soluţia de acid boric, vitamina A şi uleiul volatil de lămâie. După omogenizare unguentul se ambalează, se etichetează şi se conservă corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: cheratoplastic, protector şi antiseptic.

5.6. SUPOZITOARE. SUPPOSITORIA (F.R. X)

5.6.1. Generalităţi

A. Definiţie. Supozitoarele sunt preparate farmaceutice solide care conţin doze unitare din una mai sau mai multe substanţe medicamentoase destinate administrării pe cale: rectală, vaginală, uretrală.

B. Istoric. Forma este întâlnită încă din antichitate. În Papirusul Ebers (1600 î. Hr.). ca şi în alte surse antice avem diverse informaţii că medici evrei, egipteni, greci, mesopotami utilizau calea de administrare rectală.

Această formă este menţionată şi de medici mari ai antichităţii ca: Hipocrates, Dioscorides şi Galenus.

În sec. al VI-lea, ca principii active pentru diferite supozitoare, s-au utilizat produse de origine vegetală ca: opiul, rostopasca etc.

În evul mediu, supozitoarele se preparau utilizând ca bază: ceara, săpunuri etc.

În sec. al XVIII-lea farmacistul parizian A. Baume introduce ca excipient untul de cacao. Ulterior această bază a fost asociată cu alţi excipienţi, de exemplu: lanolina, cetaceul, axungia etc.

Mai târziu s-a propus utilizarea masei de gelatină-glicerină de către Dieudonne (în anul 1897) devenind oficinale în Farmacopeea franceză în 1908.

Tot în 1897 a fost propus ca excipient pentru supozitoare Agar-Agarul.

La noi în ţara supozitoarele au fost oficinale încă din F.R. I (1863) sub denumirea de Cepşoare de unt de cacao având câteva monografii speciale.

În F.R. IV (1926) apare şi o monografie de generalităţi.

În F.R. IX apar trei monografii de generalităţi pentru supozitoare rectale, vaginale şi uretrale iar în F.R. X cele trei tipuri de supozitoare sunt incluse într-o singură monografie de generalităţi.

C. Tipuri de supozitoare utilizate în terapie

În funcţie de calea de administrare şi de caracteristici se utilizează următoarele tipuri de supozitoare:

- supozitoare rectale;
- supozitoare vaginale (Ovulae);
- supozitoare uretrale (Bujiuri);
- otoconi (supozitoare auriculare);
- sisteme terapeutice rectale şi vaginale cu eliberare controlată a substanţelor medicamentoase.

5.6.2. Supozitoare rectale

A. Generalităţi

A_1. *Definiţie*. Supozitoarele rectale sunt preparate farmaceutice solide de formă cilindro-conică sau de torpilă cu diametrul bazei cuprins între 0,8-1 cm, lungimea 2-3 cm cu masa 2-3 g pentru adulţi şi 1-2 g pentru copii.

Supozitoarele se administrează pentru efect topic (laxativ, antihemoroidal etc.) sau pentru efect sistemic (antireumatic etc.).

În funcţie de excipientul utilizat supozitoarele eliberează substanţa activă după topire în rect sau după dizolvarea bazei în lichidul intestinal.

A_2. *Avantaje*. Utilizarea acestei forme se bazează pe câteva avantaje importante şi anume:

- posibilitatea utilizării formei când deglutiţia este imposibilă;
- posibilitatea administrării rectale a unor substanţe cu miros şi gust neplăcut;
- prin administrare rectală se ocoleşte în mare procent primul pasaj hepatic;
- se pot administra substanţe corozive pentru stomac evitându-se în modul acesta disconfortul gastric produs de astfel de substanţe;
- se elimină posibilitatea degradării unor substanţe datorită pH-ului gastric ridicat sau datorită enzimelor prezente în lichidele din tractul digestiv.

A_3. *Dezavantaje*. Administrarea rectală prezintă şi următoarele dezavantaje:

- suprafaţă de absorbţie redusă;
- absorbţie lentă şi incompletă;
- nu pot fi administrate pe această cale substanţe iritante pentru mucoasa rectală.

A_4. *Condiţii anatomo-fiziologice pentru absorbţia rectală a substanţelor active*

Modul în care este vascularizată partea terminală a intestinului gros este prezentată în figura 5.14.:

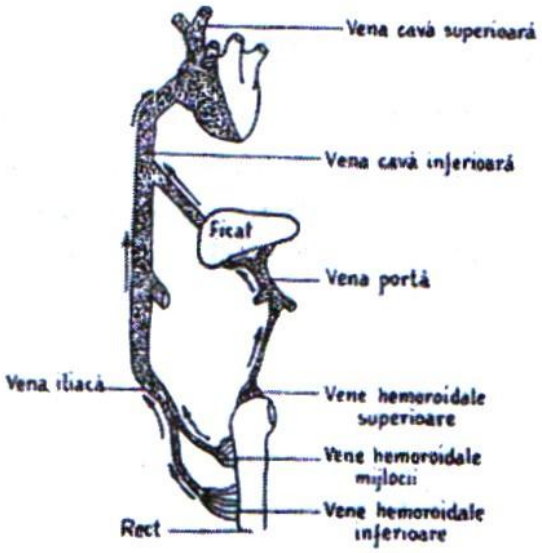


Figura 5.14. Sistemul venos al rectului
(Popovici Adriana, Tehnologie farmaceutică, 2003)

Rectul este ultima porţiune a intestinului gros cu o lungime de aproximativ 16 cm care se termină cu orificiul anal.

Rectul se împarte în două regiuni:

- regiunea anală reprezentată de porţiunea terminală pe o lungime de 2-3 cm din care 1 cm regiunea cutanată la exterior şi 1-2 cm mucoasa rectală;
- regiunea pelviană cu o lungime de 10-12 cm.

La nivelul rectului irigarea sanguină este realizată de venele anale, venele hemoroidale inferioare, venele hemoroidale mijlocii şi venele hemoroidale superioare.

Venele anale, venele hemoroidale inferioare şi mijlocii transportă sângele în vena iliacă internă, apoi în vena cavă inferioară evitând în acest mod primul pasaj hepatic.

Venele hemoroidale superioare transportă sângele prin vena mezenterică inferioară în vena portă trecând apoi prin ficat în vena cavă inferioară neevitându-se primul pasaj hepatic.

Substanţele medicamentoase conţinute în supozitoare evită primul pasaj hepatic în procent mai mic sau mai mare în funcţie de poziţia supozitorului în rect. În general la majoritatea substanţelor absorbite recta,l dozele sunt aproximativ identice cu dozele la administrarea peroralã.

B. Formularea supozitoarelor

Pentru obţinerea supozitoarelor se utilizează următoarele componente:

- substanţe active;
- excipienţi.

În continuare vom prezenta principalii excipienţi utilizaţi la prepararea supozitoarelor rectale.

B_1. *Excipienţi utilizaţi la prepararea supozitoarelor*

$B_{1.1}$ Excipienţi graşi (insolubili în apă)

a) Unt de cacao, Cacao oleum (F.R. X)

Sinonime: Butyrum Cacao, Oleum Theobromatis

Untul de cacao se obţine prin presarea la cald a seminţelor decorticate ale plantei Theobroma Cacao. Produsul conţine un amestec de trigliceride a acizilor stearic, palmitic şi oleic şi se prezintă sub formă de plăci sau blocuri de culoare alb-gălbuie cu punct de topire cuprins între 30-35^{0}C, punct de solidificare între 22-25^{0}C, indice de aciditate cel mult 2,25, indice de saponificare 188-195, indice de iod 32-38, solubil în solvenţi apolari (benzen, eter, eter de petrol etc.) puţin solubil în alcool şi practic insolubil în apă. Încălzit peste 35^{0}C sau în urma unor operaţii mecanice (răzuire) untul de cacao se transformă în forme polimorfe instabile şi anume: forma α, β' şi γ care doar în câteva zile se retransformă în forma stabilă β. Formele metastabile scad punctul de solidificare a untului de cacao, inconvenient mare mai ales la prepararea supozitoarelor prin turnare.

Untul de cacao se autooxidează în prezenţa luminii, aerului şi căldurii, de aceea se impune conservarea produsului în recipiente bine închise, ferite de lumină şi la loc răcoros.

Pentru obţinerea supozitoarelor prin presare este important ca răzuirea untului de cacao să se facă cu 1-2 zile înainte de preparare timp în care formele metastabile se transformă în forma stabilă β.

La prepararea supozitoarelor untul de cacao se poate amesteca cu alţi excipienţi: lanolina, alcool cetilic, uleiuri grase etc.) cu scopul de a creşte consistenţa, plasticitatea şi de a permite emulsionarea unor substanţe active.

Pentru a menţine consistenţa solidă mai ales în anotimpul cald sau în cazul adaosului unor substanţe lichide este important să fie adăugat excipientului ceară în procent de 5%.

Utilizarea untului de cacao prezintă următoarele avantaje:

- este inert farmacodinamic;
- prezintă inerţie chimică faţă de majoritatea substanţelor prescrise pentru supozitoare;
- conservare satisfăcătoare;
- prin malaxare rezultă o masă uşor de modelat;
- la temperatura camerei consistenţă solidă şi rezistenţă mecanică în general corespunzătoare.

Untul de cacao prezintă şi câteva dezavantaje şi anume:

- apariţia de forme metastabile la încălzire peste 35^{0}C şi scăderea punctului de solidificare;
- nemiscibilitate cu lichidele intestinale;
- cedare lentă a substanţelor active;
- încorporare a mici cantităţi de apă;
- prelucrare greoaie mai ales în anotimpul călduros.

b) Uleiuri şi grăsimi hidrogenate

În această categorie de excipienţi sunt încadrate diferite produse de consistenţă solidă, obţinută în urma hidrogenării legăturilor nesaturate din moleculele substanţelor respective. Creşterea consistenţei se datorează saturării compuşilor amintiţi cât şi datorită îndepărtării unor componente fluide.

Din acest grup amintim următorii excipienţi:

b_1) Ulei de arahide hidrogenat: se prezintă ca o masă solidă cu punct de topire cuprins între 34^{0}C-38^{0}C;

b_2) Anolen – produsul este un amestec de ulei de arahide hidrogenat cu ulei de rapiţă şi stearat de propilenglicol;

b_3) Ulei de seminţe de bumbac hidrogenat de consistenţă asemănătoare produselor anterioare;

b_4) Ulei de migdale hidrogenat;

b_5) Ulei de palmier hidrogenat cu denumirea comercială Labrafil M 2273;

b_6) Suppostal – se prezintă ca o masă solidă albă şi este compusă dintr-un amestec de grăsimi vegetale hidrogenate, acizi graşi nesaturaţi, alcool cetilic, alcool miristic, oxicolesterol. Este cunoscut sub diferite sorturi comerciale şi anume: Suppostal N, E, S, O;

b_7) Neosuppostal – produsul este un amestec de suppostal N cu monostearat de polietilenglicol

c) Gliceride semisintetice

Aceste produse sunt cele mai moderne baze de supozitoare şi sunt oficializate în majoritatea farmacopeelor sub diferite denumiri: Adeps solidus, Adeps neutralis, Massa ad suppositoria, Massa Estiarinica etc.

Aceste baze sunt compuse dintr-un amestec de mono şi trigliceride ale acizilor saturaţi obţinuţi din uleiuri vegetale cu un conţinut ridicat de acid lauric (uleiuri din cocos şi palmier).

Din acest grup prezentăm următoarele baze:

c_1) Masele Witepsol – sunt un amestec de trigliceride ale acizilor graşi (din uleiul de cocos) având catena de 12-18 atomi de carbon în amestec cu mono şi digliceride în diferite proporţii. Aceşti excipienţi se prezintă ca o masă albă, alb-gălbuie, de consistenţă solidă, solubile în solvenţi apolari (eteri, cloroform, benzen), insolubile în alcool, apă şi greu solubile în ulei de parafină.

Se cunosc diferite varietăţi comerciale de Witepsol şi anume: H, W; S, E, ES.

c_2) Masele Estarinum – sunt trigliceride ale acizilor graşi saturaţi din uleiul de cocos şi palmier. Aceşti excipienţi pot încorpora până la 15% apă rezultând emulsii A/U. Bazele se prezintă ca o masa alb-gălbuie, (asemănătoare bazei precedente), de consistenţă solidă, solubil în solvenţi apolari, solubile în alcool absolut la cald şi insolubile în apă.

c_3) Masele Suppocire – sunt asemănătoare privind compoziţia şi proprietăţile cu masele Witepsol şi Estarinum.

c_4) Massupol – produsul este un amestec de trigliceride mai ales ale acidului lauric cu amestec de monostearat de glicerol care este un emulgator A/U. Această masă are avantajul că nu râncezeşte şi poate încorpora cantităţi apreciabile de apă.

c_5) Masele Lasupol – sunt baze sintetice care au în compoziţie în principal esterul cetilic al acidului ftalic.

c_6) Supponal – produsul este compus din gliceride ale acidului stearic şi se prezintă sub formă de pulbere granuloasă gălbuie cu punctul de topire 34-35^{0}C şi punctul de solidificare 35^{0}C.

c_7) Emulgin AP – produsul conţine esteri parţiali sau totali ai glicerolului cu acizi graşi obţinuşi din oxidarea parafinelor. Se prezintă ca o masă solidă, culoare gălbuie, cu miros caracteristic şi solubil în solvenţi apolari (organici) şi uleiuri.

$B_{1.2}$. Excipienţi hidrosolubili

a) Masa de gelatină-glicerină (F.R. X). Masa este oficinală în F.R. X şi se prepară pe baza următoarei formule:

- Gelatinum	gta 2,00;
- Glycerolul	gta10,00;
- Aquae destillata	gta 4,00

Această masă se prepară în următorul mod: gelatina se îmbibă cu apă cel puţin 20 minute după care se adaugă glicerina şi se încălzeşte pe baie de apă la temperaturi care să nu depăşească 65^{0}C până la omogenizare (completându-se apa evaporată).

Acest tip de baze are valabilitatea de aproximativ 30 de zile şi trebuie păstrate în recipiente bine închise ferite de umiditate datorită higroscopicităţii, iar pentru conservare se vor adăuga nipaesteri.

Datorită higroscopicităţii este indicată învelirea produsului în folii de staniol sau alte mase plastice care sunt impermeabile pentru apă, respectiv vapori de apă.

b) Polietilenglicol. Sunt baze pentru supozitoare avantajoase, introducerea lor în practica farmaceutică s-a realizat cu câteva decenii în urmă.

Primul produs „Postonalul" este un polimer al oxidului de etilen cu masa moleculară relativă de 4.500 şi conţine mici cantităţi de acid ricinoleic utilizat ca plastifiant. Postonalul are punctul de topire 60^0C şi punctul de solidificare între 52-54^0C. Pentru a obţine baze cu polietilenglicol corespunzătoare pentru prepararea supozitoarelor se utilizează în combinaţie polietilenglicol cu masă moleculară mare şi polietilenglicol cu masă moleculară mică în anumite proporţii. Acest produs este utilizat la prepararea supozitoarelor prin turnare.

Utilizarea polietilenglicolilor ca baze pentru supozitoare prezintă următoarele avantaje:

- sunt inerţi din punct de vedere fiziologic;
- au efect bactericid nepermiţând dezvoltarea microorganismelor şi a fungilor;
- se pretează la diferite formulări;
- sunt baze de supozitoare cu conservabilitate corespunzătoare.

Polietilenglicolii prezintă şi unele dezavantaje:

- cedarea substanţelor medicamentoase active are loc numai după dizolvarea excipientului;
- absorbţia substanţelor active este lentă şi are loc numai după instalarea stării de izoosmoză;
- uneori pot produce iritaţii locale;
- nu sunt inerte din punct de vedere chimic.

$B_{1.3.}$ Excipienţi autoemulsionabili

În această grupă avem următoarele tipuri de excipienţi:

a) derivaţi de polietilenglicoli

- esteri stearici cu polietilenglicol (Myrj);
- esteri laurici PEG (Bryj);
- polisorbaţi (Tween)

b) esteri ai acizilor graşi cu sorbitanul (Spanul);

c) amestecuri de polimeri ai oxidului de etilen şi oxidului de propilen (Pluronici).

C. Prepararea supozitoarelor

Pentru prepararea supozitoarelor se aleg baze potrivite în funcţie de proprietăţile substanţelor active şi de efectul terapeutic urmărit. În afară de bazele de supozitoare si substanţele active pentru prepararea supozitoarelor se pot utiliza şi diferiţi auxiliari (diluanţi, adsorbanţi, conservanţi, agenţi tensioactivi etc.).

Substanţele medicamentoase se utilizează sub formă de pulberi fine care în funcţie de proprietăţile fizico-chimice, se dizolvă, se emulsionează sau se suspendă în baza de supozitoare.

Prepararea supozitoarelor rectale se poate realiza în trei moduri:

- prepararea prin modelare manuală;
- prepararea prin presare;
- prepararea prin turnare.

C_1. Prepararea supozitoarelor prin modelare manuală

Pentru prepararea supozitoarelor prin modelare manuală se utilizează ca excipient untul de cacao. Cantitatea de butir utilizată este de 1-2 g pentru supozitoarele pediatrice şi 2-3 g pentru supozitoarele pentru adulţi. Pentru reuşita operaţiei este necesar ca răzuirea butirului să se realizeze cu 1-2 zile înainte de preparare.

Prepararea supozitoarelor prin modelare manuală are loc prin următorul mod: substanţele active sunt aduse la gradul de dispersie dorit după care în funcţie de proprietăţile lor se dizolvă, se emulsionează sau se suspendă în butirul de cacao răzuit amestecându-se până la omogenizare şi apoi aglutinare.

În farmacie pentru această operaţie se utilizează mojarul şi pistilul. Pentru aglutinare se utilizează dacă este necesar mici cantităţi de ulei de ricin. După obţinerea unei mase de consistenţă potrivită masa se transformă în magdaleon iar pentru a elimina inconvenientele legate de topirea amestecului în timpul prelucrării se utilizează ca şi conspergant amidonul. După obţinerea magdaleonului se măsoară lungimea acestuia, se împarte la numărul de supozitoare urmând divizarea acestora cu ajutorul aparatului „cit-divid" sau utilizând un şablon cu dimensiunea supozitoarelor respective.

Tăierea supozitoarelor are loc cu ajutorul unor lame sau a unui bisturiu.

După divizare are loc modelarea prin transformarea în formă de con a unuia din capete.

După modelare supozitoarele se conspergă cu amidon şi sunt ambalate în cutii din material plastic sau bachelită.

C_2. *Prepararea prin presare*

Etapele de preparare sunt aceleaşi ca la metoda precedentă diferenţa constând în faptul că obţinerea magdaleonului are loc cu ajutorul presei pentru supozitoare. Presa pentru supozitoare este de formă cilindrică, confecţionată din inox sau alt material similar având o capacitate de aproximativ 200 ml în interiorul căruia masa de supozitoare este presată cu ajutorul unui piston. Forma unui astfel de presă este prezentată în figura 5.15.:

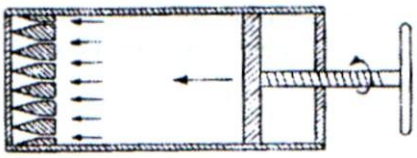


Figura 5.15. Presă pentru prepararea supozitoarelor
(după Ionescu Stoian, 1974)

În funcţie de matriţa utilizată se pot obţine supozitoare pentru copii sau pentru adulţi. Matriţa este de formă cilindrică şi se fixează la partea opusă mânerului care acţionează pistonul. După introducerea masei de supozitoare în presă se acţionează pistonul având degetul fixat pe matriţă cu scopul de a elimina aerul din corpul presei pentru supozitoare, obţinându-se în felul acesta un magdaleon omogen lipsit de asperităţi.

În industrie se utilizează prese la care sunt adaptate matriţe multiple (12-50 matriţe) asigurându-se astfel o productivitate ridicată.

Supozitoarele obţinute prin presare au aspect omogen şi distribuirea substanţei active în masa excipientului este mai uniformă decât la supozitoarele obţinute prin turnare unde există riscul sedimentării acestora în vârful supozitorului.

C_3. *Prepararea supozitoarelor prin turnare*

Metoda constă în topirea excipientului şi încorporarea substanţei active sub formă de soluţie, emulsie sau suspensie în acesta, urmată de turnarea amestecului în forma metalică.

Formele metalice sunt confecţionate din oţel inoxidabil sau alt material cu proprietăţi similare şi sunt formate din două sau mai multe părţi care se suprapun perfect matriţele având forme diferite: cilindrică, cilindro-conică sau de torpilă.

În farmacii se utilizează forme de capacitate mai mică, în industrie utilizându-se forme în care sunt turnate un mare număr de supozitoare.

O astfel de formă este prezentată în figura 5.16.:

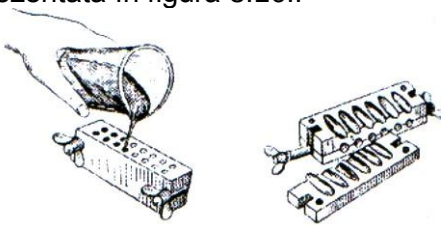


Figura 5.16. Formă pentru prepararea supozitoarelor prin topire şi turnare
(după Ionescu Stoian, *Tehnologie* farmaceutică, 1974)

Înainte de turnarea în formă a masei de supozitoare topite este necesară gresarea formelor. Gresarea se realizează în mod diferit în funcţie de natura excipientului şi anume:

- cu alcool concentrat când excipienţii utilizaţi la prepararea supozitoarelor sunt lipofili.
- ulei de parafină când excipienţii utilizaţi sunt hidrofili.

Pentru a obţine supozitoare omogene este important ca temperatura amestecului topit să fie doar cu câteva grade mai mare decât punctul de solidificare iar în timpul turnării amestecul topit se va agita continuu.

Pentru obţinerea supozitoarelor prin turnare este necesar calculul cantităţii de excipient necesare şi aceasta se va realiza luând în considerare factorii de dislocuire a substanţelor active utilizate.

Pentru a calcula cantitatea de excipient se utilizează următoarea formulă:

$$T_m = m - S \cdot f$$

în care:

T_m – cantitatea totală de excipient necesar;
m – capacitatea totală a formelor goale în grame de excipient;
S – cantitatea substanţă activă;
f – factorul de dislocuire a substanţei active.

Când în formula de supozitoare preparate sunt prescrise mai multe substanţe active, calcularea cantităţii totale de excipient utilizate se va face după următoarea formulă:

$$T_m = m – (S_1 \cdot f_1 + S_2 \cdot f_2 + ... + S_n \cdot f_n)$$

În situaţia când nu se cunoaşte factorul de dislocuire a substanţelor utilizate pentru prepararea supozitoarelor se va proceda în următorul mod: excipientul utilizat se topeşte iar după lubrifierea formei este turnat în formă. După solidificare se cântăreşte supozitorul obţinut notându-se masa acestuia.

În continuare se cântăresc substanţele active în cantitatea necesară pentru un supozitor şi după pulverizare se amestecă cu o cantitatea de excipient, astfel încât să nu depăşească capacitatea matriţei. Pentru umplerea matriţei conţinând acest amestec se utilizează excipient topit. După solidificarea supozitorului se determină masa acestuia iar din diferenţa dintre masele supozitorului care conţine substanţele active şi a supozitorului care conţine doar excipientul se poate afla cantitatea de excipient necesară pentru prepararea unui supozitor, cantitate care se înmulţeşte cu numărul de supozitoare preparate obţinându-se astfel cantitatea totală de excipient utilizat pentru prescripţia respectivă.

D. Caractere şi control. Conservare

D_1. Metode de control oficinale în F.R. X:

a) Aspectul

Supozitoarele trebuie să aibă aspect omogen şi să-şi păstreze forma şi consistenţa la temperatura camerei. În secţiune longitudinală, prin examinare cu lupa de 4,5x supozitoarele nu trebuie să prezinte aglomerări de particule, cristale sau bule de aer.

b) Comportamentul la topire sau dizolvare

Acest parametru se verifică prin introducerea unui supozitor într-un flacon conic de aproximativ 100 ml care conţine 50 ml apă menţinut la temperatura de 37 ± 2^0C. Flaconul se agită prin rotire uşoară din 5 în 5 minute. Supozitoarele care conţin excipienţi liposolubili trebuie să se topească în cel mult 30 de minute iar cele care conţin excipienţi hidrosolubili trebuie să se dizolve în apă în cel mult 1 oră. După expirarea timpului de determinare în lichidul din flacon pot rămâne particule de substanţe active sau auxiliare nedizolvate.

c) Uniformitatea masei

Acest parametru se verifică prin determinarea masei a 20 de supozitoare după care se calculează greutatea medie. Aceleaşi supozitoare se cântăresc şi individual. Faţă de masa medie calculată masa individuală a supozitoarelor pot să prezinte abaterile procentuale prevăzute în următorul tabel:

Tabel 5.7.

Masa medie a supozitorului	Abatere admisă
Până la 2 g	±10%
De la 2 g până la 5 g	± 7,5%
5 g şi mai mult de 5 g	± 5%

d) Dozarea

Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conţinutul în substanţă activă pe supozitor poate să prezinte faţă de valoarea declarată abaterile procentuale prevăzute în următorul tabel dacă monografia nu prevede altfel:

Tabel 5.8.

Conţinutul declarat în substanţă activă pe supozitor	Abatere admisă
Până la 10 mg	±10%
10 mg până la 100 mg	± 7,5%
100 mg şi mai mult de 100 mg	± 5%

e) Identificarea
Se efectuează conform monografiei respective.

D_2. Alte metode de control al calităţii supozitoarelor
În practică se utilizează şi alte metode pentru controlul supozitoarelor şi anume:
- controlul reologic (determinarea rezistenţei mecanice la presiune şi rupere, controlul vâscozităţii etc.);
- controlul disponibilităţii farmaceutice (cedarea substanţelor active din formă);
- controlul biodisponibilităţii (cedarea substanţei active in vivo);
- controlul microbiologic (determinarea conţinutului de germeni pe supozitor).

D_3. Conservarea supozitoarelor
Supozitoarele se conservă în recipiente bine închise la temperaturi de cel mult 25^0C.

5.6.3. Supozitoare vaginale. Ovule vaginale

Supozitoarele vaginale au formă sferică sau ovoidală cu masa cuprinsă între 2-4 g când pentru preparare se utilizează ca excipient untul de cacao sau alte baze grase şi între 5-12 g când pentru obţinerea ovulelor se utilizează ca excipient masa gelatinoasă.

Ovulele vaginale sunt administrate mai ales pentru o acţiune locală în această cavitate. Prin mucoasa vaginală absorbţia substanţei medicamentoase este lentă şi nesemnificativă. Prin mucoasa inflamată substanţele medicamentoase pot penetra mai uşor obţinându-se uneori chiar o acţiune sistemică. Din acest motiv dozele maxime utilizate pentru prepararea ovulelor vaginale sunt aceleaşi ca şi la medicamentele utilizate peroral. Excipienţii utilizaţi şi metodele de preparare a ovulelor vaginale sunt aceleaşi ca şi la supozitoarele rectale diferenţa constând în forma şi greutatea acestui tip de supozitoare.

Controlul şi conservarea supozitoarelor vaginale se realizează în acelaşi mod ca şi la supozitoarele rectale iar prepararea lor are loc la nevoie.

5.6.4. Supozitoarele uretrale (Bujiuri)

Supozitoarele uretrale au formă de cilindrii ascuţiţi la un capăt cu lungimea de 5-10 cm, diametru 0,2-0,7 cm şi masa 2-3 g. Prin administrarea bujiilor se urmăreşte un efect topic în această cavitate iar substanţele utilizate sunt în general: antimicrobiene, astringente, anestezice locale etc.

Prepararea bujiurilor are loc în acelaşi mod ca şi la supozitoarele rectale utilizându-se aceiaşi excipienţi.

Greutatea aproximativă a bujiilor se poate determina folosind următoarea formulă:

$$G = 3{,}14\frac{D^2}{4}\cdot l\cdot d$$

în care:
G = masa unui supozitor în grame;
D – diametrul supozitorului în cm;
l – lungimea în cm;
d – densitatea bazei utilizate.

Controlul şi conservarea supozitoarelor uretrale se realizează în acelaşi mod ca şi la supozitoarele rectale iar prepararea lor are loc la nevoie.

5.6.5. Supozitoare oficinale în F-R. X

1. Suppositoria Glyceroli
Supozitoare de glicerol

Preparare

Glycerolum	gta.88,00
Natrii carbonas anhydricus (R)	gta 2,00
Stearinum	gta 10,00

Carbonatul de sodiu anhidru se dizolvă în glicerol, prin încălzire pe sită, într-o capsulă de porţelan. Se adaugă stearină, în mici porţiuni, şi se continuă încălzirea agitând uşor capsula, până nu se mai degajează dioxid de carbon şi se clarifică amestecul. Amestecul se prelucrează prin turnare.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: laxativ.

2. Suppositoria Metronidazoli
Supozitoare cu metronidazol

Supozitoarele cu metronidazol conţin 500 mg sau 1g metronidazol pe supozitor. Metronidazolul este dispersat într-o bază potrivită de supozitor.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiparazitar, antimicrobian.

5.6.6. Supozitoare neoficinale

1. Suppositoria Paracetamoli 0,125 g

Preparare

Paracetamolum	gmma 0,125
Cacao oleum q.s.	
Misce fiat supositoria	
Dentur tales doses No. X	
Dentur signetur extern	

Paracetamolul se amestecă cu butirul răzuit până la omogenizare după care se introduce în presa de supozitoare obţinându-se magdaleonul care se divizează în 10 doze individuale. După divizare şi modelare supozitoarele se ambalează, se etichetează şi conservă în condiţii corespunzătoare. Supozitoarele de paracetamol pot fi obţinute şi prin turnare.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antipiretic, analgezic.

2. Suppositoria Paracetamoli 0,250 g

Preparare

Paracetamolum	gmma 0,250
Cacao oleum q.s.	
Misce fiat supositoria	
Dentur tales doses No. X	
Dentur signetur extern	

Paracetamolul se amestecă cu butirul răzuit până la omogenizare după care se introduce în presa de supozitoare obţinându-se magdaleonul care se divizează în 10 doze individuale. După divizare şi modelare supozitoarele se ambalează, se etichetează şi conservă în condiţii corespunzătoare. Supozitoarele de paracetamol pot fi obţinute şi prin turnare.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antipiretic, analgezic.

3. Suppositoria Indometacini 0,05 g

Preparare
Indometacinum gmma 0,05
Cacao oleum q.s.
Misce fiat supositoria
Dentur tales doses No. X
Dentur signetur extern

Indometacinul se amestecă cu butirul răzuit până la omogenizare după care se introduce în presa de supozitoare obţinându-se magdaleonul care se divizează în 10 doze individuale. După divizare şi modelare supozitoarele se ambalează, se etichetează şi conservă în condiţii corespunzătoare. Supozitoarele de indometacin pot fi obţinute şi prin turnare.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiinflamator.

4. Suppositoria Phenylbutazoni

Preparare
Phenylbutazonum gmma 0,250
Cacao oleum q.s.
Misce fiat supositoria
Dentur tales doses No. X
Dentur signetur extern

Fenilbutazona se amestecă cu butirul răzuit până la omogenizare după care se introduce în presa de supozitoare obţinându-se magdaleonul care se divizează în 10 doze individuale. După divizare şi modelare supozitoarele se ambalează, se etichetează şi conservă în condiţii corespunzătoare. Supozitoarele de fenilbutazonă pot fi obţinute şi prin turnare.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiinflamator.

5.6.7. Exemple de prescripţii cu ovule vaginale neoficinale

1. Ovule vaginale cu nistatin

Preparare
Nistatinum gmma 0,15
Cacao oleum q.s.
Misce fiat suppositoria
Dentur tales doses No. X
Dentur signetur extern

Nistatinul se amestecă cu butirul răzuit până la omogenizare după care se introduce în presa de supozitoare obţinându-se magdaleonul care se divizează în 10 doze individuale. După divizare şi modelare supozitoarele se ambalează, se etichetează şi conservă în condiţii corespunzătoare. Ovulele de Nistatin se pot prepara şi prin turnare.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antimicotic.

2. Ovule vaginale cu borax

Preparare
Natrii tetraboras gmma 0,10
Cacao oleum q.s.
Misce fiat suppositoria
Dentur tales doses No. X
Dentur signetur extern

Boraxul se pulverizează foarte fin după care se amestecă cu butirul răzuit până la omogenizare după care se introduce în presa de supozitoare obţinându-se magdaleonul care se divizează în 10 doze individuale. După divizare şi modelare supozitoarele se ambalează, se etichetează şi conservă în condiţii corespunzătoare. Ovulele de Borax se pot prepara şi prin turnare.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic

CAPITOLUL 6
FORME FARMACEUTICE SOLIDE

6.1. PULBERI. PULVERES (F.R. X)

6.1.1. Generalităţi

A: Definiţie

Pulberile sunt preparate farmaceutice solide alcătuite din particule uniforme a uneia sau mai multor substanţe active, asociate sau nu cu substanţe auxiliare, utilizate ca atare sau divizate în doze unitare (F.R. X). Pulberile au fost o formă farmaceutică foarte utilizată în trecut. În prezent utilizarea pulberilor ca atare este tot mai limitată datorită fabricării unor forme farmaceutice solide, moderne cum sunt: capsule, comprimate, drajeuri etc.

Totuşi şi astăzi pulberile au importanţă deoarece sunt utilizate ca forme farmaceutice intermediare pentru fabricarea altor forme: comprimate, capsule, drajeuri, injectabile-suspensii, ceea ce impune anumite condiţii de calitate pentru aceste forme. Din punct de vedere fizic pulberile sunt sisteme disperse eterogene de solid în gaz.

B. Avantaje:

- pulberile sunt o formă cu o biodisponibilitate bună comparativ cu drajeurile, comprimatele şi capsulele;
- sub formă de pulberi se pot obţine amestecuri omogene de substanţe;
- comoditate la administrare mai ales în medicaţia infantilă;
- pulberile se dizolvă mai rapid decât alte forme solide (comprimate, drajeuri etc.);
- uşor de preparat.

C. Dezavantaje

- conservare dificilă datorită suprafeţei mari de contact cu agenţii atmosferici;
- sub formă de pulberi sunt greu de prelucrat substanţe care absorb sau elimină apa (higroscopice, delicvescente, şi elfuorescente).

D. Clasificare

Pulberile se pot clasifica după mai multe criterii şi anume:

D_1. După compoziţie;
- pulberi simple (o singură substanţă activă);
- pulberi compuse (mai multe substanţe active);

D_2. După modul de întrebuinţare:
- pulberi uz intern;
- pulberi uz extern;
- pulberi uz parenteral.

D_3. După originea substanţelor din compoziţie:
- pulberi minerale;
- pulberi vegetale;
- pulberi animale;
- pulberi obţinute din substanţe de sinteză.

D_4. După gradul de dispersie:
- pulberi groscioare (sita IV);
- pulberi mijlocii (sita V)
- pulberi semifine (sita (VI);
- pulberi fine (sita VII);
- pulberi foarte fine (sita VIII);
- pulberi extrafine (sita IX).

D_5. După modul de formulare:
- pulberi magistrale;
- pulberi oficinale;
- pulberi industriale.

D_6. După modul de prelucrare şi condiţionare:
- pulberi divizate;
- pulberi nedivizate.

6.1.2. Formularea pulberilor

La formularea pulberilor trebuie ţinut cont de proprietăţile substanţelor active (chimice, fizice) şi de alte aspecte, care pot influenţa calitatea pulberilor obţinute.

În pulberi, pe lângă particulele individuale se pot găsi aglomerate şi agregate de particule.

Aglomeratele sunt formate din mai multe particule legate prin forţe fizice de adeziune mai slabe.

Agregatele se obţin printr-un proces de sinterizare astfel încât particulele sunt legate mai puternic.

A. Proprietăţile fizice ale pulberilor

Pulberile sunt un sistem dispers macroeterogen în care diametrul particulelor este cuprins între 0,5- 1000μm.

Pentru formulare sunt importante, pe lângă alte aspecte de ordin chimic sau fizico-chimic şi aspecte de ordin fizic şi anume:

A_1. *Mărimea particulelor*. Dimensiunea particulelor poate fi determinată microscopic prin suspendarea particulelor într-un lichid adecvat. Particulele nu au toate aceeaşi dimensiune, dar printr-o reprezentare grafică se poate stabili proporţia particulelor de diferite dimensiuni.

Mărimea particulelor este un parametru foarte important. Pentru pulberile adsorbante este nevoie de un grad de dispersie foarte avansat (la fel şi pentru pulberi greu solubile), însă pulberile uşor solubile pot fi cu grad de dispersie mai mic (groscioare, semifine).

A_2. *Forma particulelor*. Majoritatea pulberilor au forme neregulate (poliedrice). Mai rar sunt întâlnite pulberi care au forme regulate (cub, sferă). Forma particulelor este importantă mai ales când pulberea este prelucrată în comprimate (forma cubică este comparabilă direct).

A_3. *Structura particulelor* depinde de originea pulberilor (animală, vegetală, minerală sau, substanţe organice).

Din punct de vedere a structurii pot fi:

- amorfe – substanţe cu structură neregulată (eterogene);
- cristaline ca o reţea spaţială regulată.

Structura determină proprietăţi importante din punct de vedere tehnologic.

A_4. *Comprimabilitatea*. Este influenţată de structura cristalelor, de exemplu, substanţele cristalizate în sistemul cubic sunt comprimabile direct, în schimb substanţele care cristalizează în alte sisteme cristaline sau substanţele amorfe nu se pretează comprimării directe.

A_5. *Solubilitate*. În general solubilitatea substanţei creşte odată cu creşterea gradului de dispersie.

În general, forma amorfă a aceleiaşi substanţe este mai solubilă decât forma cristalină

A. *Determinarea volumului specific*. Se va face prin citirea volumului ocupat de 1 g substanţă după trecerea prin sită într-un cilindru.

A_7. Proprietăţile reologice ale pulberilor

a) Fluiditatea – este proprietatea pulberilor de a curge şi se determină prin cântărirea cantităţii de pulbere care curge printr-un orificiu calibrat în unitatea de timp.

Fluiditatea pulberilor depinde de mai mulţi factori: forma şi mărimea particulelor, umiditatea, adeziunea de pereţii vasului etc.

b) **Adeziunea**. Mărimea forţelor de adeziune se exprimă prin unghiul de înclinare care se determină prin trecerea pulberii printr-o pâlnie de unde este lăsată să cadă pe o suprafaţă plană. Unghiul de înclinare este format de paralela care trece prin vârful conului şi planul înclinat al laturii, unghi notat cu α (vezi Figura 6.1.):

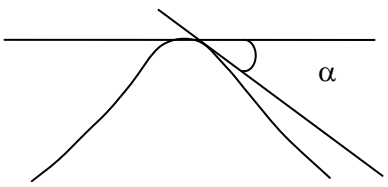


Figura 6.1.

Adeziunea depinde şi de gradul de umiditate. Cu cât unghiul α este mai mare cu atât pulberile sunt mai adezive, de exemplu: bicarbonatul de sodiu, amidonul sunt adezive iar boraxul are adezivitate mai mică.

B. Proprietăţile chimice sau fizico-chimice a pulberilor

La formularea pulberilor trebuie ţinut cont şi de proprietăţile fizico-chimice şi chimice. În pulberi pot avea loc reacţii chimice, dar care în condiţii de conservabilitate bună au viteză redusă. Factorii externi ca: aerul (oxigenul, apa, diferite gaze) şi lumina pot mări mult viteza de reacţie şi anume:

- lumina poate da reacţii fotochimice;
- oxigenul sub influenţa luminii şi căldurii poate da reacţii chiar spontane;
- odată cu creşterea gradului de dispersie a pulberilor creşte adsorbţia care este de două feluri:
  - adsorbţie fizică;
  - adsorbţie chimică (când au loc reacţii chimice putând cauza alterarea substanţelor respective)
- adsorbţia apei depinde de umiditatea relativă din atmosferă astfel: când tensiunea de vapori din atmosferă este mai mare decât tensiunea de vapori a substanţei, acesta va fixa umiditatea (substanţe higroscopice şi delicvescente). Când tensiunea de vapori din atmosferă este mai mică decât cea de la suprafaţa cristalelor substanţa poate pierde total sau parţial apa de cristalizare (efluorescenţă) ca de exemplu:
  - $MgSO_4 \cdot 7H_2O$;
  - $Na_2CO_3 \cdot 10H_2O$;
  - sulfatul de atropină cu 2,59% apă de cristalizare (toxic);
  - unele substanţe se pot transforma chimic în alte substanţe, ca de exemplu: acidul acetilsalicilic în acid salicilic şi acid acetic;
  - oxidul de magneziu în hidroxid de magneziu.
- poliformismul influenţează stabilitatea chimică şi activitatea farmacodinamică a pulberilor, de exemplu: penicilina G sodică sau potasică amorfă are stabilitate chimică mai mică decât forma cristalină. Toate aceste aspecte trebuiesc luate în calcul la formularea pulberilor.

6.1.3. Prepararea pulberilor

Prepararea pulberilor presupune următoarele operaţii:

- uscarea materialului de pulverizat;
- pulverizarea;
- cernerea;
- amestecarea şi divizarea.

A. Uscarea materialului de pulverizat

Prin uscare se înţelege eliminarea parţială sau totală a umidităţii din substanţe (lichide, solide, gazoase).

A_1. Obiectivele uscării. Uscarea este necesară din următoarele motive:

- pentru a asigura o formulare corespunzătoare;
- pentru a prepara produse corespunzătoare calitativ;
- pentru o conservare bună;
- pentru a uşura procesele tehnologice în care sunt utilizate pulberi ca formă în sine sau ca formă intermediară.

A_2. Modalităţi de legare a apei în substanţe solide. Metoda de uscare aleasă depinde de modul de legare a apei. Apa este legată în substanţele solide în diferite moduri:

a*) apa absorbită la suprafaţa substanţelor* prin forţa de adeziune (legături de hidrogen, legături dipol);

b) *apa de îmbibare* este apa fixată între lanţurile macromoleculelor hidrofile;

c) *apa legată prin forţe capilare* în cazul pulberilor foarte fine;

d) *apa de hid*ratare, în cazul substanţelor cu apa de cristalizare când apa este legată mai puternic. Îndepărtarea apei de cristalizare presupune încălzirea la temperaturi mari şi presupune distrugerea reţelei cristaline.

A_3. Factori care influenţează uscarea

Viteza de uscare este dependentă de mai mulţi factori. Dependenţa vitezei de vaporizare de diferiţi factori este dată de relaţia lui John Dalton (1766-1844):

$$V = K \cdot S \cdot (F - f) \cdot \frac{760}{P}$$

V = viteza de vaporizare (kg/h);
S = suprafaţa de vaporizare (m^2);
F = tensiunea vaporilor saturaţi de la suprafaţa substanţei supusă uscării;
f = tensiunea de vapori din încăperi (deasupra substanţei supuse uscării);
P = presiunea atmosferică din încăpere (în mmHg);
K = o constantă care depinde de natura substanţei şi de condiţiile de lucru şi anume la 20^0C în o atmosferă blândă K = 0,36 (pentru apă) iar la vând moderat K= 0,70 (pentru apă).

Din relaţie reiese că viteza de uscare poate fi mărită:
- prin încălzire (ceea ce determină creşterea valorii F);
- prin realizarea unui vid ceea ce măreşte diferenţa (F-f);
- printr-un curent de aer care îndepărtează vaporii formaţi în mod continuu.

Desigur un rol important îl are şi grosimea stratului de material. Alegerea modalităţii de uscare este dependentă de natura materialului supus uscării.

A_4. Modalităţi de uscare

Uscarea poate fi realizată în următoarele modalităţi:

a) *uscarea în condiţii const*ante (aceeaşi temperatură, presiune şi umiditate atmosferică);

b) *uscarea în condiţii variabile* (când unul sau chiar toţi parametrii menţionaţi anterior sunt variabili). Din acest punct de vedere putem avea următoarele posibilităţi:
- uscarea în condiţii când materialul circulă în aceeaşi direcţie cu aerului;
- uscarea în condiţii în care materialul circulă în sens opus aerului;
- uscarea în curent încrucişat când aerul este adus perpendicular pe materialul supus uscării;

A_5. Metode de uscare

a*) uscarea la aer cald* (condiţii normale 20^0C până la 30^0C) - poate avea loc chiar în condiţii naturale temperatura de 20^0C până la 30^0C) pentru substanţele care pierd umiditatea la aceste temperaturi şi nu sunt influenţate de agenţii atmosferici. Materialul supus uscării este expus în straturi subţiri pe coli de hârtie, pe plăci de sticlă, faianţă etc.

b) *uscarea la cald* este aplicabilă la substanţele termostabile. Pot fi mai multe modalităţi de uscare la cald:

b_1) **prin convecţie** – când aerul cald, apa încălzită sau vaporii încălziţi vin în contact cu vasul în care este expus materialul supus uscării;

b_2) **prin conducţie** – când vasul este în contact cu sursa de căldură;

b_3) **prin radiaţie termică** (infraroşu) – uscarea este produsă de radiaţii IR la temperaturi cuprinse între 40^0C-110^0C, temperatura alegându-se în funcţie de stabilitatea substanţei.

c) *uscarea în vid* – pentru substanţele termolabile care cedează greu umiditatea (extracte, lecitină etc.);

d*) uscare cu ajutorul substanţelor deshidratante*, se aplică în cazul substanţelor higroscopice (extracte uscate etc.). Ca substanţe deshidratante se pot utiliza: oxid de calciu, acid sulfuric concentrat etc. Operaţia se efectuează în exicatoare (vezi Capitolul II, Subcapitoul Uscarea);

e) *uscarea sărurilor prin distilare azeotropă*. Metoda se utilizează pentru îndepărtarea apei de cristalizare de la unele substanţe (sulfat de magneziu etc.) prin amestecarea acestora cu o substanţă organică (benzen, toluen) urmată de distilare. În procesul distilării aceste substanţe organice antrenează şi vaporii de apă rezultând amestecuri azeotrope.

A_6. Aparatura de uscare. Pentru uscare se utilizează în funcţie de substanţe sau materialul supus uscării diferite aparate şi anume: etuve, etuva cu vid, dulapuri de uscare, tunele de uscare, turnuri de uscare, uscătoare cu talere, uscătoare cu bandă, uscătoare prin fluidizare. Prezentarea acestor aparate şi a modului de funcţionare a fost făcută în Capitolul II, Sucapitolul „Uscarea”.

B. Mărunţirea şi pulverizarea

Sunt operaţiile prin care se creşte gradul de dispersie a substanţelor sau materialelor solide supuse acestor operaţii.

B_1. Mărunţirea – este operaţia prin care se realizează divizarea substanţelor solide până la un anumit grad de dispersie (dispersare grosieră). Această operaţie presupune un cost energetic care este strâns legat de rezistenţa materialului. Mărunţirea este necesară din următoarele motive:

- pentru ca pulberea să fie adusă la un grad care să uşureze pulverizarea la un grad avansat;
- pentru a uşura manipularea diferitelor substanţe solide;
- pentru a accelera operaţiile fizice ca: dizolvarea, uscarea etc.;
- pentru o mai bună resorbţie în organism;
- pentru mărirea vitezei de reacţie.

Mărunţirea este influenţată de diferiţi factori ca:

- umiditatea materialului;
- duritatea;
- scopul urmărit etc.

B_2. Pulverizarea – este operaţia prin care se obţine un grad de dispersie foarte avansat atingând dimensiuni coloidale (10^{-7} – 10^{-9}m).

Dimensiunile până la care este necesar să fie dispersată o pulbere este indicat la unele substanţe sau preparate prin sita necesară pentru cernerea materialului.

Pulverizarea se poate realiza prin:

- lovirea materialului (lovire perpendiculară pe suprafaţa acestuia);
- triturarea – este operaţia prin care materialul este în acelaşi timp apăsat dar şi mişcat circular în sens invers acelor de ceasornic.

În continuare se va prezenta modul concret de realizare a pulverizării în farmacie şi în industrie.

a) *Pulverizarea în farmacie* – se realizează în mojare din porţelan sau sticlă cu ajutorul pistilului. Pistilul se mişcă circular pe suprafaţa mojarului triturând astfel amestecul solid respectiv. Mojarul utilizat pentru pulverizare este indicat să aibă pereţii cu porozitate.

b) *Pulverizarea în industrie* – se realizează cu diferite tipuri de mori. În continuare vor fi nominalizate aceste tipuri de mori şi se vor prezenta câteva aspecte legate de funcţionarea lor. Prezentarea cu detalii a avut loc în Capitolul II în subcapitolul *Pulverizarea*.

b_1) Mori centrifugale cu discuri. Aceste mori acţionează asupra materialului solid cu ajutorul unor cuţite sau discuri care se rotesc cu viteze foarte mari într-o cameră de pulverizare. Dintre morile centrifugale cu discuri amintim:

- Dezintegratorul;
- Dismembratorul;
- Moara perplex

b_2) Moara cu pietre orizontale – această moară este cunoscută din antichitate şi a fost utilizată pentru măcinarea cerealelor. Moara este compusă din două pietre cilindrice cu axul vertical, suprapuse orizontal, de obicei piatra inferioară fiind mobilă şi cea din partea superioară fixă.

b_3) Mori cu bile – sunt compuse dintr-un cilindru în care sunt introduse bile de porţelan, fier, gresie. Pulverizarea se realizează prin frecarea materialului de bile şi respectiv prin cădere.

b_4) Mori vibratoare – sunt mori cu bile de la care energia necesară dispersării materialului este transmis prin vibraţii de o anumită frecvenţă şi amplitudine.

b_5) Mori cu jet – mori la care pulverizarea este realizată de efectul turbulenţei produs de jeturi de fluid – aer sau vapori de apă – a căror energie trece prin destindere de la câteva zeci de atmosfere la presiunea atmosferică acţionând astfel asupra materialului.

b_6) Mori coloidale - sunt utilizate pentru o măcinare foarte fină obţinându-se particule de dimensiuni coloidale.

C. Cernerea

Cernerea este operaţia de separare cu ajutorul sitelor a particulelor de substanţă solidă în funcţie de gradul de dispersie. Pentru această operaţie se utilizează site. F.R. X are 9 site standardizate care sunt prezentate în tabelul 6.1.:

Tabel 6.1.

Nr. sitei	Grad de fineţe	Latura interioară a ochiului (în mm)	Nr. de ochiuri pe cm^2	Diametrul sârmei (în mm)
I	Fragmente mari	6,3	1,292	2,50
II	Fragmente mijlocii	4,0	3,180	1,60
III	Fragmente mici	2,0	11,100	1,00
IV	Pulbere groscioară	0,8	59,100	0,50
V	Pulbere mijlocie	0,315	362,000	0,20
VI	Pulbere semifină	0,25	595,000	0,16
VII	Pulbere fină	0,16	1.478,000	0,10
VIII	Pulbere foarte fină	0,12	2.500,000	0,08
IX	Pulbere extrafină	0,08	5.910,000	0,05

Cu aceste site se separă particulele care trec prin ochiul sitei de particulele de dimensiuni superioare ochiului sitei. Dacă în urma acestei operaţii se obţin mai multe categorii de pulberi cu grade diferite de dispersie operaţia se numeşte **sortare**.

Conform F.R. X gradul de fineţe a pulberilor se notează cu cifre romane scrise în paranteze rotunde alături de numele substanţei respective. Reziduul la cernere nu trebuie să fie mai mare decât 5% şi se prevede să nu fie mai mic de 60% cu sita imediat superioară.

Reziduul se numeşte **refuz**, iar substanţa care trece prin sită se numeşte **cernut**. Aceste site au fost prezentate în Capitolul II, Subcapitolul „Cernerea". Alături de sitele studiate au fost prezentate şi site utilizate în industria farmaceutică pentru cernerea pulberilor.

D. Amestecarea şi divizarea pulberilor

D_1. **Amestecarea**

Amestecarea este operaţia de pătrundere a unei substanţe între particulele altei substanţe sau mai multor substanţe încât să rezulte o pulbere cât mai uniformă. Realizarea acestui deziderat depinde de câţiva factori:

- proprietăţile fizice ale substanţei solide;
- metoda de amestecare;
- aparatura utilizată pentru amestecare.

a) Amestecarea în farmacie – se realizează utilizând mojarul şi pistilul. Pentru amestecare este indicat să se folosească mojarul cu pereţi netezi. Pentru amestecare se mai pot utiliza şi cutii omogenizatoare.

b) Amestecarea în industrie. În industrie se utilizează maşini de amestecat adaptate la amestecarea unor cantităţi mari de material cu diferite principii de funcţionare.

După principiul de funcţionare avem următoarele tipuri de maşini:

- maşini la care amestecarea se face prin curenţi (materialul este transportat dintr-un loc în altul);
- maşini la care amestecarea se face prin difuzie (la care se mişcă dispozitivul);
- maşini la care amestecarea se realizează prin triturare;
- maşini la care amestecarea se realizează prin scuturare.

În industrie se utilizează maşini mari de amestecare cilindrice, conice, hexagonale, fixate în poziţie oblică la care amestecarea se realizează cu palete.

D_2. **Divizarea pulberilor**

Divizarea se poate face în mai multe moduri:

a) *Divizarea prin apreciere vizuală*

Această operaţie se realizează pe cartele de celuloid care trebuie să aibă o flexibilitate corespunzătoare. Pentru a micşora gradul de eroare divizarea, prin apreciere vizuală se face în maxim zece părţi. Cartelele pe care are loc divizarea se aşează pe două rânduri, a 5 cartele, fiecare cartelă având acoperit 2/3 din suprafaţă de cartela următoare iar pe spaţiul rămas liber se divizează substanţa. Pentru divizare în afară de cartelele obişnuite se pot utiliza şi cartele speciale şi anume:

- cartele cu cioc, construite astfel pentru a uşura deschiderea pungilor, cartele având următoarea formă (vezi Figura 6.2.):

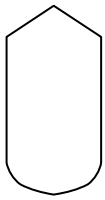


Figura 6.2.

- cartele cu cercuri concentrice, având forma următoare (vezi Figura 6.3.):

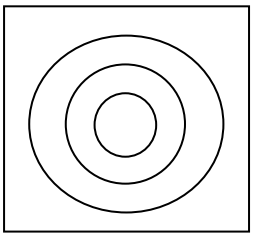


Figura 6.3.

care permit o mai bună apreciere vizuală a volumului pulberii. Când medicul prescrie 20 prafuri, cantitatea totală se împarte la doi, fiecare din cele două cantităţi divizându-se apoi în 10 doze. Când divizarea se face în 5 doze exactitatea poate creşte cu cel puţin 15%.

b) Divizarea după volum. Divizarea după volum se poate realiza în următoarele moduri:

b_1) prin împărţirea volumului în părţi egale. Operaţia se realizează în dispozitive formate dintr-un cilindru în care se introduce pulberea în strat uniform. Împărţirea în doze se realizează prin introducerea unor lamele despărţitoare aflate la distanţe egale între ele;

b_2) scoaterea unor volume egale de pulbere. Operaţia se realizează cu linguriţa de dozat pulberi (vezi Figura 6.4.)

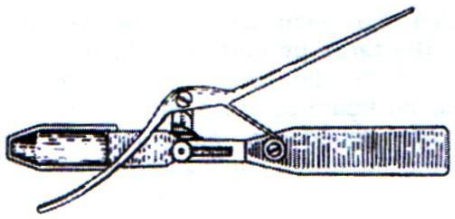


Figura 6.4. Linguriţa pentru divizarea pulberilor
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

b_3) un alt dispozitiv pentru dozarea pulberilor este cel prezentat în figura 6.5.:

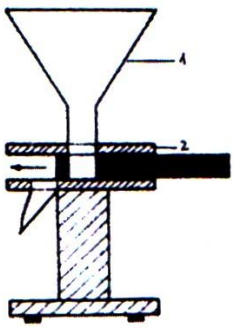


Figura 6.5. Dispozitiv de divizare a pulberilor după volum
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

c) Divizarea pulberilor prin cântărire. Acest mod de divizare dă cele mai exacte rezultate şi constă în cântărirea fiecărei doze individuale.

6.1.4. Reguli practice pentru prepararea pulberilor

A. Pulberi nedivizate

A_1. *Pulberi simple şi compuse nedivizate*

Pulberile simple conţin o singură substanţă activă care se pulverizează corespunzător şi se ambalează într-o pungă sau cutie potrivită, se etichetează şi se eliberează în acest mod.

Pe etichetă trebuie să fie indicat modul de administrare, preparatorul, data preparării etc.

Pulberile compuse, nedivizate se prepară în felul următor: substanţele din prescripţie se cântăresc în ordinea crescândă a cantităţii şi descrescândă a densităţii. Fiecare substanţă cântărită se pulverizează într-un mojar de pulverizare, apoi se trece prin sită în mojarul de amestecare, în care se amestecă treptat în ordinea luării în lucru. În afară de substanţele active în prescripţie pot fi şi excipienţi care se adaugă în aceeaşi ordine. Pentru substanţele higroscopice sau substanţele lichide (extracte, tincturi) se adaugă adsorbanţi sau alţi auxiliari necesari).

A_2. *Pulberi cu substanţe foarte active şi toxice*

Deoarece sensibilitatea balanţelor uzuale este mică pentru prepararea reţetelor care conţin astfel de substanţe se utilizează pulberile titrate 1/10 sau 1/100. O pulbere titrată se obţine din substanţa activă care este diluată cu un excipient inert (lactoză etc.). Aceste pulberi se prepară în cantităţi mici corespunzătoare necesarului unităţii. Pulberile titrate se depozitează la Venena. Umiditatea pulberilor nu trebuie să depăşească 1%.

Administrarea pulberilor nedivizate se face empiric cu vârful de cuţit sau linguriţa, excepţie făcând pulberile care au în compoziţie substanţe toxice sau puternic active.

B. Pulberi divizate

Sub aceste forme se prelucrează în general pulberi care conţin substanţe puternic active sau toxice. Regulile de preparare sunt aceleaşi ca şi la pulberile nedivizate, diferenţa fiind că, la etapele existente la categoria anterioară, în cazul pulberilor divizate se adaugă divizarea şi împachetarea dozelor individuale care apoi sunt ambalate în pungi de hârtie şi eliberate conform indicaţiilor din prescripţie. La pulberile care conţin substanţe efervescente se admite o umiditate maximă de 1%. Pulberile se păstrează în vase închise, ferite de lumină şi de acţiunea agenţilor atmosferici (oxigen, aer, umiditate).

6.1.5. Caractere şi control. Conservare

F.R. X prevede controlul următorilor parametrii:

a) **Omogenitatea**. Pulberile trebuie să prezinte un aspect uniform: întinse în strat subţire pe o lamelă de sticlă şi examinate cu lupa (4,5x) nu trebuie să prezinte aglomerări de particule;

b) **Gradul de fineţe**. La pulberi, la care masa depăşeşte 20 g cernerea finală este obligatorie. Gradul de fineţe a pulberilor se determină cu sitele standardizate oficinale în F.R. X. Uniformitatea fineţii pulberii se determină astfel: 20 g pulberi se introduc în sita prevăzută cu capac şi utilizând un recipient specificat în monografia respectivă după care se agită, dacă nu se prevede altfel, timp de 20 minute. Reziduul de la cernere obţinut cu sita specificată nu trebuie să fie mai mare de 5% şi nu trebuie să fie mai mic de 60% cu sita imediat superioară dacă monografia nu prevede altfel.

Observaţie. La sitele cu o dimensiune a particulelor mai mică decât dimensiunea sitei IX sau pentru cele la care se prevede o anumită formă cristalină se pot folosi şi alte metode de control prevăzute în monografia respectivă;

c) **Masa totală pe recipient**. Se efectuează la pulberile nedivizate şi se procedează în felul următor: se cântăresc individual 10 recipiente. Faţă de masa declarată pe recipient se admit abaterile prevăzute în urătorul tabel:

Tabel 6.2.

Masa totală pe recipient	Abatere admisă
Până la 10 g	± 5%
De la 10 g până la 50 g	± 3%
50 g şi până 100 g	± 2%
100 g şi mai mult de 100 g	± 1%

d) **Uniformitatea masei**. Acest parametru se determină la pulberile divizate. Se cântăresc 20 pulberi individuale şi se calculează masa medie. Faţă de masa medie se admit abaterile prevăzute în tabelul următor:

Tabel 6.3.

Masa medie	Abateri admise	
	Pentru cel puţin 18 doze	Pentru cel mult 2 doze
Până la 300 mg	± 10%	± 15%
300 mg până la 1g	± 7,5%	± 11,25%
1 g până la 10 g	± 5%	± 7,5%
10 g până la 50 g	± 3%	± 4,5%

e) **Controlul sterilităţii**. Se execută la pulberile care se aplică pe plăgi, arsuri sau pielea sugarilor. Controlul se realizează conform F.R. X şi trebuie să corespundă prevederilor de la monografia „Controlul sterilităţii”.

f) **Dozarea**. Pentru pulberile nedivizate se admit abaterile prevăzute în tabelul 6.4. pentru conţinutul de substanţă activă faţă de valoarea declarată dacă monografia respectivă nu prevede altfel:

Tabel 6.4.

Conţinutul declarat în substanţă activă (%)	Abatere admisă
Până la 0,1%	± 7,5%
De la 0,1% până la 0,5%	± 5%
0,5% şi mai mult de 0,5%	± 3%

Pentru pulberile compuse divizate se admit următoarele abateri procentuale faţă de valoarea declarată dacă monografia nu prevede altfel:

Tabel 6.5.

Conţinutul declarat în substanţă activă	Abatere admisă
Până la 10 mg	± 10%
10 mg până la 100 mg	± 7,5%
100 mg şi mai mult de 100 mg	± 5%

Conservarea

Datorită gradului ridicat de dispersie pulberile sunt mai sensibile la acţiunea factorilor externi (apă, aer, lumină) decât materiile prime din care provin. Modul de acţiune a acestor factori a fost prezentat în subcapitolul „Formularea Pulberilor”. Pentru a preveni modificări nedorite pulberile se condiţionează în cantităţi corespunzătoare în ambalaje închise ermetic în unele cazuri cu materiale adsorbante în interior. F.R. X prevede conservarea în flacoane bine închise, ferite de lumină şi umiditate iar cele efervescente în prezenţa silicagelului.

Pulberile efervescente se păstrează în recipiente închise etanş sau în recipiente bine închise în prezenţa substanţelor deshidratante.

6.1.6. Pulberi oficinale în F.R. X

1. Pulvis Alcalinum
Pulbere alcalină
Sinonim: pulbere alcalină pentru soluţia Bourget

Preparare
Natrii sulfas anhydricus (R) (V) gta 2

Dinatrii hydrogenophosphas ($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$) (V) gta 4
Natrii hydrogenocarbonas (V) gta 6

Substanţele se pulverizează, se amestecă şi se trec prin sita V.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiacid, coleretic şi antiemetic.

2. Pulvis Efervescens Laxans
Pulbere laxativă efervescentă
Sinonime: Pulvis aerophorus laxans
Pulbere laxativă efervescentă

Preparare
I. Natrii sulfas anhydricus (R) (V) gta 2
Natrii hydrogenocarbonas (V) gta 6,5
II. Acidum tartaricum (V) gta 6

Sulfatul de sodiu anhidru şi hidrogenocarbonatul de sodiu se amestecă, se trec prin sita V şi se introduc într-o capsulă de hârtie albastră.
Acidul tartric pulverizat şi trecut prin sita V se introduce într-o capsulă de hârtie albă.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: laxativ

3. Pulvis Opii Et Ipecacuanhae
Pulbere de opiu şi ipeca
Sinonim: pulbere Dover

Preparare
Opium pulveratum (VII) gta 10
Ipecacuanhae radix (VII) gta 10
Sacharum lactis gta 80

Pulberile se amestecă până la omogenizare.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antitusiv, expectorant.

6.1.7. Exemple de Pulberi magistrale

1. Pulbere bronhodilatatoare pentru copii sub un 1 an

Preparare

Clorfeniraminum gmma 0,12
Diazepamum gmma 0,02
Aminophyllinum gta 2,00
Phenobarbitalum gmma 0,50
Saccharum gta 10,00
Misce fiat pulvis
Divides in doses equalis No. C
Dentur signetur intern: După avizul medicului

Substanţele se cântăresc şi se pulverizează în ordinea crescândă a greutăţilor şi descrescândă a densităţilor după care se adaugă comprimatele fin pulverizate şi se omogenizează. Apoi cantitatea de pulbere se împarte în 10 doze egale care la rândul lor sunt divizate în 10 doze individuale care vor fi ambalate în capsule de hârtie, iar capsulele de hârtie într-o pungă de hârtie etichetată intern şi cu indicaţiile corespunzătoare referitor la modul de administrare.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: bronhodilatator, sedativ.

2. Pulbere bronhodilatatoare forte pentru copii 1-3 ani

Preparare
Clorfeniraminum gmma 0,12
Diazepamum gmma 0,04
Aminophyllinum gta 4,00
Phenobarbitalum gta 1,00
Saccharum gta 10,00

Misce fiat pulvis
Divides in doses equalis No. C
Dentur signetur inter: după avizul medicului

Substanţele se cântăresc şi se pulverizează în ordinea crescândă a greutăţilor şi descrescândă a densităţilor după care se adaugă comprimatele fin pulverizate şi se omogenizează. Apoi cantitatea de pulbere se împarte în 10 doze egale care vor fi divizate în 10 doze individuale, care vor fi apoi ambalate în capsule de hârtie, iar capsulele de hârtie se vor ambala într-o pungă de hârtie etichetată intern cu indicaţiile corespunzătoare referitor la modul de administrare.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: bronhodilatator, sedativ.

3. Pulbere cistotropă

Preparare	
Codeini phosphas	gmma 0,40
Methylthionini chloridum	gta 1,00
Phenylii salicylas	gta 5,00
Methenaminum	gta 5,00

Misce fiat pulvis
Divides in doses equalis No. XX
Dentur signetur intern: după avizul medicului

Substanţele se cântăresc şi se pulverizează în ordinea crescândă a greutăţilor şi descrescândă a densităţilor cu excepţia albastrului de metilen. După omogenizare masa de pulbere se împarte în cantităţi echivalente a zece doze individuale. Divizarea se face în caşete amilacee. Peste amestecul de pulberi conţinut în fiecare doză individuală se divizează cantitatea de albastru de metilen prescrisă şi se închide caşeta. Caşetele astfel obţinute sunt împachetate în pungi de hârtie, etichetate intern indicându-se modul de administrare a caşetelor respective.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic urinar (în cistite).

4. Rp.

Preparare	
Promethazini maleatis	gmma 0,0075
Chlorpromazinum	gmma 0,00625
Phenobarbitali natrici	gmma 0,05
Sacchari lactis	gmma 0,25

Misce fiat pulvis
Dentur tales doses No XX
D.S. seara 1 praf înainte de culcare

Clorpromazina şi prometazina le utilizăm sub formă de drajeuri. Pentru a calcula numărul de drajeuri necesar se procedează în următorul mod: se va înmulţi cantitatea de substanţă prescrisă cu numărul de administrări şi se împarte la cantităţile de substanţă activă conţinute pe un drajeu astfel aflăm numărul de drajeuri necesare. După acest calcul se iau drajeurile respective şi se pulverizează într-un mojar de pulverizare adăugându-se apoi restul pulberilor prescrise în ordinea crescândă a greutăţilor şi descrescândă a densităţilor. După pulverizare şi omogenizare cantitatea de pulbere se împarte în două părţi fiecare parte conţinând 10 doze individuale care se vor diviza în caşete amilacee sau pe cartele de plastomeri şi ulterior vor fi introduse în capsule de hârtie. Pulberea astfel obţinută şi divizată se va ambala în pungi de hârtie etichetate corespunzător. Conservarea se va face în condiţii corespunzătoare de temperatură şi umiditate.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hipnotic.

5. Rp

Preparare	
Phenobarbitali	gmma 0,04
Meprobamati	gmma 0,03
Diazepami	
Levomepromazini	aa gmma 0,002
Sacchari lactis	gmma 0,2

Misce fiat pulvis
Dentur tales doses No XX

D.S. seara 1 praf înainte de culcare

Levomepromazina, diazepamul şi meprobamatul se vor utiliza sub formă de comprimate. Pentru a calcula numărul de comprimate necesare se procedează în următorul mod: se va înmulţi cantitatea de substanţă prescrisă cu numărul de administrări şi se împarte la cantităţile de substanţă activă conţinute pe un comprimat astfel aflăm numărul de comprimate necesare. După acest calcul se iau comprimatele respective şi se pulverizează într-un mojar de pulverizare în ordinea crescândă a cantităţilor iar apoi se adaugă restul pulberilor prescrise în ordinea crescândă a greutăţilor şi descrescândă a densităţilor. După pulverizare şi omogenizare cantitatea de pulbere se împarte în două părţi fiecare parte conţinând 10 doze individuale care se vor diviza în caşete amilacee sau pe cartele de plastomeri şi ulterior vor fi introduse în capsule de hârtie. Pulberea astfel obţinută şi divizată se va ambala în pungi de hârtie etichetate corespunzător. Conservarea se va face în condiţii corespunzătoare de temperatură şi umiditate.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hipnotic, sedativ, anxiolitic.

6.1.8. Pulberi de uz extern (Pudre)

A. Generalităţi

Pudrele sunt pulberi de uz extern, cu un grad de fineţe care se aplică pe piele cu efect sicativ, dezodorizant, antiseptic şi cicatrizant.

Pudrele trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- grad de fineţe foarte avansat;
- să adsoarbă bine umiditatea, grăsimile;
- să aibă o bună capacitate de a adera pe epiteliu;
- să cedeze bine substanţa activă.

B. Formulare. Pentru prepararea pudrelor utilizăm următoarele componente:

B_1. *Substanţe active*, care pot fi:

- solide: sulf, antibiotice, antiseptice (Acid boric);
- lichide sau moi: uleiuri volatile, ichtiol etc.

B_2. *Excipienţi* – care pot fi de diferite provenienţe: minerală, vegetală sau de sinteză.

Excipienţii trebuie să îndeplinească câteva condiţii:

- grad de fineţe avansat;
- să fie sterilizabili;
- să fie hidrofobi;
- să nu fie un mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor.

Exemple de excipienţi:

a. *Amidonul. Amylum* (F.R. X). Se utilizează diferite sorturi de amidon (orez, grâu, cartof, porumb).Amidonul are o bună aderenţă pe epitelii, este bun adsorbant dar are dezavantajul că în prezenţa unei umidităţi ridicate se transformă în cocă de amidon;

b. *Bentonita*. Este varietate de argilă constituită din silicaţi de Aluminiu asociat cu oxizi de Magneziu, Fier etc. Este pulbere fină albă spre cenuşiu, utilizată în pudre dezodorizante etc.;

c. *Caolinul (Bolus alba)*. Este pulbere albă sau slab cenuşie, cu capacitate de adsorbţie inferioară talcului;

d. *Kiselgurul*. Pulbere cenuşie cu putere de adsorbţie ridicată.

e. *Licopodiul*. Pulbere vegetală uşoară, de culoare galbenă, fără gust şi miros, cu bune proprietăţi lubrifiante;

f. *Oxidul de Magneziu şi Carbonatul de Magneziu* sunt pulberi cu bune calităţi adsorbante dar aderenţă scăzută pe epitelii;

g. *Oxidul de Titan*. Este o pulbere albă, amorfă, inodoră, cu capacitate de albire dublă faţă de oxidul de zinc;

h. *Oxidul de Zinc. Zinci Oxydum* (F.R. X). Este pulbere albă care aderă bine pe epitelii, sicativ, dezodorizant şi antiseptic;

i. *Stearat de Zinc şi Stearat de Aluminiu*: Acţiune astringentă, antiseptică, este bun aderent şi lubrifiant;

j. *Talc. Talcum* (F.R. X). Din punct de vedere chimic este hidrosilicat de Magneziu care poate conţine şi silicat de Aluminiu. Talcul este o pulbere foarte fină, albă, onctoasă la pipăit, fără miros şi fără gust, cu o bună aderenţă şi sterilizabil. Sterilizarea se face la 160^0C timp de 3 ore sau 170^0C timp de 1 oră;

C. Prepararea Pudrelor

Prepararea cuprinde aceleaşi faze ca şi la pulberile de uz intern şi anume:
- uscarea;
- mărunţirea şi pulverizarea;
- cernerea;
- amestecarea;
- sterilizarea.

Sterilizarea pulberilor

Prin sterilizare se înţelege distrugerea sau îndepărtarea tuturor microorganismelor sub formă vegetativă şi sporulată din materialele sterilizate.

F.R. X prevede sterilizarea pulberilor destinate administrării pe pielea sugarilor, pe plăgi deschise sau arsuri. Metoda de sterilizare se alege în funcţie de proprietăţile fizico-chimice a substanţelor active. Pentru substanţele termorezistente sterilizarea se face în etuve cu ajutorul căldurii uscate şi anume:
- la 160^0C cel puţin 3 ore;
- la 170^0C cel puţin 1 oră;
- la 180^0C cel puţin 30 minute.

Substanţele se introduc în recipiente potrivite (borcane bine închise prevăzute cu dop).

Ustensilele utilizate pentru preparare se sterilizează prin autoclavare la 121^0C-124^0C cel puţin 30 minute.

Prepararea pudrelor cu substanţe termolabile se realizează aseptic în boxe sterile. Mojarul şi pistilul se pot steriliza prin flambare şi anume: se aduce în mojar puţin alcool, se aprinde, iar prin arderea acestuia se realizează sterilizarea.

Conservarea pudrelor se realizează în recipiente bine închise, ferite de umiditate.

Controlul pudrelor. La pudre se controlează următorii parametrii:
- determinarea porozităţii:
- determinarea mărimii particulelor;
- determinarea densităţii;
- determinarea capacităţii de aderare;
- determinarea capacităţii de adsorbţie;
- determinarea umidităţii;
- determinarea pH-ului;
- identificarea;
- dozarea.

6.1.9. Exemple de pudre magistrale

1. Pulvis mentholati 1%

Preparare
Mentholum gta 1,00
Talcum q.s. ad gta 100
Misce fiat pulvis
Dentur signetur extern

Mentolul se pulverizează cu câteva picături de alcool după care se adaugă treptat cantitatea de talc prescrisă şi se omogenizează. După omogenizare pudra se ambalează în recipiente corespunzătoare etichetate „extern”.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antipruriginos, antiinflamator.

2. Pulvis chlorchinaldoli 3%

Sinonim: pudră de saprosan

Preparare
Chlorchinaldolum gta 3,00
Talcum q.s. ad gta 100
Misce fiat pulvis
Dentur signetur extern

Saprosanul se pulverizează după care se adaugă treptat cantitatea de talc prescrisă şi se omogenizează. După omogenizare pudra se ambalează în recipiente corespunzătoare etichetate „extern”.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiseptic.

6.2. CAPSULE. CAPSULAE (F.R. X)

6.2.1. Generalităţi

A. Definiţie

Capsulele sunt preparate farmaceutice formate din învelişuri care conţin doze unitare de substanţe active asociate sau nu cu substanţe auxiliare, destinate administrării pe cale peroralã.

6.2.2. Tipuri de capsule utilizate în practica farmaceutică

A. *Capsule de hârtie (Capsulae Papiraceae)*

Capsulele de hârtie sunt utilizate pentru ambalarea dozelor individuale de pulberi, divizate în cantităţi de decigrame până la 1-2 grame. Capsulele de hârtie trebuie să fie confecţionate din hârtie de bună calitate (celuloză aproape pură) şi să fie inerte chimic faţă de majoritatea substanţelor (excepţii Rezorcina etc.).

Substanţele higroscopice efluorescente sau cele sensibile faţă de gazele din atmosferă se ambalează în capsule siliconate sau cerate.

Capsulele sunt fabricate din bucăţi de hârtie dreptunghiulară îndoite în lungime. Pentru formarea capsulei marginile libere se îndoiesc dublu pe o mică porţiune din lăţime astfel încât să fie posibilă închiderea. În funcţie de mărimea capsulei de hârtie se numerotează de la 1 la 10 numerotare prezentată în tabelul 6.6.:

Tabel 6.6.

Dimensiunile capsulelor de hârtie

Nr. de capsule	Dimensiuni
1	22 x 82 mm
2	26 x 0 mm
3	30 x 102 mm
4	35 x 109 mm
5	40 x 125 mm
6	45 x 140 mm
7	50 x 160 mm
8	56 x 175 mm
9	63 x 185 mm
10	70 x 200 mm

Pulberile care se prepară în cantităţi mai mari de 5 g sunt ambalate în pungi.

B. *Capsule Amilacee (Capsulae Amylaceae)*

a. *Generalităţi*

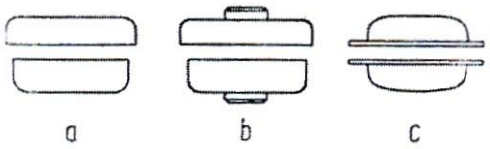
Capsulele amilacee folosite pentru pulberi divizate în ultimele decenii prezintă pe lângă dezavantaje legate de sensibilitatea amidonului la umiditate, respectiv agenţi atmosferici şi avantaje care pledează pentru utilizarea acestui tip de înveliş, de exemplu:

- mascarea mirosului şi gustului neplăcut a unor substanţe medicamentoase;
- biodisponibilitate bună;
- sunt biodegradabile;
- sunt inerte chimic;
- sunt un înveliş preferat pentru pulberile divizate în farmacie.

Despre utilizarea acestei forme există referiri în literatura de specialitate încă din sec. al XIII-lea d.H.

Punerea la punct a acestor învelişuri este realizată de farmacistul Limoustin (1972).

Capsulele amilacee au formă de cilindrii plaţi, deschişi la partea superioară cu diametre puţin diferite astfel încât să fie posibilă îmbinarea (vezi Figura 6.6.).



a – formă normală; b – formă „nasture"; c – formă „saturn"

Figura 6.6. Capsule amilacee
(după Popovici A, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

În funcţie de cantitatea de pulbere divizată care poate fi ambalată în capsule avem patru mărimi:

- 00 pentru cantităţi de 0,5 g pulbere;
- 0 pentru cantităţi de 0,5-1 g pulbere;
- 1 pentru cantităţi de 1-1,5 g pulbere;
- 2 pentru cantităţi de 1,5-2,5 g pulbere.

b) *Obţinere*

Prepararea capsulelor amilacee are loc în următorul mod: pentru obţinerea capsulelor se utilizează amidonul de grâu şi porumb care amestecat cu apă formează o pastă numită „cocă de amidon" care se toarnă apoi în tipare. Tiparul (vezi Figura 6.7.) este format din 2 plăci metalice prevăzute cu 100-200 orificii (pe placa superioară pentru capace iar pe placa inferioară pentru corpul capsulei).

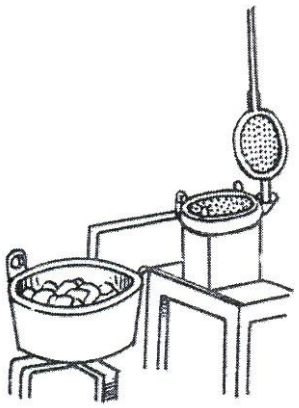


Figura 6.7. Schema maşinii pentru prepararea capsulelor amilacee
(după Popovici A, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

Pentru obţinerea casetelor coca se introduce între cele 2 plăci unde este presată şi încălzită timp scurt la aproximativ 100^0C. Pentru a nu rezulta caşete friabile se adaugă pastei în prealabil ulei, glicerină şi de asemenea agenţi de conservare. După extragerea de pe matriţe se lasă un tip de 48 de ore la aer pentru a fixa o anumită umiditate, apoi se taie şi se ambalează în cutii de carton.

c) *Umplerea capsulelor amilacee*. Umplerea capsulelor amilacee se face prin:

- introducerea în capsule a pulberilor divizate de pe cartele din plastomeri;
- sau prin divizarea direct în capsulele amilacee aşezate apropiat pentru a elimina eventualele erori.

d) *Conservare*. Capsulele se păstrează ferite de umiditate în cutii.

C. *Capsule gelatinoase (Capsulae)*

C_1. Generalităţi

a) *Definiţie. Istoric*

Capsulele gelatinoase sunt învelişuri compuse dintr-un amestec de gelatină, glicerină şi diferiţi alţi auxiliari ca: metilceluloza, alcoolul polivinilic etc. Aceste învelişuri s-au utilizat încă de la începutul sec. al XIX-lea (1833) dar perfecţionarea lor are loc spre sfârşitul secolului odată cu dezvoltarea intensivă a industriei de medicamente.

b) *Avantaje*. Utilizarea capsulelor gelatinoase prezintă următoarele avantaje:

- protecţia substanţei active de agenţii atmosferici;
- prepararea simplă şi rapidă;
- dozare exactă;
- dirijarea absorbţiei;
- condiţionare elegantă;
- administrare comodă.

c) *Dezavantaje*. Nu se pot administra în capsule, apă sau soluţii apoase şi nici substanţe care reacţionează cu gelatina (săruri de Fier, Tanin etc.).

d) *Clasificarea capsulelor*. Capsulele se clasifică după mai multe criterii:

d_1) după formă:

- capsule gelatinoase ovoidale;
- capsule gelatinoase sferice;
- capsule gelatinoase cilindrice;

d_2) după consistenţă:

- capsule moi;
- capsule rigide (dure);
- capsule operculate (cu capac);

d_3) după modul de eliberare a substanţei medicamentoase:

- cu efect imediat (eliberarea substanţei imediat);
- cu acţiune prelungită;
- cu acţiune controlată;

d_4) după modul de preparare:

- capsule obţinute prin imersie;
- capsule ştanţate;

capsule obţinute prin picurare.

C_2. *Formularea şi prepararea capsulelor gelatinoase*

Pentru obţinerea capsulelor gelatinoase se utilizează gelatina şi auxiliari care trebuie să corespundă calitativ prevederilor din F.R. X sau altor normative de calitate. F.R. X admite în formula de preparare:

- cel mult 3% pentru Talc;
- cel mult 1% stearat de Magneziu, stearat de Calciu sau acid stearic;
- cel mult 10% Aerosil.

Auxiliarii utilizaţi (conservanţi, coloranţi etc.) trebuie să fie cei admişi de Ministerul Sănătăţii şi Familiei.

Prepararea capsulelor comportă 4 faze:

- prepararea masei;
- obţinerea capsulelor propriu-zise;
- umplerea capsulelor cu substanţele medicamentoase;
- închiderea capsulelor.

Capsulele se pot prepara prin mai multe metode utilizând diferite tehnologii:

a) *Metoda imersiei*

Conform acestei metode gelatina hidratată cu apa necesară se încălzeşte pe baia de apă cu glicerina şi alţi auxiliari până la dizolvare.

În acest amestec fluid se introduce forma în prealabil gresată (cu ulei de silicon sau ulei de parafină). După imersie se scoate forma şi se lasă pentru întărire la loc răcoros, apoi sunt scoase de pe formă prin uşoară tracţiune manuală. În continuare capsulele sunt uscate în etuvă la aproximativ 20-30^{0}C.

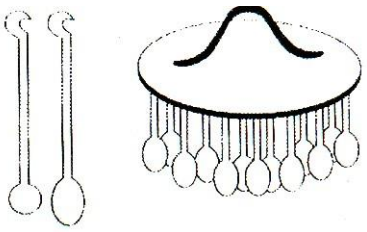


Figura 6.8. Forme metalice folosite la prepararea capsulelor
(după Fauli i Trillo, 1993)

b) *Metoda turnării*

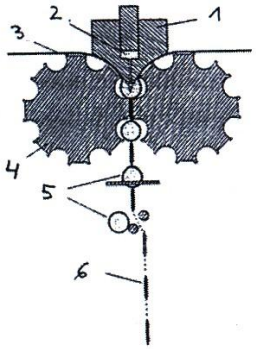
Constă în turnarea materialului fluid pentru capsule în forme prealabil gresate.

c) *Metoda plăcii sau de preparare a capsulelor prin presiune*

În acest mod se obţin capsule ştanţate. Metoda a fost elaborată în 1836 de Lavalle şi Thevenot. Conform acestei metode substanţele medicamentoase se introduc între două plăci de gelatină care apoi sunt supuse presiunii. În acest mod se obţin industrial capsule gelatinoase sferice numite „perle". Plăcile utilizate sunt prevăzute cu scobituri sferice. După fixarea foiţelor de gelatină pe plăci (care în prealabil sunt gresate) acestea se încălzesc astfel încât prin topire gelatina să fie repartizată uniform pe suprafaţa plăcilor şi a scobiturilor aferente. În cavităţile formate (scobituri) se introduce medicamentul care după suprapunerea plăcilor şi presare să se obţină capsulele.

d) *Metoda matriţei rotative*

Metoda este asemănătoare variantei precedente cu excepţia că plăcile sunt înlocuite cu doi cilindri care se rotesc în sens opus pe suprafaţă cărora se găsesc scobituri de forma capsulelor. Între cilindrii se introduc foiţele de gelatină care vor lua forma capsulei concomitent cu introducerea substanţei active. Un exemplu de astfel de maşină este cea a lui Schererr (vezi Figura 6.9.).

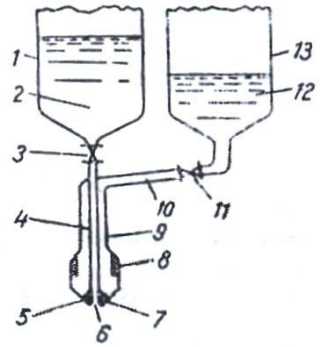


1 – dispozitiv de alimentare; 2 – substanţa activă; 3 – folii de gelatină; 4 – valţuri de formare;
5 – capsule; 6 – tăierea benzii de gelatină dintre capsule

Figura 6.9. Procedeul Schererr pentru prepararea capsulelor gelatinoase
(după Popovici A, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

e) *Metoda picurării*

Se utilizează dispozitivul din figura de mai jos (maşina Globex). Acest dispozitiv este format dintr-un tub cu pereţii dubli. În tubul interior curge lichidul de umplere a capsulelor în tubul exterior masa gelatinoasă. Picătura de soluţie medicamentoasă este înconjurată de pelicule de gelatină care ajungând în lichidul de răcire se solidifică.



1 – container pentru soluţia de substanţe medicamentoase; 2 – soluţia medicamentoasă; 3 – robinet; 4 – manta cu duze reglabile; 5 – orificiul de ieşire a masei; 6 – capul duzei interioare; 7 – ghivent pentru reglarea, respectiv înlocuirea mantalei cu duze; 8 – tub metalic pentru soluţia de gelatină; 9, 10 – tub de încărcare pentru soluţia de gelatină; 11 – robinet de reglare; 12 – soluţie de gelatină; 13 – container pentru soluţia de gelatină

Figura 6.10. Prepararea capsulelor gelatinoase prin picurare cu aparatul Globex (după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

$C_{3.}$ *Tipuri de capsule gelatinoase*

a) Capsule gelatinoase moi (Capsulae Mollae)

Capsulele gelatinoase moi au formă ovoidală, sferică (perle) sau alungită, sunt elastice şi utilizate pentru substanţele solide sau lichide în cantităţi de 0,5-5 g. Capsulele gelatinoase moi se obţin din amestecuri de gelatină, glicerol, apă, sirop sau mucilagii în diferite proporţii de exemplu:

Tabel 6.7.

Formule de preparare a capsulelor gelatinoase moi

Ingrediente	Formule				
	1	2	3	4	5
Gelatină	25 g	23 g	100 g	22 g	24 g
Glicerol	25 g	45 g	75 g	9 g	18 g
Apă	50 g	32 g	150 g	48 g	47 g
Sirop simplu	-	-	15 g	-	7 g
Mucilag de gumă arabică	-	-	20 g	-	-
Sorbitol	-	-	-	4 g	-
Nipasol	-	-	-	0,17 g	-
Gumă arabică	-	-	-	6 g	

Perlele sunt capsule sferice şi se utilizează pentru uleiuri volatile, tincturi, vitamine;

b) *Capsule gelatinoase dure*

Ca formulă şi mod de preparare acest tip de capsule sunt asemănătoare capsulelor gelatinoase moi diferenţa constând în duritatea ridicată parametru realizat prin utilizarea unor cantităţi crescute de gelatină şi prin scăderea conţinutului în glicerină.

c) *Capsule operculate*

c_1) Generalităţi

Capsule operculate sunt capsule gelatinoase tari formate din doi cilindri închişi la un capăt, cu diametre puţin diferite astfel încât să permită închiderea capsulei prin uşoară suprapunere şi apăsare. Capsulele operculate utilizate sunt de diferite dimensiuni şi în funcţie de capacitate au fost numerotate de la 000 la 5 (cele cu numărul 5 au capacitatea cea mai mică). Dimensiunile capsulelor operculate utilizate sunt prezentate în tabelul 6.8.:

Tabel 6.8.

Mărimea capsulelor	Volumul în ml la greutatea specifică = 1
000	1,37
00	0,95
0	0,68
1	0,50
2	0,37
3	0,30
4	0,21
5	0,13

Capsulele operculate sunt utilizate pentru ambalarea diferitelor medicamente sub formă de pulberi sau granule. Utilizarea acestor capsule prezintă următoarele avantaje:

- se pot fabrica uşor;
- protejează substanţele active faţă de factorii externi (lumină, oxigen, umiditate etc.);
- permit mascarea gustului neplăcut al unor substanţe medicamentoase;
- utilizând diferiţi coloranţi se pot distinge diferite tipuri de capsule;
- dezagregare corespunzătoare;
- se poate dirija absorbţia în funcţie de materialul utilizat la prepararea învelişului.

c_2) Prepararea capsulelor operculate

Pentru prepararea acestui tip de capsule se utilizează gelatina amestecată cu apă în raport 1/2 alături de alţi auxiliari. Auxiliarii utilizaţi la prepararea capsulelor pot fi de mai multe categorii şi anume:

- coloranţi:se utilizează doar coloranţi admişi de Ministerul Sănătăţii şi Familiei şi anume: galben de tartrazină, roşu de amarant, eritrozină etc.;
- conservanţi (parabeni);

- agenţi tensioactivi, glicerină etc.;
- opacifianţi (bioxid de titan care este suspendat în soluţia apoasă a gelatinei încălzită la 57^0C).

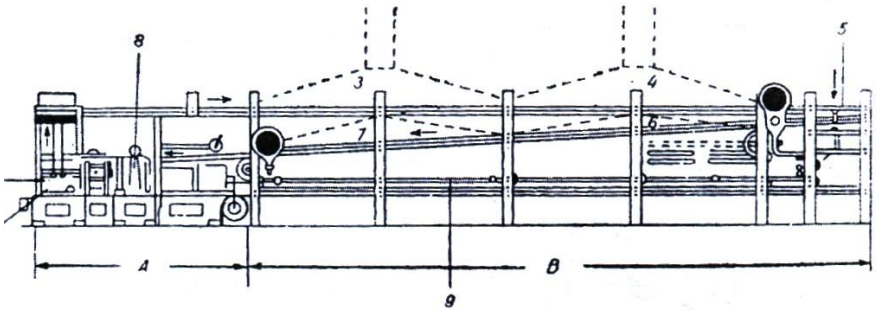
Gelatina utilizată la prepararea capsulelor trebuie să corespundă unor norme severe de puritate şi anume:

- să nu aibă miros sau gust neplăcut;
- conţinutul în metale grele să fie sub limitele admise;
- să nu conţină agenţi patogeni etc.

Prepararea capsulelor se realizează prin metoda imersării. Amestecul de gelatină apă şi auxiliari este încălzit într-un recipient cu manta la 57^0C după care se lasă câteva zile în repaus pentru degajarea aerului încorporat. Soluţia limpede rezultată este utilizată pentru prepararea capsulelor utilizând maşini automate formate din următoarele păţi principale:

- bac de imersie;
- mecanism de imersie;
- tuneluri de uscare;
- bandă transport;
- ajustoare;
- sistem de acţionare.

Schema unei astfel de maşini este prezentată în figura următoare:



1. bac de imersie; 2 – mecanism de imersie; 3,4,6,7 – tunele de uscare, 5 – bandă de transport; 8 – ajustare; 9 – sistem de acţionare

Figura 6.11. Maşină de fabricat capsule operculate (Colton)
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

c_3) Caracteristicile capsulelor operculate şi factorii de care depind alegerea lor

Capsulele operculate goale sunt de opt mărimi standard. Diferitele caractere specifice pentru fiecare dintre acestea sunt prezentate în tabelul 6.9.:

Tabel 6.9.

Mărimile standard a capsulelor operculate

Mărimea capsulei	000	00	0	1	2	3	4	5
Volumul de umplere (ml	1,37	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13
Lungimea capsulei (mm)	28,00	23,50	21,30	19,30	17,90	16,10	14,10	10,30
Diametrul capacului capsulei (mm)	9,90	8,40	7,62	6,90	6,35	5,71	5,20	4,82

Capsulele operculate goale se păstrează în recipiente închise ermetic în condiţii de umiditate şi temperatură controlate. O umiditate prea mare duce la deformarea capsulelor iar un aer prea uscat duce la uscarea accentuată a acestora devenind prea rigide şi casante în acelaşi timp.

Se consideră potrivită o temperatura de 15-20^0C şi o umiditate relativă cuprinsă între 35-65%.

Alegerea capsulelor depinde de volumul amestecului de pulberi care va fi introdus în capsulă cât şi de culoarea necesară. Culoarea capsulei se alege în funcţie de mai mulţi factori:

- necesitatea protecţiei faţă de lumină;
- mascarea conţinutului;
- pentru efect psihologic etc.

Când în amestecul de pulberi care va fi introdus în capsule există substanţe fotosensibile se vor utiliza capsule opace care conţin bioxid de titan şi având culoare neagră, roşie sau albă.

Pentru a determina mărimea capsulei utilizate este nevoie de cunoaşterea volumului aparent al amestecului de pulberi care va fi introdus în capsulă. Acest parametru poate fi aflat prin

utilizarea unor tabele sau diagrame în care este indicată mărimea capsulei în funcţie de densitatea lor aparentă respectiv de cantitatea substanţei utilizată.

c_4). Umplerea şi închiderea capsulelor operculate

Capsulele operculate pot fi umplute atât cu materiale solide(pulberi, granule, microcapsule, microcomprimate) cât şi cu substanţe de consistenţă semifluidă sau fluidă.

Pentru umplerea cu pulberi sunt importante proprietăţile reologice (de curgere) a materialului pulverulent. Nu toate substanţele au o curgere uniformă, dezavantaj care poate duce la o dozare necorespunzătoare. Acest dezavantaj poate fi datorat adezivităţii particulelor din compoziţia amestecului care va fi introdus în capsule fie datorită umidităţii acestui material. Exemple de pulberi care manifestă greutăţi în ce priveşte curgerea sunt: bicarbonatul de sodiu, sărurile de chinină etc. Pentru corectarea acestui inconvenient se procedează la uscarea materialului până la umiditatea admisă cât şi la adaosul unor lubrifianţi care îmbunătăţesc caracterele reologice a amestecului de pulberi ca de exemplu: stearat de magneziu 1%, aerosil 0,5-1% etc.

În capsule pot fi condiţionate substanţe lichide cu caracter lipofil. Capsulele nu pot fi umplute cu soluţii apoase deoarece apa dizolvă învelişul de gelatină.

Lichidele ambalate trebuie să aibă o anumită vâscozitate pentru a fi evitată scurgerea acestora din capsulă prin fenomenul de capilaritate. Ca agenţi de vâscozitate se poate utiliza un agent tixotrop care în timpul agitării şi umplerii capsulei nu creşte vâscozitatea fluidului, în schimb la scurt timp după umplerea acestuia transformă conţinutul într-un gel tixotrop.

Umplerea capsulelor poate fi realizată în două moduri:

- utilizând dispozitive manuale;
- utilizând dispozitive mecanizate.

$c_{4.1.}$) Umplerea capsulelor operculate utilizând dispozitive manuale

Un asemenea dispozitiv numit gelulier este format dintr-o placă prevăzută cu orificii în care se introduc capsulele goale. Cu ajutorul unei manete se ridică căpăcelele apoi cu ajutorul unei pâlnii dozatoare este introdus materialul pulverulent. După introducerea amestecului de pulberi se acţionează maneta în sens invers şi căpăcelele sunt readuse pe corpul capsulelor realizându-se îmbinarea acestora. Un astfel de aparat este prezentat în figura 6.12.:

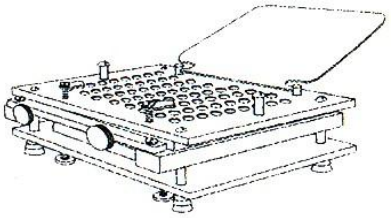


Figura 6.12. Gelulier
(după Fauli i Trillo, 1993)

$c_{4.2.}$) Modalităţi de umplere a capsulelor în industria farmaceutică

Umplerea capsulelor operculate în industria farmaceutică se realizează cu diferite tipuri de maşini care lucrează cu randamente ridicate de aproximativ 200.000 capsule pe oră.

Această maşină asigură următoarele operaţii:

- alimentarea maşinii cu capsule goale;
- separarea capacului de corpul capsulei;
- umplerea capsulei;
- închiderea capsulei umplute;
- eliminarea capsulei din aparat.

În afară de operaţiile amintite acest tip de maşini mai realizează următoarele operaţii: deprăfuirea capsulelor şi asigurarea închiderilor. Maşinile industriale realizează umplerea capsulelor în flux liniar sau circular. În figurile următoare sunt prezentate fazele umplerii capsulelor operculate cu material pulverulent la cele două tipuri de maşini.

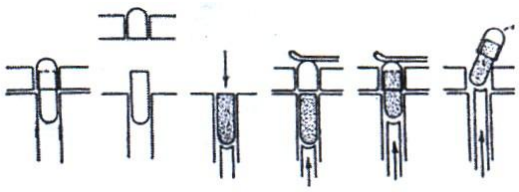


Figura 6.13. Schema umplerii automate a capsulelor operculate în flux liniar
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

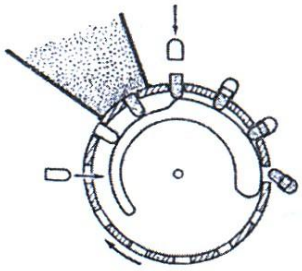


Figura 6.14. Umplerea capsulelor operculate în flux circular
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

Pentru asigurarea umplerii uniforme se utilizează dispozitive dozatoare având construcţii diferite:

- dozator cu melc;
- dozator cu disc;
- dozator cu tubuşor etc.

Schema umplerii capsulelor operculate utilizând dispozitiv de melc este prezentat în figura 6.15.:

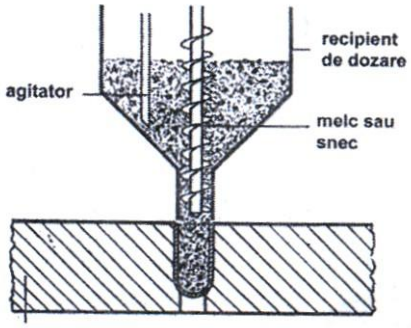


Figura 6.15. Umplerea capsulelor operculate cu dispozitiv de melc
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

Închiderea capsulelor este foarte importantă şi se realizează în diferite moduri:

- prin aplicarea unei benzi de gelatină la nivelul contactului dintre cele două părţi ale capsulei (între capacul capsulei şi corpul capsulei);
- prin sudarea celor două părţi ale capsulei cu ajutorul unui dispozitiv termoelectric cu ac care înmoaie gelatina în două puncte la locul de îmbinare;
- prin utilizarea unor capsule speciale care prin construcţia lor asigură blocarea capacului după aplicare, de exemplu: Coni-Snap, Lok-Caps etc.

Pentru protecţia capsulelor faţă de agenţii externi (aer, umiditate etc.) sau pentru a preveni difuziunea conţinutului prin pereţii capsulei, se poate aplica siliconarea capsulelor umplute. Siliconarea se realizează prin introducerea capsulelor într-o soluţie conţinând 5% răşină siliconică DC 803 dizolvată în cloroform.

d) *Capsule durate (capsule enterosolvente)*

Sunt capsule rezistente la pH-ul gastric dar care se desfac la pH-ul alcalin din intestin. Enterosolubilizarea se poate realiza prin mai multe moduri şi anume:

d_1.) Prin formolizarea gelatinei

Operaţia constă în expunerea capsulelor operculate la formaldehidă de anumite concentraţii un timp determinat. Expunerea capsulelor poate fi realizată în mai multe moduri şi anume:

- prin menţinerea capsulelor într-o atmosferă saturată cu vapori de formol în etuvă timp de 30 de minute;
- prin introducerea capsulelor timp de 60 de minute într-o soluţie de formaldehidă în concentraţie de 1-3%;
- prin introducerea capsulelor timp de 5-10 minute în soluţie de formaldehidă 5% după care sunt introduse în alcool concentrat.

d_2) *Prin utilizarea unui excipient enterosolubil* (gastrorezistent) excipienţi care au fost prezentaţi în capitolele: „Drajeuri", „Pilule" etc. şi anume: Acetoftalat de celuloză, Eudragit L, Eudragit S etc.

Capsulele enterosolubile trebuie să reziste timp de cel puţin 2 ore într-o soluţie acidă de pepsină dar să se desfacă în cel mult 60 de minute într-o soluţie bazică de pancreatină.

e) *Spansule*

Sunt capsule operculate care conţin în interiorul lor un amestec de granule enterosolubile cu granule gastrosolubile. Datorită învelişului diferit al granulelor respective se realizează o cedare prelungită a substanţelor active.

f) *Capsule gelatinoase rectale*

Aceste capsule au formă alungită de 2-6 cm şi un diametru de 1-2 cm şi sunt elastice având pereţii formaţi dintr-un strat subţire şi rezistent de gelatină. În aceste capsule se introduc doze unitare conţinând diferite substanţe medicamentoase sub formă de soluţii, suspensii, emulsii etc.

g) *Bicapsule*

Aceste preparate conţin două capsule, una de dimensiuni mai mici conţinând o anumită substanţă şi alta de dimensiuni mai mari conţinând o altă substanţă şi în care este introdusă capsula de dimensiuni mai mici. Cele două capsule conţin de obicei substanţe incompatibile sau sunt preparate care asigură o cedare treptată a substanţelor respective şi anume: iniţial este cedat conţinutul din capsula exterioară (capsula de dimensiuni mai mari), având un înveliş gastro-solubil iar ulterior este cedat conţinutul din capsula mai mică care poate avea un înveliş enterosolubil.

6.2.3. Caractere, control, ambalarea şi conservarea capsulelor

A. Caractere şi control

La capsule se controlează următorii parametrii:

A_1. Descriere (aspect). Capsulele trebuie să prezinte următoarele caracteristici legate de aspect în funcţie de tipul de capsule după cum urmează:

- capsule gelatinoase tari (capsule operculate) sunt preparate din gelatină, având formă de cilindri alungiţi rotunjiţi la capete care se închid prin suprapunere şi conţin de obicei amestecuri de substanţe sub formă de pulberi sau granulat;
- capsule gelatinoase moi (perle) sunt formate dintr-un înveliş continuu şi moale de gelatină, având formă sferică sau ovală. Aceste capsule conţin substanţe active lichide sub formă de pastă sau substanţe solide în soluţie;
- capsule amilacee (caşete) sunt preparate din amidon, au formă de cilindri plaţi a căror diametre diferă puţin ca mărime permiţând închiderea acestora prin suprapunere şi uşoară apăsare. Aceste capsule conţin substanţe sau amestecuri de substanţe sub formă de pulberi.

A_2. Dezagregarea (F.R. X). Conform F.R.X dezagregarea capsulelor trebuie să aibă loc în următorul mod:

- capsulele gelatinoase gastrosolubile trebuie să se dezagrege în cel mult 30 de minute dacă monografia nu prevede altfel;
- capsulele gelatinoase enterosolubile nu trebuie să se dezagrege în soluţie de pepsină acidă timp de 120 de minute dar trebuie să se dezagrege în cel mult 60 de minute în soluţie bazică de pancreatină;
- capsulele amilacee trebuie să se transforme în prezenţa apeiîntr-o masă moale în 30 de secunde.

A_3. Uniformitatea masei. Pentru determinarea acestui parametru se iau în lucru 20 de capsule după care se cântăreşte o capsulă intactă care apoi se deschide, se îndepărtează conţinutul şi se cântăreşte învelişul capsulei. În cazul capsulelor gelatinoase moi după îndepărtarea conţinutului învelişul se spală în prealabil în eter sau cu un alt solvent potrivit, se usucă până nu se mai percepe mirosul de solvent apoi se cântăreşte. Diferenţa dintre cele două

cântăriri reprezintă masa conţinutului. Determinarea se repetă pe încă 19 capsule şi se calculează masa medie a capsulelor. Faţă de masa medie calculată masa individuală a conţinutului unei capsule poate prezenta abaterile procentuale prevăzute în coloanele A din tabelul 6.10. sau pentru cel mult 2 capsule se admit abaterile procentuale prevăzute în coloanele B:

Tabel 6.10.

Masa medie a conţinutului capsulei	Abatere admisă			
	Capsule gelatinoase		Capsule amilacee	
	A	B	A	B
Până la 300 mg	± 10%	± 20%	± 15%	±30%
300 mg şi mai mult de 300 mg	± 7%	± 15%	± 12%	± 24%

A_4. Dozare. Determinarea conţinutului de substanţă activă se realizează în următorul mod: se cântăreşte pulberea conţinută în 20 de capsule cărora li s-a determinat în prealabil masa medie. Conţinutul în substanţă activă se determină conform prevederilor din monografia respectivă. Faţă de conţinutul declarat în substanţă activă

Se admit abaterile procentuale prevăzut în tabelul 6.11.:

Tabel 6.11.

Conţinutul declarat în substanţă activă pe capsulă	Abatere admisă
Până la 10 mg	± 10%
10 mg până la 100 mg	± 7%
100 mg şi mai mult de 100 mg	± 5%

A_5. Identificarea. Determinarea se face conform indicaţiilor din monografia respectivă.

B. Ambalare şi conservare

Capsulele se conservă în recipiente bine închise la umiditate relativă potrivită şi o temperatură de maxim 30^0C.

6.2.4. Capsule oficinale în F.R. X

1. Capsulae Ampicillini
Capsule cu ampicilină

Capsulele cu ampicilină conţin 250 mg ampicilină pe capsulă.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antibiotic betalactamic.

2. Capsulae Cyclophosphamidi
Capsule cu ciclofosfamidă

Capsulele cu ciclofosfamidă conţin 50 mg ciclofosfamidă pe capsulă.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: citostatic.

3. Capsule Natrii Iodidi [^{131}I]
Capsule cu iodură [^{131}I]de sodiu

Capsulele cu iodură [^{131}I] de sodium conţin 3,7; 185; 370 şi 925 MBq pe capsulă (0,1M 5; 10) şi 25 mC I pe capsulă).

Capsulele cu iodură [^{131}I] de sodium conţin radionuclidul Iod-131 adsorbit pe hidrogenofosfat de disodiu anhidru. Soluţia de iodură [^{131}I] de sodium folosită pentru prepararea capsulelor cu iodură [^{131}I] de sodium conţine tiosulfat de sodiu sau alţi agenţi reducători.

Iodul-131 este un izotop radioactiv al iodului şi se obţine prin iradierea cu neutroni a telurului.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: tireotoxicoză, cancer tiroidian, guşă.

4. Capsule Oxacillini Natrici
Capsule cu oxacilină sodică

Capsulele cu oxacilină sodică conţin 250 mg oxacilină pe capsulă.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antibiotic.

5. Capsulae Retinoli Acetatis
Capsule cu acetat de retinol

Sinonim: capsule cu acetat de vitamina A
Capsulele cu acetat de retinol conţin 50.000 U.I. acetat de retinol pe capsulă.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: În hipovitaminoză A.

6. Capsulae Rifampicini
Capsule cu rifampicină

Capsulele cu rifampicină conţin 150 mg sau 300 mg rifampicină pe capsulă.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antibiotic antituberculos.

7. Capsulae Tetracyclini Hydrochloridi
Capsule de clorhidrat de tetraciclină

Capsulele cu clorhidrat de tetraciclină conţin 250 mg clorhidrat de tetraciclină.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antibiotic cu spectru larg.

8. Capsulae α-Tocopherolo Acetatis
Capsule cu acetat de α-tocoferol

Sinonim: capsule cu vitamina E.
Capsulele cu acetat de α-tocofenol conţin 100 mg acetat de α-tocoferol pe capsulă.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hipovitaminoză E, antioxidant, intervine în sinteza nucleoproteidelor.

6.3. GRANULATE. GRANULATA (F.R. X)

Sinonime: zaharuri granulate, granule.

6.3.1. Generalităţi

A. Definiţie
Granulele sunt preparate farmaceutice solide, constituite din particule de formă neregulată, vermiculară, cilindrică sau sferică care conţin substanţe active şi substanţe auxiliare destinate administrării interne.
B. Avantaje. Granulele prezintă următoarele avantaje:
- sunt mai conservabile decât pulberile;
- maschează gustul şi mirosul neplăcut a unor substanţe;
- administrare comodă (utilizate mai ales în pediatrie);
- dirijarea absorbţiei.

C. Dezavantaje:
- granulele nu asigură o repartizare exactă în doze unitare a substanţei active, fapt pentru care nu se utilizează pentru administrarea substanţelor toxice sau puternic active.

6.3.2. Formularea granulatelor

Sub formă de granulate se prelucrează de obicei substanţele medicamentoase utilizate în doze mai mari ca: vitamine, tonice, extracte vegetale etc., iar conţinutul de substanţă activă este în general 10-20%. Pentru a deosebi diferite tipuri de granulate se utilizează diferiţi coloranţi şi de asemenea diferite arome.

F.R. X prevede următoarele aspecte legate de formularea granulelor:

La formularea şi prepararea granulatelor se pot folosi corectori de gust, miros şi coloranţi aprobaţi de M.S.

În formula de preparare următoarele substanţe nu trebuie să depăşească limitele prevăzute:

- talcul 3% din masa granulatelor;
- acidul stearic, stearatul de calciu şi stearatul de magneziu cel mult 1% din masa granulatelor;
- aerosilul cel mult 10% din masa granulelor.

În funcţie de scopul terapeutic urmărit avem două tipuri de granulate:

- zaharuri granulate;
- granulate acoperite.

A. Zaharurile granulate sau granule neacoperite, sunt formate din substanţe active, zahăr şi alţi auxiliari. În funcţie de compoziţie pot fi:

- zaharuri granulate obişnuite;
- zaharuri granulate efervescente care conţin în compoziţie pe lângă alţi auxiliari şi o substanţă acidă şi una bazică care în contact cu apa reacţionează eliberând bioxid de carbon şi producând efervescenţă.

B. Granulate acoperite. Sunt constituite din substanţe active şi excipienţi dar acoperite cu o peliculă protectoare care poate fi gastrosolubilă sau enterosolubilă în funcţie de conţinutul granulatelor.

6.3.3. Prepararea granulatelor

6.3.1.1. Prepararea granulatelor neacoperite

Pentru obţinerea acestei forme se utilizează două metode oficializate de F.R. X:

- granularea pe cale uscată;
- granularea pe cale umedă.

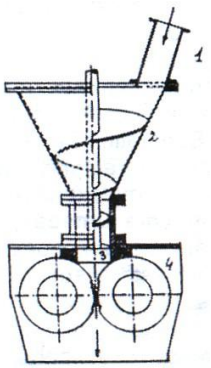
A. Granularea pe cale uscată

Metoda se utilizează pentru substanţe **sensibile la umiditate** şi **căldură**. Pentru asigurarea unei aderenţe corespunzătoare între particulele individuale este nevoie de lianţi care sunt adăugaţi sub formă de pulberi uscate. Granularea pe cale uscată comportă două faze:

- comprimarea amestecului;
- zdrobirea comprimatelor.

A_1. Comprimarea amestecului se poate realiza în diferite moduri, de exemplu:

- comprimarea propriu-zisă când amestecul de substanţă activă + excipient este comprimat obţinându-se comprimate mari numite **brichete**;
- prin presare între cilindrii – când materialele sunt introduse între 2 cilindri orizontali care se rotesc în sens opus. **Pulberea** din pâlnie este condusă între cilindrii cu ajutorul unui dispozitiv melc, este presată şi apoi colectată într-un recipient. Schema unui astfel de aparat este prezentată în figura 6.16.:



a – ştuţ de umplere; b – alimentator cu spirală; c – cameră de dezaerare; d – valţuri de compactizare

Figura 6.16. Schema compactorului Hutt cu 2 cilindri
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

A_2. Brichetele sau plăcile obţinute se transformă în granulate prin **zdrobire**, apoi separarea granulatelor de pulbere se face prin cernere.

Granularea pe cale umedă

Substanţa activă se amestecă cu auxiliarii necesari (aglutinanţi, dezagreganţi, edulcoranţi, coloranţi, aromatizanţi) şi sunt transformaţi în granulate. Procesul se desfăşoară în următoarele faze:

B_1. Omogenizarea pulberilor şi aglutinarea: substanţa activă se amestecă cu excipienţi solizi, apoi se aglutinează cu un liant lichid potrivit (siropul simplu) până la obţinerea unei paste omogene plastice.

Aglutinarea se mai poate realiza şi cu:

- solvenţi (apă, alcool de diferite concentraţii);
- soluţii aglutinante (gelatină 1-10%, gumă arabică 10%, metilceluloză 4%, C.M.C. sodică 2-6% etc.);
- cu pulberi care măresc aderenţa (lactoză, zaharoză, carbonat de calciu etc.).

B_2. Granularea: constă în transformarea masei umede în conglomerate numite granulate. Operaţia se poate realiza:

a) manual (la nivel de farmacie) când materialul supus granulării este presat pentru a traversa o suprafaţă perforată (sită, plasă perforată).

Pentru obţinerea granulelor în farmacie se utilizează sita III iar granulele obţinute sunt colectate în tăvi.

b) în industrie obţinerea granulatelor se face cu diferite aparate adaptate la obţinerea unor cantităţi mari de granulat.

În continuare vor fi prezentate câteva tipuri de granulatoare utilizate în industrie.

b_1) *Granulatorul clasic* – prezentat în figura de mai jos, este compus dintr-un tambur cilindric perforat, cu ax de rotaţie orizontal sau vertical, sau cu piston având o mişcare rotativă. Acest tip de aparat este prezentat în figura 6.17.:

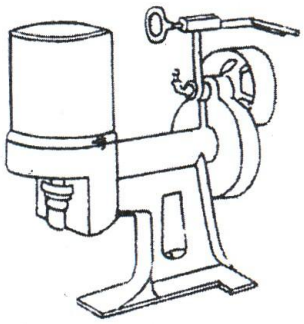


Figura 6.17. Granulatorul clasic
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

b_2) *Granulatorul oscilant* – format dintr-un corp metalic semicilindric aşezat orizontal în interiorul căruia oscilează cu o frecvenţă de 50-150 semirot/min o piesă metalică formată din 4-6 bare metalice paralele cu suprafaţă perforată. Mişcările piesei metalice sunt semirotative în dublu sens. Acest tip de aparat este prezentat în figura 6.18.

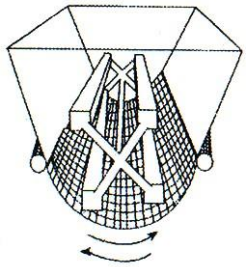


Figura 6.18. Granulatorul oscilant
(după Faulii Trillo, 1993)

b_3) *Granulatorul rotativ* – este format dintr-un rotor cu palete care se învârtesc cu viteză mică în interiorul unui cilindru de pânză perforată (vezi Figura 6.19.).

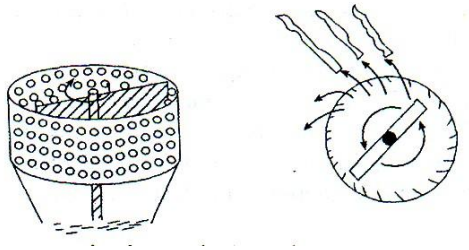


Figura 6.19. Granulatorul rotativ
(după Faulii Trillo, 1993)

b_4) *Granulatorul rotativ cu cilindru* – este format din 2-3 cilindrii perforaţi paraleli şi apropiaţi care se învârtesc în sens opus. Amestecul de granulat este adus între cilindrii de unde în urma presiunii cilindrului este forţat să traverseze cilindrii de la exterior spre interior.

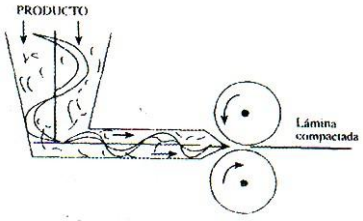


Figura 6.20. Granulatorul cu cilindrii
(după Faulii Trillo, 1993)

b_5) *Granulatorul cu ciocane* – obţinerea granulatelor se realizează datorită lovirii amestecului supus granulării de către ciocane care se rotesc cu viteză foarte mare.

c) Metode speciale de granulare

c_1) *Granularea în turbină*. Materialul supus granulării se introduce sub formă de pulbere în turbina care se roteşte cu viteză de 30 rot/min, după care pulberea este umectată cu lichid prin intermediul unui pistol de pulverizare. După umectare în turbină se introduce un curent de aer cald până la uscarea granulatelor.

c_2) *Procedeul Wurster* – utilizează aparatul prezentat în figura 6.21. Aparatul este compus dintr-o coloană cilindrică mai îngustă la partea inferioară decât în partea superioară. Prin partea de jos a aparatului este introdus aerul încălzit, care menţine în suspensie particulele de pulbere introduse printr-un tub lateral (4,5) şi care sunt acoperite de soluţia introdusă din rezervor (1) cu ajutorul pompei (2) şi pulverizată cu dispozitivul de pulverizare (3). După uscare particulele cad în porţiunea lărgită a coloanei datorită diferenţei de presiune, de unde sunt colectate cu ajutorul unui ventilator de absorbţie (10) şi colectate într-un recipient.

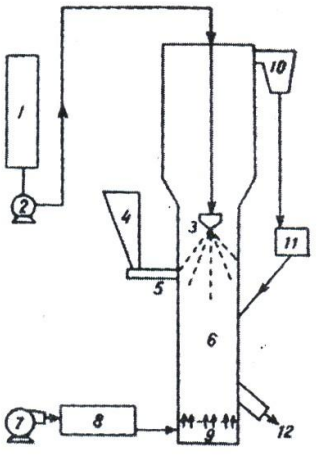


Figura 6.21. Schema dispozitivului de granulare Wuster

B_3) Uscarea granulatelor

Granulatele sunt supuse uscării. Uscarea se realizează în funcţie de cantitatea şi compoziţia granulatelor. Pentru uscare granulele se pun pe tăvi emailate în grosime de până la 2 cm. Operaţia se realizează în etuvă sau în camera de uscare. Uscarea se realizează încet la temperatură constantă de aproximativ 30-40^{0}C şi poate dura până la 6-12 ore.

B_4) Cernerea şi sortarea granulatelor

După uscare granulatele se cern prin sita nr. IV pentru a îndepărta pulberea (care se regranulează) apoi se trec prin sita nr. I pentru uniformizarea granulatelor.

6.3.3.2. Obţinerea granulatelor efervescente

Zaharurile efervescente conţin substanţe care în mediu apos reacţionează eliberând bioxid de carbon. În compoziţia acestor granulate intră substanţe cu caracter bazic (bicarbonat de sodiu) şi substanţe cu caracter acid (acid citric, acid tartic etc.).

Pentru prepararea granulatelor efervescente se va evita utilizarea apei.

Pentru obţinerea acestui tip de granulate se pot utiliza mai multe metode:

- aglutinarea amestecului de pulbere cu alcool concentrat;
- granularea separată a substanţei acide de cele bazice;
- prin încălzirea amestecului de pulbere, când granularea se produce prin înmuierea componentelor.

6.3.3.3. Obţinerea granulatelor acoperite

Granulatele acoperite numite şi „obduse" sunt granulate obişnuite care sunt acoperite cu un film de polimer. Acoperirea se realizează din diferite motive:

- protejarea conţinutului de pH-ul gastric;
- mascarea mirosului şi gustului neplăcut;
- dirijarea absorbţiei;
- motive de ordin estetic etc.

Ca substanţe utilizate la acoperire pot fi;

- acetoftalat de celuloză în solvenţi organici;
- ulei de silicon în solvenţi apolari etc.

6.3.4. Caractere şi control. Conservare

A. F.R. X prevede controlul următorilor parametrii:

A_1. **Aspect**. Granulatele se prezintă sub formă de fragmente vermiculare, cilindrice sau sferice, uniforme cu gustul, mirosul şi culoarea componentelor. Granulatele acoperite trebuie să aibă un înveliş uniform şi continuu,

A_2. **Mărimea particulelor**. Se examinează conţinutul unui recipient sau pe 20 g granulat care se aduc pe o sită cu latura ochiului de 0,8 mm (sita nr. 4). Se agită uşor şi se cântăreşte din nou. Diferenţa între cântăriri poate fi maxim 10% raportat la masa luată în lucru.

A_3. **Dezagregarea**. Se determină pe 3 g granulat.

Zaharurile granulate trebuie să se dezagrege în apă în cel mult 15 minute.

Zaharurile efervescente în maxim 5 minute.

Zaharurile acoperite în cel mult 1 oră.

Granulele acoperite enterosolubile trebuie să reziste cel puţin 2 ore într-o soluţie acidă de pepsină şi să se dezagrege în maxim 1 oră într-o soluţie bazică de pancreatină.

A_4. **Masa totală pe recipient**. Se stabileşte prin cântărirea individuală a conţinutului din 10 recipiente. Faţă de greutatea declarată pe recipient se permit următoarele abateri:

Tabel 6.12.

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
Până la 10 g	± 5%
10 g până la 50 g	±3%
50 g până la 100 g	± 2%
100 g şi mai mult de 100 g	± 1%

A_5. **Dozarea**. Conţinutul în substanţă activă se determină conform monografiei folosind amestecul obţinut prin omogenizarea conţinutului din cel puţin 3 recipiente. Faţă de cantitatea de substanţă activă declarată se admit următoarele abateri:

Tabel 6.13.

Conţinut declarat în substanţă activă	Abatere admisă
Până la 0,1%	± 10%
0,1% până la 0,5%	±7,5%
0,5% şi mai mult de 0,5%	± 5%

B. **Conservarea**. Se realizează în recipiente bine închise. Granulele efervescente se conservă în recipiente bine închise în prezenţa substanţelor deshidratante.

C. **Administrarea**. Se realizează la volum cu lingura sau linguriţa.

Granulele efervescente nu se administrează ca atare ci numai după dizolvarea lor în apă.

6.4. PILULE. PILULAE (F.R. X)

6.4.1. Generalităţi

A. Definiţie

Pilulele sunt preparate farmaceutice solide, de formă sferică cu o greutate de aproximativ 0,2-0,3 g obţinute prin modelare din una sau mai multe substanţe utilizând excipienţi potriviţi şi destinate administrării interne.

B. Istoric. Pilulele au fost utilizate încă din antichitate. Referiri legate de utilizarea acestei forme se găsesc în lucrările:

- „Pent Sao” din China antică 2.500 î. Hr.;
- Papirusul Ebers;
- operele lui Hipocrates;
- scrierile lui C. Galenus.

În ţara noastră primele referiri la aceste forme se găsesc în „Historia ieroglifică” a lui Dimitrie Cantemir.

Denumirea de „pilulă” dată acestei forme provine din limba latină de la cuvintele „pilula” sau „parva pila” (minge mică).

În trecut pilulele au reprezentat o formă foarte importantă. În ultimii ani locul acestei forme a fost luat de alte forme moderne cum sunt: drajeuri, comprimate, capsule etc.

C. Avantaje. Pilulele prezintă următoarele avantaje:

- posibilitatea administrării unui tratament individualizat;
- posibilitatea administrării de substanţe medicamentoase în doze unitare;
- mascarea mirosului şi gustului neplăcut a unor substanţe medicamentoase;
- posibilitatea dirijării absorbţiei prin utilizarea unor învelişuri corespunzătoare (gastro sau enterosolubile).

D. Dezavantaje:

- prepararea mai puţin igienică;
- nu au o prezentare estetică similară altor forme farmaceutice solide perorale.

E. Clasificare. Pilulele pot fi clasificate după mai multe criterii:

E_1. După masă, formă şi volum:

- pilule propriu-zise cu diametrul de 6-8 mm, greutate de 0,2-0,3 g şi formă sferică;
- micropilule cu diametrul de 2-3 mm, greutate de 0,05 g şi formă sferică;
- boluri cu greutatea de aproximativ 5 g pentru uz uman şi până la 50 g pentru uz veterinar, de formă sferică sau ovoidală.

E_2. După efectul terapeutic:

- pilule laxative;
- pilule tonice;
- pilule sedative, antidepresive etc.

E_3. După modul de preparare:

- pilule obţinute prin modelare;
- pilule obţinute prin picurare;
- pilule obţinute prin turnare;

6.4.2. Formularea pilulelor

Pentru obţinerea pilulelor se utilizează:
- substanţe active;
- auxiliari (excipienţi)

A. Substanţele active – pot fi diverse ca origine şi efect şi anume: substanţe anorganice, substanţe organice de sinteză, sau de origine vegetală (uleiuri, extracte, rezine etc.).

B. Excipienţii – sunt utilizaţi pentru obţinerea formei şi se aleg în funcţie de caracterele fizico-chimice ale substanţelor active şi de cantităţile în care acestea sunt prescrise.

Excipienţii trebuie să îndeplinească câteva condiţii şi anume:
- să fie inerţi chimic şi terapeutic;
- să aibă o bună conservabilitate;
- să corespundă exigenţelor pentru care au fost aleşi;
- să fie avantajoşi din punct de vedere economic.

Excipienţii utilizaţi se pot clasifica după următoarele criterii:

B_1. După starea fizică:
- excipienţi lichizi;
- excipienţi moi;
- excipienţi solizi.

B_2. După rolul îndeplinit:

a) Excipienţi aglutinaţi (adezivi, lianţi) – au rolul de a creşte coeziunea particulelor şi a contribui la obţinerea masei pilulare. În acest scop se pot utiliza diferite substanţe sau forme ca de exemplu:

a_1. sirop de glucoză;
a_2. sirop simplu;
a_3. mierea de albine;
a_4. mucilagul de metilceluloză, C.M.C. Na, Tragacanta;
a_5. unguent de glicerină (conform F.R. X);
a_6. polietilenglicoli;
a_7. unt de cacao;
a_8. excipient cu drojdie de bere care se prepară după următoarea formulă:

Drojdie de bere	100 g
Zahăr	45 g
Apă	50 g
Glicerină	30 g

Siropul preparat prin dizolvarea zahărului în apă se utilizează pentru triturarea drojdiei. După obţinerea unei mase omogene se adaugă glicerină după care se încălzeşte amestecul pe baia de apă, evaporând apa până la obţinerea unui excipient de consistenţă potrivită.

a_8. Sirop de Caramel. Acest sirop se prepară în următorul mod: se cântăresc 75 g zahăr într-o mensură, după care se încălzeşte zahărul pe sita de azbest sau la altă sursă calorică până când masa substanţei scade la 63 g. În continuare se adaugă apă până la 100 g şi se continuă încălzirea până la omogenizare.

b) Excipienţi dezagreganţi – sunt excipienţii care în prezenţa apei îşi măresc volumul contribuind astfel la dezagregarea pilulelor în tractul digestiv. În acest scop se pot utiliza: amidonul, glicerina etc.

c) Excipienţi diluanţi – sunt utilizaţi în prescripţii în care substanţele active sunt prescrise în cantităţi mici, cantitatea lor fiind insuficientă pentru a obţine pilule de 0,2-0,3 g.

d) Excipienţi adsorbanţi – sunt utilizaţi pentru prescripţiile în care sunt substanţe lichide sau moi şi contribuie la obţinerea unei mase plastice care se poate modela corespunzător. În acest scop se pot utiliza: pulberi vegetale, amidon, caolin etc.

e) Excipienţi consperganţi – sunt pulberi fine care sunt adăugate după rotunjirea pilulelor şi au scopul de a împiedica aderenţa pilulelor. Ca excipienţi consperganţi se utilizează: pulberea de licviriţie, pulberea de licopodiu, carbonat de calciu etc.

6.4.3. Prepararea pilulelor

Pilulele se pot prepara prin:
- modelare manuală;
- picurare;
- turnare în forme.

A. Prepararea pilulelor prin modelare manuală. Prepararea pilulelor prin această metodă are următoarele faze:

A_1. *Obţinerea masei pilulare*. Substanţele active fin pulverizate se triturează în mojar cu excipienţii luaţi în lucru până la obţinerea unei mase plastice omogene uşor de modelat. Când în formula de pilule sunt prescrise substanţe lichide (tincturi) sau fluide, acestea se evaporă pe baia de apă. Dacă în formula prescrisă sunt substanţe hidrofobe acestea se prelucrează prin emulsionare.

A_2. *Obţinerea magdaleonului*. Masa pilulară este transformată într-un cilindru subţire de lungimea cuţitului pilularului numită magdaleon. Magdaleonul se obţine pe cadrul pilularului confecţionat din lemn, iar pentru a împiedica aderenţa acestuia de pilular se utilizează consperganţi. Pentru substanţele colorate sau cu miros puternic rularea magdaleonului se face pe o coală de hârtie pergaminată. Magdaleonul se poate obţine şi utilizând presa pentru supozitoare, utilizând o matriţă cu diametru potrivit.

A_3. *Divizarea magdaleonului în pilule*. Magdaleonul obţinut se taie în pilule cu ajutorul pilularului. Pilularul este compus dintr-o placă dreptunghiulară din lemn cu anumite adâncituri: una pentru montarea cuţitului fix al pilularului şi alta pentru rotunjirea pilulelor. Cuţitul fix al pilularului este dreptunghiular şi se montează pe lăţimea pilularului având pe lăţimea cuţitului şanţuri semicilindrice paralele despărţite de o muchie ascuţită. Magdaleonul se fixează pe lungimea cuţitului. Tăierea magdaleonului se realizează cu un cuţit mobil asemeni celui fix acţionat manual printr-o mişcare caracteristică obţinându-se astfel pilulele propriu-zise. Pentru a obţine pilule corespunzătoare este indicat ca diametrul magdaleonului să fie cu 1/5 mai mic decât distanţa dintre muchiile şanţurilor semicilindrice a cuţitului.

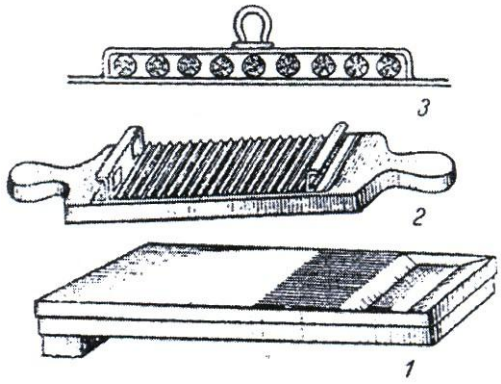


Figura 6.22. Pilular
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

A_4. *Rotunjirea şi conspergarea pilulelor*. În urma tăierii pilulelor este necesară rotunjirea care se realizează cu un disc din lemn. După rotunjirea pilulelor acestea se conspergă pentru a diminua aderenţa interpilulară pe timpul conservării.

B. Prepararea pilulelor prin picurare

La mijlocul secolului al XX-lea diferiţi specialişti ca Johanson, Miller şi alţii au pus la punct o nouă metodă de obţinere a pilulelor. Metoda constă în picurarea masei pilulare fluide într-un lichid răcit nemiscibil cu masa astfel încât să se realizeze solidificarea pilulelor obţinute. Pentru realizarea acestui deziderat este nevoie de excipienţi potriviţi şi de un lichid de răcire potrivit.

Ca excipienţi hidrosolubili se utilizează: polietilenglicoli, masă gelatinoasă etc.

Ca excipienţi liposolubili se pot utiliza: ulei de cacao sau alte grăsimi hidrogenate.

Lichidul de răcire poate fi: alcoolul, apa, uleiul.

Pentru obţinerea pilulelor în acest mod este nevoie de un aparat de picurare compus din trei părţi:

- un rezervor;

- o pâlnie de picurare;
- un vas colector.

Pentru obţinerea unor pilule corespunzătoare se impun următoarele condiţii:
- substanţa activă să fie solubilă sau miscibilă cu excipientul ales;
- natura fizico-chimică a excipientului să fie opusă lichidului răcitor;
- densitatea lichidului răcitor să fie inferioară masei pilulare;
- diametrul tubului de picurare să fie calibrat corespunzător;
- temperatura masei pilulare topite să fie doar cu câteva grade mai mult decât temperatura lichidului răcitor.

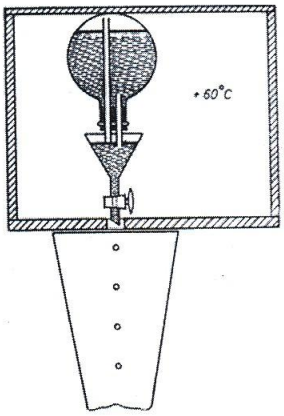


Figura 6.23. Dispozitivul lui Sandell pentru prepararea pilulelor prin picurare
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

Pilulele prin picurare se prepară în următorul mod: substanţa medicamentoasă se dizolvă, se emulsionează sau se suspendă într-un lichid aflat într-un rezervor în care amestecul este termostatat la temperatura necesară astfel încât masa fluidă a amestecului să picure printr-un orificiu calibrat cu o anumită viteză în lichidul răcitor. După solidificare pilulele se separă de lichidul răcitor şi dacă este necesar se vor consperga.

C. Prepararea pilulelor prin turnare în tipare

Este o metodă rapidă, comodă care constă în turnarea amestecului lichid de substanţă activă şi excipienţi în tipare de formă sferică.

În funcţie de substanţa activă se pot utiliza excipienţi:
- hidrosolubili (polietilenglicoli 400-600 etc.);
- liposolubili (unt de cacao, grăsimi hidrogenate).

Tiparele utilizate pentru turnare au formă sferică iar volumul trebuie sa fie corespunzător pentru a obţine pilule de 0,2-0,3 g.

Cantitatea de excipient necesară se calculează cu următoarea formulă:

$$x = n \cdot A - (f_1 s_1 + f_2 s_2 + ... + f_n s_n)$$

x – cantitatea de excipient necesară;
f – factor de dislocuire;
s – cantitatea substanţei active;
n – numărul de pilule care se prepară;
A – greutatea unei pilule în grame.

D. Acoperirea pilulelor

Acoperirea pilulelor se poate realiza în două moduri:
- acoperirea cu pulberi inerte;
- acoperirea cu pelicule continue.

D_1. *Acoperirea cu pulberi* – numită şi conspergare, a fost prezentată la prepararea pilulelor prin modelare manuală.

În acest scop se pot utiliza următoarele pulberi:
- licopodiu – pulbere vegetală fină;
- pulberea de licviriţie sau de alteea sunt de asemenea pulberi vegetale fine şi adsorbante;

– amidonul – utilizat pentru pilulele lipsite de umiditate, deoarece în prezenţa apei se transformă în cocă (o masă vâscoasă);

– caolinul – utilizat pentru substanţe oxidante (permanganatul de potasiu, nitratul de argint);

– grafitul – pentru pilulele cu săruri feroase pentru a proteja substanţa de oxidare.

D_2. *Acoperirea cu pelicule continue*. În acest scop se utilizează soluţii cu diferite substanţe care acoperă pilulele cu un strat fin protector dar care permite dezagregarea. În funcţie de compoziţia peliculei avem două tipuri de pelicule:

- gastrosolubile;
- enterosolubile.

a) Acoperirea cu pelicule gastrosolubile. În acest scop se utilizează următoarele modalităţi:

- Obducţiunea – este acoperirea pilulelor cu foiţe inerte chimic (argint, staniol). Metoda a fost utilizată încă de Avicena (aproximativ 1000 d.Hr.);
- Tolularea – constă în acoperirea pilulelor cu o soluţie eterică de balsam de tolu 20%. Pilulele se agită circular într-o patentulă sau capsulă de porţelan până la evaporarea eterului apoi dacă este nevoie se usucă în etuvă;
- Gelatinizarea – constă în acoperirea pilulelor cu o soluţie care conţine: gelatină (10%), zahăr, gumă arabică încălzindu-se până la obţinerea unor pelicule corespunzătoare.
- Acoperirea prin drajefiere – constă în acoperirea pilulelor cu un strat drajefiant format din zahăr. Pilulele umectate cu mucilag de gumă arabică se introduc într-un vas unde se găseşte pulberea de zahăr, lactoză, talc. Vasul se încălzeşte şi se roteşte energic.

b) Acoperirea cu pelicule enterosolubile

Aceste pelicule se aplică pilulelor care conţin substanţe iritante pentru mucoasa gastrică sau care se descompun în pH gastric.

În acest sens se utilizează următoarele modalităţi de acoperire:

- Acoperirea cu salol. În acest scop se utilizează o soluţie etero-alcoolică de salol 5% conţinând şi acid tanic 1,25%. Taninul are rolul de a diminua viteza de evaporare a eterului şi de a favoriza adeziunea salolului.
- Keratinizarea – constă în acoperirea pilulelor cu o peliculă de cheratină. În acest scop se pot utiliza soluţii de cheratină acidă 7% (în acid acetic) sau soluţie de cheratină bazică 5% (amoniac 50 g şi alcool 45 g).

Tipul de soluţie utilizat este în funcţie de compoziţia pilulei:

- soluţie alcalină pentru pilule cu săruri alcaline, pancreatina etc.;
- soluţie acidă pentru pilule cu săruri de argint sau alte substanţe cu caracter acid.
- acoperirea cu şerlac. Pilulele se acoperă cu o pulbere conspergantă (talc) apoi se introduce într-o capsulă care se agită circular cu o soluţie şerlac. La acoperirea a 100 g pilule se utilizează 1,5-3 g soluţie;
- acoperirea cu Zeină. Zeina este o proteină vegetală extrasă din porumb insolubilă în apă dar solubilă în mediu alcoolic. Pentru acoperire se utilizează o soluţie de 5% zeină cu 3% ulei de ricin;
- acoperirea cu acetoftalat de celuloză. În acest scop se utilizează o soluţie care conţine 3% acetoftalat de celuloză dizolvat într-un amestec de acetat de etil şi alcool 95^0 în cantităţi egale.

6.4.4. Caractere şi control. Conservare

Conform F.R. X pilulele trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- pilulele trebuie să fie uniforme ca mărime, greutate, să aibă o formă sferică menţinută pe întreaga perioadă de valabilitate.
- pilulele trebuie să fie omogene în secţiune (să nu se distingă cristale nici diferenţe de culoare);
- variaţia în greutate se determină pe 30 pilule, 27 pilule trebuie că aibă cel mult 10% abatere faţă de greutatea medie. Pentru un număr de 3 pilule se admite o abatere de maxim 20%;
- timpul de dezagregare trebuie să fie de cel mult două ore. Proba se efectuează pe 6 pilule conforme indicaţiilor de la monografia „Compressi”. Se consideră dezagregate pilulele înmuiate care nu prezintă un miez tare şi care la uşoară apăsare cu bagheta se deformează.

Pilulele enterosolubile trebuie să reziste cel puţin 2 ore în soluţie acidă de pepsină şi să se dezagrege în maxim o oră într-o soluţie bazică de pancreatină.

- conţinutul în substanţă activă se determină pe un număr de 3 pilule utilizând o metodă de dozare adecvată.

Conservarea. Pilulele se păstrează în vase uscate, bine închise, ferite de lumină. Se recomandă prepararea la nevoie.

6.4.5. Exemple de pilule

1. Rp.

Preparare	
Phenorbarbitali	gmma 0,03
Coffeini	gmma 0,05
Diazepami	gmma 0,002
Massae pilularum	q.s.
Misce fiat pilulae	
Dentur tales doses No XXX	
D.S. seara 2-3X1 pilule/zi	

Diazepamul se utilizează sub formă de comprimate.

Pentru a calcula numărul de comprimate necesare se procedează în următorul mod: se va înmulţi cantitatea de diazepam prescrisă cu numărul de administrări şi se împarte la cantităţile de substanţă conţinute pe un comprimat astfel aflăm numărul de comprimate necesare. După calcularea numărului de comprimate acestea se pulverizează într-un mojar de pulverizare după care se adaugă restul substanţelor prescrise în ordinea crescândă a greutăţilor şi descrescândă a densităţilor amestecându-se până la omogenizare. După omogenizare se adaugă treptat masa pilulară până la obţinerea unei mase asemănătoare plastilinei care apoi se transformă în magdaleon (pe corpul pilularului). Lungimea magdaleonului trebuie să fie egală cu lungimea cuţitului fix al pilularului. Magdaleonul astfel obţinut se pune pe partea fixă a cuţitului iar cu cuţitul mobil se taie obţinându-se astfel pilulele. După obţinerea pilulelor acestea se rotunjesc, se conspergă, se ambalează, se etichetează şi se conservă corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: efect tonosedativ.

2. Rp.

Preparare	
Phenobarbitali	gmma 0,30
Codeini phosphatis	gmma 0,20
Tioridazini	gmma 0,10
Papaverini hydrochloridi	gmma 0,90
Massae pilularum	q.s.
Misce fiat pilulae	
Divides in doses equales No XXX	
D.S. 3X1 pilue/zi	

Tioridazinul se va utiliza sub formă de drajeuri. Deoarece avem o prescripţie divisa cantitatea totală de tioridazin prescrisă o împărţim la cantitatea de tioridazin conţinută într-un drajeu. Pentru prescripţie se vor utiliza două drajeuri de tioridazin de 0,05 g.

Drajeurile de tioridazin se pulverizează într-un mojar de pulverizare după care se adaugă restul substanţelor prescrise în ordinea crescândă a greutăţilor şi descrescândă a densităţilor amestecându-se până la omogenizare. După omogenizare se adaugă treptat masa pilulară până la obţinerea unei mase asemănătoare plastilinei care apoi se transformă în magdaleon (pe corpul pilularului). Lungimea magdaleonului trebuie să fie egală cu lungimea cuţitului fix al pilularului. Magdaleonul astfel obţinut se pune pe partea fixă a cuţitului iar cu cuţitul mobil se taie obţinându-se pilulele. După obţinerea pilulelor acestea se rotunjesc, se conspergă, se ambalează, se etichetează şi se conservă corespunzător.

Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: anxiolitic, sedativ, analgezic (utilizat în distonii neurovegetative).

6.5. COMPRIMATE. COMPRESSI. TABULETTAE (F.R. X)

6.5.1. Generalităţi

A. Definiţie

Comprimatele sunt preparate farmaceutice solide care conţin doze unitare din una sau mai multe substanţe medicamentoase şi auxiliari obţinute prin comprimarea materialului pulverulent şi destinate administrării interne sau externe.

Din punct de vedere etimologic denumirea de comprimate provine din cuvântul latin „Comprimo-comprimare" care înseamnă „a comprima, a presa" subliniind modul de preparare a acestei forme. Denumirea de „tabuletta" provine din limba latină din cuvântul „Tabula-tubuleta" care înseamnă „tablă, tăbliţă" cuvânt care sugerează forma preparatului.

Principalele forme pentru comprimate sunt cilindrii aplatizaţi cu bazele mai mult sau mai puţin biconvexe, uneori sferice cu diametrul de 0,5-0,7 cm şi masa cuprinsă între 0,1-1 g.

B. Istoric

Comprimatele reprezintă astăzi cea mai răspândită formă farmaceutică, aproximativ 40% din producţia totală de medicamente fiind ocupat de comprimate. Dezvoltarea formei este legată de inventarea maşinii de comprimat. Prima maşină de comprimare a fost inventată de W. Brockedon în anul 1843. Ulterior alţi autori ca J.A: Ferran (1847), J.P. Remington (1875), Rosenthal (1873) şi J. Dunton (1876) contribuie la perfecţionarea acestei maşini obţinându-se noi tipuri de maşini mai perfecţionate.

Comprimatele au fost oficializate pentru prima dată în Farmacopeea britanică în anul 1885, apoi în Farmacopeea americană în anul 1916, în farmacopeea franceză în anul 1937 şi ulterior în alte Farmacopei.

În Farmacopeea Română comprimatele apar pentru prima dată oficializate în ediţia a V-a în 1943 în care figurează 4 monografii speciale alături de o monografie de „Generalităţi".

În FR VII apar 16 monografii, în Farmacopeea a VIII-a şi în suplimentele F.R. VIII apar 50 de monografii iar în F.R. X 47 monografii şi o monografie de „Generalităţi".

C. Avantaje

Utilizarea comprimatelor în terapie se bazează pe următoarele avantaje:

- posibilitatea dozării exacte a substanţelor medicamentoase active;
- posibilitatea preparării pe cale industrială cu randamente de producţie ridicate;
- comprimatele ocupă un volum mic raportat la substanţa activă conţinută;
- suprafaţa de contact cu mediul extern este mai mică decât la pulberi;
- administrare comodă (nu necesită personal calificat);
- posibilitatea corectării gustului şi mirosului prin utilizarea unor auxiliari potriviţi;
- posibilitatea fracţionării dozelor prin diferite crestături aplicate pe suprafaţa acestora;
- posibilitatea inscripţionării diferitelor litere ca modalitate de a deosebi diferitele comprimate;
- disponibilitate farmaceutică corespunzătoare.

D. Dezavantaje

- absorbţie inferioară pulberilor;
- posibilitatea unor iritaţii ale tractului digestiv datorită concentraţiilor mari de substanţe active eliberate într-o anumită porţiune;
- deglutiţie dificilă mai ales la copii;
- posibile interacţiuni între componente;
- necesitatea unor aparaturi costisitoare cât şi condiţii speciale pentru preparare.

E. Clasificare

Comprimatele farmaceutice se clasifică după mai multe criterii:

E_1. După numărul substanţelor active:

- comprimate simple (conţin o singură substanţă activă);
- comprimate compuse (conţin mai multe substanţe active).

E_2. După calea de administrare:

- comprimate uz intern;
- comprimate uz extern;
- comprimate uz parenteral.

E_3. După modul de întrebuinţare:

a) comprimate perorale – sunt comprimate care se înghit iar absorbţia substanţelor active are loc din tractul digestiv (stomac, intestin). Din această categorie fac parte următoarele tipuri de comprimate:

a_1) comprimate perorale propriu-zise (comprimate care se înghit sau se dizolvă în apă înainte de deglutiţie). Acest tip de comprimate pot să aibă diferite forme (rotundă, cilindrică, ovală, triunghiulară, discoidală etc.);

a_2) comprimate de mestecat – sunt comprimate care se sfărâmă sau se dizolvă în cavitatea bucală fiind înghiţite ulterior. Acest tip de comprimate conţin îndulcitori şi aromatizanţi necesari pentru acest mod de administrare deoarece dezagregarea are loc în procent mare în cavitatea bucală;

a_3) comprimate cu acţiune prelungită – sunt comprimate care conţin principii active a căror eliberare are loc în mod treptat: o primă parte din substanţă este cedate rapid iar restul substanţelor active din comprimate sunt cedate ulterior pe măsura dezagregării comprimatului respectiv;

a_4) comprimate efervescente – sunt comprimate care conţin substanţe cu caracter acid şi substanţe cu caracter bazic care în mediu apos produc efervescenţă prin eliberare de bioxid de carbon. Comprimatele efervescente sunt administrate numai după dizolvare în apă sub formă de soluţii.

b) comprimate orale – sunt comprimate utilizate pentru efect topic în cavitatea bucală sau comprimate a căror substanţe medicamentoase active trec în circulaţia sistemică din această cavitate;

b_1) comprimate sublinguale – sunt comprimate care se administrează sublingual. Mucoasa sublinguală este foarte puternic vascularizată realizându-se o absorbţie sistemică ridicată. Pe această cale se administrează diferite substanţe medicamentoase (nitroglicerina, anumiţi hormoni etc.) care trec în circulaţia sistemică realizându-se un efect rapid, ocolindu-se primul pasaj hepatic şi de asemenea în funcţie de modul în care sunt preparate este asigurată o dezagregare lentă (între 20-60 minute) şi un efect retard a formei respective;

b_2) comprimate bucale – sunt comprimate care în primul rând au un efect topic local, fiind administrate pentru diferite afecţiuni ale mucoasei bucale (stomatite, glosite etc.);

c) comprimate pentru uz parenteral – aceste comprimate sunt obţinute în condiţii de preparare asemănătoare perfuziilor şi injecţiilor (preparare în condiţii sterile). Din această categorie fac parte următoarele tipuri de comprimate:

c_1) comprimate hipodermice – sunt comprimate având masa între 0,1-0,6 g, care au în compoziţie substanţe active şi auxiliari solubili, sunt preparate şi ambalate steril şi sunt utilizate pentru prepararea soluţiilor injectabile;

c_2) comprimate subcutanate – sunt comprimate care se administrează subcutanat după o incizie sub piele fiind administrate pentru principiile active (hormoni) la care se asigură o cedare treptată;

d) comprimate pentru uz extern – sunt comprimate care se administrează extern după dizolvare pe epitelii sau în diferitele cavităţi ca atare sau sub formă de soluţii. Din această categorie amintim următoarele tipuri de comprimate uz extern:

d_1) comprimate pentru soluţii uz extern – sunt comprimate destinate obţinerii diferitelor soluţii pentru uz extern;

d_2) comprimate oftalmice – sunt comprimate cu diametrul de circa 0,3 cm, cu masa de câteva cg care se dizolvă rapid în urma aplicării pe mucoasa oculară;

d_3) comprimate vaginale – sunt comprimate de forme speciale care se administrează ca atare sau după dizolvarea lor sub formă de irigaţii. În general, acest tip de comprimate conţin diferite substanţe antimicrobiene;

d_5) comprimate uretrale – sunt comprimate de forme speciale destinate administrării în uretră;

d_6) conuri dentare - sunt comprimate de uz special (utilizate în medicaţia stomatologică) conţinând substanţe antimicrobiene, anestezice locale etc.;

d_7) comprimate pentru uz veterinar – sunt comprimate care se obţin în acelaşi mod ca şi comprimatele obişnuite dar au formă şi dimensiuni diferite.

6.5.2. Formularea comprimatelor

Pentru obţinerea comprimatelor se utilizează:
- substanţe medicamentoase;
- auxiliari.

A. Substanţe medicamentoase. Un număr foarte mare de substanţe active , solide de consistenţă moale sau lichide sunt prelucrate sub formă de comprimate. Deoarece un număr limitat de substanţe active se pretează comprimării directe, pentru obţinerea comprimatelor este necesară utilizarea diferiţilor auxiliari.

Posibilitatea comprimării directe depinde de mai mulţi factori:
- gradul de aderenţă a particulelor substanţelor respective;
- forma cristalină etc.

Pentru comprimarea directă se pretează substanţe care cristalizează în sistemul cubic.

B. Substanţe auxiliare

La prepararea comprimatelor se utilizează diferiţi auxiliari: diluanţi, aglutinanţi, dezagreganţi, lubrifianţi, coloranţi, edulcoranţi, stabilizanţi etc.

În continuare vor fi prezentaţi principalii auxiliari utilizaţi la prepararea comprimatelor:

B_1. Excipienţi diluanţi – sunt auxiliari utilizaţi când cantitatea de substanţă activă este insuficientă pentru a obţine comprimate de o mărime corespunzătoare. Diluanţii utilizaţi la prepararea comprimatelor trebuie să prezinte următoarele proprietăţi: inerţie chimică, inerţie fiziologică, să nu fie toxici şi să se preteze prelucrării prin comprimare etc. De multe ori diluanţii utilizaţi au şi alte proprietăţi importante în obţinerea comprimatelor şi anume: aglutinare, dezagregare etc.

În continuare vom prezenta principalii diluanţi utilizaţi la obţinerea comprimatelor:

a) **Acidul boric** – este diluant utilizat pentru obţinerea comprimatelor uz extern (comprimate vaginale, comprimate pentru băi oculare etc.). Acidul boric este solubil în apă la cald şi are proprietăţi lubrifiante;

b) **Amidonul** – se prezintă sub formă de substanţă albă, este inert chimic, avantajos economic şi utilizat frecvent la prepararea comprimatelor. În afară de utilizarea ca diluant amidonul mai are şi alte proprietăţi şi anume: este aglutinant, dezagregant, lubrifiant etc. Amidonul utilizat ca diluant pentru obţinerea comprimatelor poate avea diferite provenienţe: amidon de porumb, grâu, orez şi cartof şi are un procent de umiditate cuprins între 11-14%. Pentru obţinerea comprimatelor în industria farmaceutică se utilizează frecvent asocierea între amidon şi lactoză în raport 7/3 la obţinerea granulatului simplu;

c) **Celuloza microcristalină** – este utilizată ca diluant în concentraţii cuprinse între 5-20% pretându-se şi la comprimarea directă. În afară de utilizarea ca diluant celuloza are şi bune proprietăţi reologice, liante şi dezagregante. De asemenea acest auxiliar conferă o rezistenţă mecanică bună comprimatelor respective;

d) **Clorura de sodiu** – este utilizată în mod special pentru obţinerea comprimatelor parenterale datorită solubilităţii în apă pe de o parte şi datorită posibilităţii de a fi utilizată ca izotonizant pe de altă parte. Comprimatele care conţin clorură de sodiu pot fi obţinute prin comprimarea directă datorită faptului că substanţa cristalizează în sistemul cubic.

Dezavantajul utilizării acestei substanţe ca diluant este corodarea pieselor maşinii de comprimat sau a altor ustensile mecanice utilizate în procesul de comprimare;

e) **Fosfatul de calciu** – este utilizat ca diluant având şi proprietăţi absorbante faţă de diferite uleiuri;

f) **Glucoza** – este un diluant folosit frecvent pentru prepararea comprimatelor de supt, deoarece se dizolvă lent şi are un gust plăcut. De asemenea, este utilizată şi pentru obţinerea comprimatelor vaginale datorită influenţei favorabile asupra pH-ului din această cavitate, pH cu influenţă asupra florei vaginale;

g) **Lactoza** – se prezintă sub formă de pulbere albă, solubilă în apă, fiind excipientul cel mai des utilizat pentru obţinerea comprimatelor. În practică se utilizează două varietăţi de lactoză şi anume: lactoză anhidră şi lactoză hidratată. Lactoza poate reacţiona cu unele substanţe care au grupare amină rezultând coloraţii brune. Lactoza este recomandată pentru obţinerea comprimatelor parenterale datorită solubilităţii ridicate. Un dezavantaj al utilizării lactozei (în afară de posibilele reacţii chimice cu anumite substanţe în modul indicat anterior) este faptul că rezultă comprimate dure cu timp de dezagregare ridicat;

h) **Manitolul** – este un diluant solubil utilizat pentru obţinerea comprimatelor pentru supt, comprimate de mestecat sau alt tip de comprimate orale. Manitolul este recomandat pentru obţinerea comprimatelor parenterale datorită rezistenţei acestuia la temperaturile ridicate de sterilizare. Manitolul are doar 72% putere edulcorantă faţă de zahăr;

i) **Pulberea de cacao** – este un auxiliar diluant utilizat mai ales pentru obţinerea comprimatelor de supt unde se asociază de obicei cu zahăr şi amidon. Datorită autooxidării acest auxiliar poate râncezi în timp determinând un gust şi miros neplăcut comprimatelor respective;

j) **Sorbitolu**l – este izomerul optic al manitolului fiind o substanţă higroscopică fapt pentru care este indicată asocierea cu substanţe efluoerescente . Sorbitolul se utilizează pentru obţinerea comprimatelor pentru diabetici;

k) **Zaharoza** – este un diluant utilizat în mod deosebit pentru comprimate de supt sau sublinguale având avantajul dizolvării lente respectiv cedării treptate a substanţelor din comprimatul respectiv. Pentru comprimatele obişnuite se utilizează amestecuri de zaharoză şi lactoză în anumite proporţii.

Utilizarea zaharozei ca excipient are şi unele dezavantaje şi anume:

- aderenţă ridicată faţă de piesele maşinii de comprimat (matriţe, ponsoane etc.);
- comprimatele rezultate sunt dure având un timp de dezagregare ridicat;

l) **Alţi diluanţi** – pentru comprimate se pot utiliza şi alţi excipienţi, de exemplu:

- ***benzoatul de sodiu***, iodura de potasiu pentru comprimate cu cofeină respectiv iod cărora le măreşte solubilitatea în apă;
- ***pulberile vegetale*** (licviriţie, nalbă etc.) sunt utilizate mai ales pentru obţinerea comprimatelor colorate;

B_2. Excipienţi aglutinanţi (lianţi)

Au rolul de a mări aderenţa între particulele substanţelor utilizate la obţinerea comprimatelor. Pentru alegerea unui aglutinant bun trebuie studiată compatibilitatea liantului cu alte componente din formula comprimatului astfel încât să nu fie influenţată defavorabil dezagregarea.

Aglutinanţii trebuie să fie de asemenea ca şi diluanţii inerţi din punct de vedere chimic şi terapeutic. Pentru realizarea aglutinării se pot utiliza: soluţii lichide (pentru granularea umedă) sau substanţe solide pentru granularea uscată.

$B_{2.1.}$ Aglutinanţi utilizaţi pentru granularea umedă. Pentru aglutinarea umedă se pot utiliza: soluţii, solvenţi sau geluri.

a) **Solvenţi** – dintre solvenţii utilizaţi pentru aglutinare amintim: apa, acetona, alcoolul care în mod normal nu pot fi consideraţi aglutinanţi dar care prin dizolvare pot conferi amestecului de pulberi proprietăţi adezive;

b) **Amidonul** – se utilizează sub formă de mucilag şi este unul dintre aglutinanţii cei mai utilizaţi în industria farmaceutică. Are proprietăţi aglutinante bune dar prezintă dezavantajul creşterii timpului de dezagregare. Ca aglutinanţi se utilizează cele patru sorturi de amidon amintite anterior. În funcţie de provenienţa amidonului coca se obţine la diferite temperaturi şi anume:

- la 80^0C coca din amidon de porumb;
- la 64^0C coca din amidon de cartof;
- la 77^0C coca din amidon de cartof;
- la 81^0C coca din amidon de orez.

c) **Amidonul solubil** – este un produs obţinut prin hidroliza parţială a amidonului de cartof în mediu acid la o temperatură de 30^0C urmat de uscarea substanţei. Acest produs nu se dizolvă în apă la rece dar prin fierbere 1-2 minute dă o soluţie coloidală cu bune proprietăţi aglutinante;

d) **Gelatina** – se utilizează sub formă de soluţie apoasă sau hidroalcoolică în concentraţii cuprinse între 5-25%. Gelatina conferă comprimatelor respective o rezistenţă mecanică bună dar întârzie semnificativ dezagregarea comprimatelor respective;

e) **Glucoza** – se utilizează sub formă de soluţie apoasă sau hidroalcoolică în concentraţii de 25-50%;

f) **Lactoza** – se utilizează sub formă de soluţie, singură sau în asociere cu zahărul fiind indicată mai ales pentru comprimatele care conţin săruri de alcaloizi;

g) **Manitolul şi Levuloza** – au proprietăţi asemănătoare sorbitolului şi sunt utilizate ca şi acesta pentru obţinerea comprimatelor uz diabetic;

h) **Sorbitolul** – se utilizează sub formă de soluţie 70% dar datorită higroscopicităţii are utilizare limitată;

i) **Zaharoza** – se utilizează sub formă de sirop 50-60% şi este indicată mai ales pentru comprimatele cu dezagregare lentă. Uneori zahărul se poate utiliza pulverizat în amestec cu substanţele medicamentoase după care se adaugă apa realizând aglutinarea amestecului urmată apoi de granulare;

Tot pentru aglutinarea umedă se mai pot utiliza şi următoarele geluri:

- gel de carbopol 934 10%;
- gel de hidroxietilceluloză 4%;
- gel de carboximetilceluloză 6%;

şi următoarele mucilagii:

- mucilag de alcool polivinilic 5%;
- mucilag polivinilpirolidonă 5%;
- mucilag metilceluloză 4%

$B_{2.2.}$ Aglutinanţi utilizaţi pentru aglutinarea uscată

Pentru comprimarea directă cât şi pentru granularea uscată cu ajutorul brichetării se utilizează diferiţi aglutinanţi şi anume:

a) Polietilengligolii – sunt utilizaţi în procent de 15-20% sub formă de soluţie sau pulbere fină. Ca aglutinanţi la comprimarea directă se utilizează PEG 4000 şi PEG 6000 ultimul având dezavantajul că influenţează negativ dezagregarea crescând duritatea comprimatelor;

b) Celuloza microcristalină (Avicel) – este un aglutinant utilizat în amestec cu gel de hidroxid de aluminiu şi celuloză microcristalină având bune proprietăţi liante;

c) Acidul stearic. Parafina. Untul de cacao. Sunt de asemenea aglutinanţi utilizaţi la acest mod de granulare mai ales pentru obţinerea comprimatelor de supt.

B_{3}) Excipienţi dezagreganţi. Dezagreganţii au rolul de a desface comprimatul în următorul mod: comprimatul în granule iar ulterior granulele în pulberi fine. Dezagregarea este procesul invers aglutinării. În funcţie de viteza dezagregării avem următoarele tipuri de excipienţi dezagreganţi:

- dezagreganţi rapizi (metilceluloză, amidon etc.) care produc o dezagregare rapidă a comprimatului şi anume de 1-10 minute;
- dezagreganţi mijlocii (alginaţi de sodiu, calciu, gelatină, bentonită) care produc dezagregarea comprimatului în aproximativ 1 oră;
- dezagreganţi cu efect retard (antidezagreganţi) care prelungesc timpul de dezagregare a comprimatelor peste o oră. Din această categorie menţionăm: carbopolul, polietilenglicolii (4000; 6000).

În continuare vom prezenta următorii dezagreganţi utilizaţi la prepararea comprimatelor:

a) **Acid alginic şi alginatul de calciu** sunt substanţe insolubile în apă dar prin îmbibare cu apă îşi măresc volumul factor care contribuie la dezagregarea comprimatelor. Pentru a creşte viteza de dezagregare este recomandată asocierea cu Aerosil sau Carboximetilceluloză natrică;

b) **Agar-agarul** - este utilizat în concentraţie de 3-5% dar comprimatele rezultate au un aspect mat şi o nuanţă spre cenuşiu;

c) **Amidonul** – este cel mai utilizat dezagregant şi se utilizează în procente cuprinse între 5-20% raportat la masa comprimatului. Pentru o dezagregare eficientă este important ca amidonul să fie distribuit în masa comprimatului în următorul mod:- 25-50% intragranular;- 50-75% intergranular.Cantităţi mari de amidon scad timpul de dezagregare dar scad şi rezistenţa mecanică a comprimatului;

d) **Carboximetilceluloza sodică** – se utilizează în concentraţii de 2-3% sub formă de pulbere adăugată în amestecul de pulberi din compoziţia amestecului de comprimat.

e) **Formaldehid caseina** – se obţine din lapte prin precipitarea caseinei cu formaldehidă şi acid citric;

f) **Gelatina** – se utilizează în concentraţie de 10% deoarece nu prezintă o creştere considerabilă a volumului în prezenţa apei. Comprimatele cu gelatină au un aspect murdar dezavantaj care limitează utilizarea ei în concentraţii mari;

g) **Amestecuri efervescente** – sunt utilizate la obţinerea comprimatelor efervescente şi se impune ca substanţele componente să fie solubile în apă. Amestecul efervescent se utilizează în general pentru obţinerea comprimatelor care au un timp de dezagregare mare;

h) **Substanţe tensioactive** – sunt substanţe cu caracter amfifil care favorizează pătrunderea apei în comprimat şi umectarea substanţelor hidrofobe (substanţe auxiliare sau substanţe active) facilitând astfel dezagregarea. Ca substanţe tensioactive pot fi utilizate: laurilsulfatul de sodiu, Tween, dioctilsulfosuccinat de natriu etc. Substanţele tensioactive se pot

adăuga fie în lichidul de granulare fie sub formă de soluţii alcoolice adăugate peste amidonul utilizat ca dezagregant după care amestecul se usucă şi se atomizează.

B_4. Excipienţi lubrifianţi

Sunt auxiliari care ajută curgerea amestecului de pulberi asigurând o umplere uniformă a matriţei, evitând aderarea pulberilor de matriţă şi ponsoane cât şi asigură evacuarea comprimatului din matriţă. Lubrifianţii formează la suprafaţa particulelor şi comprimatelor un film uniform care diminuează frecarea dând comprimatelor respective un aspect elegant suprafeţei netede şi asigură o imprimare clară a diferitelor inscripţii aplicate pe suprafaţa comprimatelor.

Lubrifianţii au efect antagonist faţă de lianţi.

Lubrifianţii pot să fie clasificaţi din mai multe puncte de vedere. Munzel şi Kagi clasifică lubrifianţii în două categorii:

- agenţi de curgere (auxiliari care ameliorează alunecarea materialului de imprimat prin îmbunătăţirea caracterelor reologice);
- agenţi antiadezivi care evită aderarea materialului de matriţă şi ponsoane şi de asemenea favorizează eliminarea comprimatului din matriţă.

Strickland clasifică lubrifianţii în funcţie de rolul pe care îl îndeplinesc în următoarele grupe:

- lubrifianţi propriu-zişi: substanţe care scad frecarea comprimatului cu piesele maşinii de comprimat (matriţa, ponsoane) favorizând eliminarea acestuia;
- lubrifianţi glisanţi: auxiliari care îmbunătăţesc curgerea materialului din pâlnie în matriţă permiţând umplerea uniformă a matriţei în timpul procesului de fabricare;
- lubrifianţi antiadezivi – sunt auxiliari care scad forţele de coeziune (aderenţă) a particulelor din pulberea respectivă.

Pentru a mări efectul lubrifianţilor se recurge deseori la asocierea dintre lubrifianţi aparţinând diferitelor categorii, de exemplu: un lubrifiant propriu-zis + un glisant, un glisant + un antiaderent etc.

Lubrifianţii sunt utilizaţi în general în procente cuprinse între 1-5%. Curgerea materialului pentru comprimat este influenţată şi de umiditatea materialului, de aceea se impune ca în procesul de obţinere a comprimatelor materialul pulverulent utilizat să aibă umiditatea cuprinsă între anumite limite. În continuare vom prezenta câteva exemple de lubrifianţi:

a) **Acidul stearic. Stearina**. Se utilizează ca lubrifiant în concentraţie de 1-2% dar prezintă dezavantajul că măreşte timpul de dezagregare a comprimatelor. Stearina se adaugă sub formă de pulbere fină sau de soluţie eterică care este dispersată peste suprafaţa pulberii sau granulelor respective.

b) **Amidonul.** Este un lubrifiant utilizat des având proprietăţi lubrifiante de două ori mai puternice decât talcul şi polietilenglicolul 6000. Pentru a realiza o curgere bună este important utilizarea unui sort de amidon care să nu aibă o umiditate mai mult decât 5%. Proprietăţile lubrifiante cresc proporţional cu cantitatea utilizată. În practică amidonul se utilizează în procente de până la 10%. Pentru a îmbunătăţi caracteristicile reologice ale amestecului de pulberi amidonul se poate utiliza în amestec cu alte substanţe, de exemplu: cu oxid de Magneziu 0,5% sau cu stearină 3-10%.

c) **Caolinul.** Este un hidrosilicat de Aluminiu natural purificat care poate să fie utilizat ca lubrifiant ca atare sau în asociere cu alţi lubrifianţi, de exemplu: stearat de calciu şi magneziu în concentraţie de 20-25% sau cu parafină solidă şi stearină în concentraţie de 15% crescând astfel acţiunea lubrifiantă.

d) **Grăsimi.** Uleiuri. Geluri. Lubrifianţi graşi dau în general bune efecte lubrifiante dezavantajul fiind metoda greoaie prin care aceşti auxiliari sunt introduşi în amestecul de pulberi. În general acest tip de lubrifianţi sunt dizolvaţi în eter operaţie greoaie, dificilă şi cu cost economic ridicat. Din această categorie amintim următorii excipienţi: untul de cacao, untul de cocos, ceara de albină etc.

e) **Lubrifianţi solubili**. Sunt utilizaţi în general la prepararea comprimatelor solubile în primul rând a comprimatelor efervescente. Dintre lubrifianţii utilizaţi în acest scop amintim: laurilsulfatul de sodiu care are bune proprietăţi reologice, favorizează dezagregarea şi nu influenţează negativ rezistenţa mecanică. Alţi lubrifianţi din această categorie sunt polietilenglicolii care se utilizează sub formă de pulberi foarte fine care se adaugă amestecului de pulberi.

f) **Siliconi.** Sunt auxiliari utilizaţi sub formă de uleiuri în concentraţii de 1-2% sau sub formă de emulsii. Pentru a creşte efectul siliconilor uneori sunt utilizaţi în asociere cu alţi lubrifianţi, de exemplu: stearatul de magneziu sau talc. Un avantaj importat la utilizării

siliconilor este că prezintă o inerţie chimică faţă de majoritatea substanţelor medicamentoase formulate sub formă de comprimate.

g) **Talcul**. Este cel mai utilizat lubrifiant. În F.R. X proporţia de talc utilizată la fabricarea comprimatelor este limitată la cel mult 3%. Dezavantajul utilizării acestei substanţe este că provoacă intern granuloame, dezavantaj întâlnit la toţi silicaţii. Talcul se utilizează de obicei în amestec cu alţi lubrifianţi:

- talc + aerosil + stearat de magneziu 8/1/1;
- stearat de magneziu + talc 1/9;
- emulsii silicon + aerosil + talc 2/1/7.

Chiar atunci când se utilizează în amestec cu alţi lubrifianţi procentul total de lubrifianţi care conţine talc nu poate depăşi 3%.

h) **Uleiuri minerale**. Dintre uleiurile minerale cel mai utilizat este uleiul de parafină în concentraţie de 1-2% adăugat peste materialul pulverulent dizolvat în eter. Un amestec cu bune proprietăţi lubrifiante conţinând ulei mineral este următorul: ulei de parafină 0,5% + talc 3%.

B_5. Alte componente ale comprimatelor

$B_{5.1}$ Coloranţi

Coloranţii utilizaţi pentru obţinerea comprimatelor sunt substanţe avizate de Ministerul Sănătăţii şi Familiei şi de asemenea utilizaţi şi în industria alimentară. Majoritatea comprimatelor sunt de culoare albă, dar uneori se preferă utilizarea diferiţilor coloranţi cu scopul de a fi mai uşor identificate anumite comprimate. Un colorant este acceptat pentru obţinerea comprimatelor dacă îndeplineşte următoarele condiţii:

- inerţie chimică şi fiziologică;
- lipsă de toxicitate;
- solubilitate în apă;
- să aibă putere colorantă în concentraţii cât mai mici;
- stabilitate în prezenţa luminii şi temperaturii;
- compatibilitate cu cât mai multe substanţe medicamentoase active sau auxiliari;
- să nu prezinte miros şi gust dezagreabil;
- stabilitate faţă de oxidări, reduceri şi variaţii ale pH-ului;
- preţ scăzut etc.

Coloranţii cei mai utilizaţi pentru obţinerea comprimatelor sunt: roşu de amarant, indigotină, galben de tartrazină, albastru de metilen, pioctanină etc. Încorporarea coloranţilor se face fie sub formă de pulberi foarte fin,e fie după dizolvarea într-un solvent potrivit sub formă de soluţie apoasă, alcoolică etc.

$B_{5.2.}$ Aromatizanţi

Sunt auxiliari utilizaţi în mod deosebit pentru prepararea comprimatelor orale (masticabile, comprimate de supt etc.). Adăugarea acestor auxiliari se realizează fie sub formă de pulberi foarte fine, fie dizolvaţi în solvenţi potriviţi.

$B_{5.3.}$ Edulcoranţi

Sunt auxiliari foarte importanţi pentru obţinerea comprimatelor orale. Din această categorie amintim câţiva dintre cei mai utilizaţi edulcoranţi: zahăr, manitol, sorbitol, ciclamat de sodiu, aspartan, zaharină etc.

$B_{5.4.}$ Stabilizanţi

Sunt auxiliari utilizaţi cu scopul de a creşte stabilitatea substanţelor medicamentoase. În această categorie amintim următoarele tipuri de auxiliari utilizaţi cu scopul de a creşte stabilitatea substanţelor active şi anume: substanţe tampon, antioxidanţi, adsorbanţi utilizaţi mai ales pentru substanţele care sunt sensibile la umiditate, sau la acţiunea acidului clorhidric din sucul gastric (carbonat de calciu, citrat de calciu etc.)

6.5.3. Prepararea comprimatelor

Comprimatele farmaceutice se obţin prin două moduri:

- prin comprimarea directă;
- comprimare prin intermediul granulării.

A. Comprimarea directă. Pentru acest mod de comprimare se utilizează doar substanţe care cristalizează în sistemul cubic (mai puţin numeric).

B. Comprimarea prin intermediul granulării. Majoritatea comprimatelor farmaceutice se obţin utilizând acest mod de comprimare şi în continuare vom prezenta fazele importante ale acestui proces, şi anume:

- uscarea substanţelor active;
- pulverizarea componentelor;
- amestecarea pulberilor;
- granularea;
- uscarea granulatului şi amestecarea cu auxiliari lubrifianţi;
- comprimarea.

B_1. Uscarea, pulverizarea şi amestecarea pulberilor

Aceste operaţii sunt etape premergătoare obligatorii în procesul de comprimare în care se urmăreşte obţinerea unui amestec de particule cu dimensiuni cât mai apropiate respectiv cu grad de omogenitate ridicat. Pentru realizarea acestor operaţii este nevoie de o aparatură adecvată iar prezentarea operaţiilor menţionate anterior cât şi a aparaturii utilizate au fost făcute în capitolul 6.1. „Pulberi", în capitolul 6.3. „Granule" cât şi în capitolul din „Partea generală. Operaţii farmaceutice generale".

B_2. Granularea. Este operaţia prin care amestecul de pulberi este transformat în agregate de particule. Prin granulare se realizează o creştere a coeziunii particulelor din amestecul de granule, creşte mobilitatea particulelor cât şi de asemenea se îmbunătăţeşte curgerea amestecului îmbunătăţind astfel procesul comprimării. Procesul de granulare cuprinde două faze distincte:

- faza de agregare (când amestecul de particule în prezenţa lianţilor se transformă într-o masă aderentă;
- faza de dispersare (când masa respectivă este transformată în granule).

Granularea poate avea loc în două moduri:

- pe cale uscată;
- pe cale umedă:

Pentru ca un granulat să fie corespunzător în procesul de comprimare este nevoie să îndeplinească următoarele condiţii:

- granulele să fie uniforme;
- să aibă mobilitate acceptabilă;
- să aibă rezistenţa mecanică corespunzătoare;
- să fie potrivite ca dimensiune (nici prea mari nici prea mici);
- să aibă o dezagregare corespunzătoare.

$B_{2.1.}$ Granularea pe cale uscată

Operaţia constă în transformarea amestecului de pulberi în comprimate cu volum mare denumite *brichete* urmată de mărunţirea acestora până la dimensiuni corespunzătoare sitelor III-IV şi îndepărtarea surplusului de pulberi care va fi granulat ulterior.

Acest mod de granulare este utilizat pentru substanţele termolabile cât şi pentru cele care sunt sensibile în prezenţa umidităţii.

$B_{2.2}$ Granularea pe cale umedă

Acest mod de granulare comportă următoarele faze:

- umectarea pulberilor;
- transformarea masei în granulate;
- uscarea şi omogenizarea granulatelor;
- separarea granulelor de pulberi.

a) Umectarea amestecului. Operaţia se realizează cu diferite soluţii aglutinante sau solvenţi (apă, alcool etc.) şi dispersarea amestecului astfel obţinut prin trecerea acestuia prin site sau plăci perforate cu diametrul cuprins între 0,8-1,5 mm. Cantitatea aglutinantului utilizat are o importanţă deosebită deoarece influenţează calitatea granulatului în următorul mod:

- o cantitate insuficientă de aglutinant dă granule sfărâmicioase;
- o cantitate prea mare de aglutinant dă granule dure.

Aglutinanţii utilizaţi pentru granularea umedă au fost prezentaţi în capitolul „Granulata" cât şi la „Formularea comprimatelor".

b) Transformarea masei în granulat. Operaţia se realizează prin diferite modalităţi, şi anume;

- prin presare când masa de material este transformată în granule sub acţiunea unei presiuni mecanice care o determină să traverseze o suprafaţă perforată (sită, placă).

Operaţia se poate realiza atât manual cât şi mecanic cu ajutorul granulatoarelor.

- prin agitare când materialul supus granulării este mişcat deasupra unei site;

- prin tăiere - operaţia este realizată prin trecerea masei printr-un disc perforat.

În practică se utilizează diferite tipuri de granulatoare şi anume:

b_1) Granulatoare cu viteză redusă. În această categorie se încadrează următoarele tipuri de granulatoare:

- granulatorul clasic;
- granulatorul rotativ;
- granulatorul oscilant.

Aceste tipuri de granulatoare au fost prezentate în capitolul *Granulata*.

b_2) Granulatoare de mare viteză. În această categorie de asemenea prezentată în capitolul *Granulata* se încadrează diferite tipuri de granulatoare dintre care amintim:

- granulatorul cu ciocane – care realizează granularea în urma presiunii mecanice executate de lovirea amestecului supus granulării de dispozitive mecanice sub formă de ciocane;

b_3) Granulatoare care realizează această operaţie prin tehnica suspendării amestecului de pulberi în aer sau în pat fluidizat (şi acest tip de granulatoare a fost prezentat în capitolul „Granulata"). Utilizând acest tip de granulatoare, pulberea supusă granulării este menţinută în suspensie datorită unui curent de aer cald introdus prin partea inferioară a aparatului. Lichidul de granulare este introdus sub presiune printr-o duză sub formă de particule foarte fine care venind în contact cu pulberea realizează granularea acesteia, apoi datorită curentului de aer cald se realizează uscarea granulelor şi apoi îndepărtarea lor prin scăderea greutăţii în urma vaporizării lichidului utilizat la granulare.

c) Uscarea granulatelor. Granulele se etalează pe tăvi speciale în straturi de aproximativ 1 cm unde se supun uscării la o temperatură potrivită în funcţie de proprietăţile fizico-chimice a substanţelor din compoziţia granulatului. Pentru realizarea unei uscări corespunzătoare este nevoie de un timp bine determinat. Scurtarea timpului de uscare poate afecta calitativ granulatul prin pierderea rapidă a umidităţii rezultând granulate care formează o crustă în exterior.

Există mai multe modalităţi de uscare a granulatelor şi anume:

- uscarea cu aer cald în etuve sau în camere cu ventilaţie specială unde granulatele sunt expuse pentru uscare la temperaturi între 35-50^{0}C timp de 6-15 ore;
- uscarea cu ajutorul radiaţiilor infraroşii. Metoda este utilizată în general pentru materiale cu un conţinut scăzut de umiditate;
- uscare la temperatură şi presiune scăzută utilizată pentru granulatele care au în compoziţie substanţe termolabile;
- uscarea care utilizează efectul termic al radiaţiilor de radiofrecvenţă (microunde);

d) Uniformizarea granulatelor. Operaţia este foarte importantă pentru îndepărtarea excesului de pulbere cât şi pentru obţinerea unor granule uniforme. În acest scop materialul este trecut prin sitele III şi IV. Operaţia este necesară deoarece prin granule uniforme se realizează umplerea matriţei cu cantităţi corespunzătoare de material. După granulare, uscare, cernere materialul se amestecă cu alţi auxiliari solizi sau dizolvaţi în solvenţi volatili cu rol în dezagregarea comprimatelor în granule şi cu lubrifianţi după care granulele sunt supuse procesului de comprimare.

$B_{2.3.}$ Metode speciale de granulare

a) Granularea în turbine. Conform acestei metode materialul de granulat se introduce sub formă de pulberi fine într-un recipient închis în mişcare care se roteşte cu o viteză de aproximativ de 30 rotaţii/min. În acest granulator pulberea este amestecată iar cu ajutorul unui pistol de pulverizare este introdus lichidul aglutinant. După aglutinare în turbină se introduce un curent de aer cald care realizează uscarea granulatelor rezultate operaţia efectuându-se în aproximativ 30 de minute.

B_3. Comprimarea

Este operaţia imediat următoare granulării şi se realizează cu ajutorul maşinilor de comprimat. O maşină de comprimat este formată din următoarele părţi importante:

a) Matriţa fiind reprezentată de o deschizătură circulară realizată într-o placă de oţel inox având diametrul tabletei în care este introdus amestecul din care va rezulta comprimatul;

b) Două ponsoane – un ponson superior şi un ponson inferior ambele confecţionate din oţel inox care sub influenţa unei forţe mecanice realizează comprimarea materialului. Pe suprafaţa circulară a ponsoanelor pot fi realizate diferite inscripţii care în momentul comprimării vor fi imprimate pe suprafaţa comprimatelor;

c) Pâlnia de alimentare sau distribuitorul – în care se introduce materialul pentru comprimat şi din care este distribuit periodic materialul în matriţă.

În funcţie de construcţie avem următoarele tipuri de maşini de comprimat.

$B_{3.1.}$ Maşini de comprimat cu excentric

La acest tip de maşină pâlnia de distribuţie este mobilă iar matriţa fixă. Funcţionarea acestei maşini este realizată în şase faze, faze care sunt prezentate în figura 6.24.:

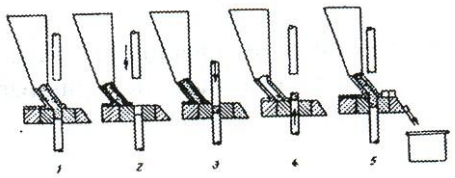


Figura 6.24. Fazele comprimării pentru tipul de maşini cu excentric
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 1999)

Cei 6 timpi (faze) de funcţionare sunt următorii:

a) timpul I – matriţa este umplută de material din pâlnia de alimentare iar ponsonul inferior se găseşte la baza matriţei;

b) timpul II – pâlnia de alimentare se retrage, ponsonul inferior se menţine în poziţia iniţială iar ponsonul superior coboară spre matriţă;

c) timpul III – ponsonul inferior rămâne în poziţia iniţială iar ponsonul superior realizează comprimarea amestecului;

d) timpul IV – ponsonul superior se retrage în poziţia iniţială;

e) timpul V - ponsonul inferior se ridică până la baza superioară a matriţei eliminând comprimatul din matriţă;

f) timpul VI – comprimatul este împins de către pâlnia de alimentare într-un vas de colectare pâlnia revenind deasupra matriţei şi realizând o nouă umplere a acestuia cu material.

Înainte de a începe comprimarea sunt necesare câteva operaţii premergătoare pentru ca operaţia să decurgă în condiţii tehnice corespunzătoare şi anume:

- reglarea poziţiei ponsonului inferior;
- punerea la punct a dozajului;
- reglarea consistenţei comprimatelor dependentă de presiunea necesară comprimării etc.

Maşina de comprimat cu excentric se utilizează limitat datorită randamentului scăzut.

$B_{3.2.}$ Maşini de comprimat rotative

Acest tip de maşini au pâlnia de alimentare fixă iar ansamblul matriţă-ponsoane se rotesc astfel încât matriţele aşezate pe o suprafaţă circulară să ajungă periodic în dreptul pâlniei de alimentare din care este distribuit materialul de comprimat.

Acest tip de maşini au un număr de 20-25 de matriţe şi realizează un randament ridicat.

$B_{3.3.}$ Maşini de comprimat mixte

Acest tip de maşini au o construcţie mai complexă având atât pâlnia cât şi ansamblul matriţă-ponsoane mobile. Randamentele acestor maşini sunt ridicate şi comprimatele obţinute sunt de calitate bună.

În procesul de comprimare pot apărea diferite probleme care pot fi generatoare de anumite defecte la comprimatele rezultate şi anume:

- când presiunea de comprimare nu a fost suficientă, sau masa de aglutinant a fost prea mică pot rezulta comprimate sfărâmicioase;
- când umiditatea granulatului este mare sau suprafaţa de presare a pieselor maşinii care vin în contact cu comprimatul prezintă diferite asperităţi pot rezulta comprimate neuniforme datorită aderenţei materialului pe ponsoane;
- când se utilizează cantităţi prea mari de aglutinanţi şi lubrifianţi pot rezulta comprimate cu un timp de dezagregare necorespunzător.

6.5.4. Comprimate de uz special

În cadrul acestei grupe vor fi prezentate următoarele tipuri de comprimate:

a) *Comprimate bucale*: Sunt comprimate plate, subţiri având ca diluant, zahăr, sorbitol, lactoză, manitol etc. Aglutinanţi utilizaţi trebuie să determine o dezagregare lentă a comprimatelor deoarece acţiunea terapeutică are loc în această cavitate. Acest tip de comprimate se utilizează în diferite afecţiuni a cavităţii bucale, prin administrarea lor urmărindu-se în primul rând un efect topic.

b) *Comprimate efervescente pentru inhalaţii-gargarisme*, sunt comprimate care conţin în compoziţie uleiuri volatile (care au efect antiinflamator, anestezic, antiseptic) alături de un amestec efervescent şi care eliberează principiile active după introducerea comprimatelor în apă fierbinte, iar efectul terapeutic se obţine în urma inhalării vaporilor rezultaţi. Ca amestec efervescent se poate utiliza: acid boric + bicarbonat de sodiu. Alţi auxiliari utilizaţi pot fi: zahăr, lactoză, amidon, metilceluloză, carboximetilceluloză.

c) *Comprimate efervescente*, sunt comprimate care conţin în compoziţie atât substanţe cu caracter acid (acid citric, tartric, malic etc.) cât şi substanţe cu caracter alcalin (bicarbonat de sodiu sau calciu) alături de substanţele medicamentoase. Datorită amestecului efervescent aceste comprimate în prezenţa apei reacţionează eliberându-se bioxid de carbon care are atât rol dezagregant cât şi rolul de a da un gust plăcut comprimatelor respective. Acest gen de comprimate se pot obţine în mai multe moduri:

- prin granularea separată a componentelor acide şi respectiv a componentelor bazice urmată de amestecarea ulterioară a granulelor respective şi comprimarea granulatului obţinut;
- granularea amestecului prin metoda fuziunii la cald;
- granularea amestecului cu un alt solvent de exemplu alcool, evitându-se apa care este mediu prielnic pentru reacţia dintre componentele amestecului efervescent;

d) *Comprimate hipodermice*, sunt comprimate preparate aseptic, conţinând substanţe medicamentoase şi auxiliari solubili în apă, care se utilizează după dizolvarea comprimatului (ambalat într-un flacon steril) într-un solvent steril obţinându-se soluţii injectabile care se administrează hipodermic.

e) *Comprimate subcutane*, numite şi comprimate implant, sunt comprimate preparate steril în condiţii speciale şi de asemenea conservate în condiţii speciale având în compoziţie auxiliari adecvaţi şi prezentându-se sub diferite forme: sferică, ovoidală, discoidală.

f) *Comprimate sublinguale*. Sunt comprimate din care substanţele active sunt absorbite sublingual urmărindu-se prin acest mod de administrare un efect sistemic. Şi la acest tip de comprimate se urmăreşte o dezagregare lentă (20-60 minute) pentru a asigura o cedare treptată a substanţelor active. Comprimatele sublinguale au formă lenticulară sau platâ utilizându-se pentru prepararea lor, ca şi la comprimatele bucale, diferiţi auxiliari cu aromatizanţi şi edulcoranţi etc.

g) *Comprimate vaginale*. Sunt comprimate care se introduc în vagin, sau se dizolvă în apă iar soluţia rezultată este utilizată pentru spălături vaginale. Acest tip de comprimate au formă de cilindrii plaţi sau uşor bombaţi alungiţi şi rotunjiţi la extremităţi cu o masă cuprinsă între 0,5-28 g. Acest tip de comprimate pot avea o dezagregare normală, cu efervescenţă sau o dezagregare întârziată (efect retard). Dintre diluanţii cei mai utilizaţi este lactoza, care sub acţiunea bacilului Döderlein în acid lactic rezultând un pH egal cu 4,5, pH nefavorabil dezvoltării micozelor vaginale. Alţi auxiliari utilizaţi sunt în general aceiaşi ca şi la comprimatele obişnuite. Pentru micşorarea pH-ului se mai pot utiliza diferiţi acizi: acid citric, acid adipic, acid boric, acid tartric iar ca şi conservanţi se utilizează parabenul. Comprimatele efervescente de uz vaginal conţin în compoziţia lor substanţe eliberatoare de oxigen la pH acid, ca de exemplu: peroxid de magneziu (MgO_2).

6.5.5. Caractere. Control. Conservare

A. Controlul comprimatelor

A_1. Controlul fizic

a) Aspectul. F.R. X prevede pentru comprimate respectarea obligatorie a următoarelor caractere: aspect uniform, respectarea formei prevăzută în momentul brevetării produsului, margini intacte, suprafaţă plană sau convexă, cu gust, miros şi culoare caracteristice componentelor.

b) Dezagregarea. Este procesul invers comprimării. Prin dezagregare comprimatul se desface mai întâi în granule, iar apoi granulele se desfac în pulberile din care sunt compuse. Ca metode de dezagregare avem:

- dezagregarea în vitro, care se realizează prin menţinerea comprimatului într-un lichid artificial, care imită mediul din tractul digestiv: ca valoarea pH-ului, temperatură, şi mişcare (pentru respectarea acestei condiţii se impune în timpul determinării agitarea vasului care conţine comprimatul şi lichidul dezagregant)

- dezagregarea in vivo. Conform F.R. X comprimatele neacoperite trebuie să se dezagrege în cel mult 15 minute dacă monografia nu prevede altfel iar comprimatele efervescente în cel mult 5 minute.

c) Uniformitatea masei se determină în felul următor: se cântăresc 20 de comprimate neacoperite, apoi se calculează masa medie. În continuarea, aceleaşi comprimate se cântăresc şi individual, iar masele individuale poate să prezinte faţă de greutatea medie abaterile prevăzute în tabelul următor:

Tabel 6.14.

Masa medie a comprimatului	Abatere admisă	
	A (18 cp)	B (2 cp)
Până la 150 mg	±10%	± 15%
150 mg până la 300 mg	± 7,5%	± 11%
300 mg şi mai mult de 300 mg	± 5%	± 7,5%

d) Rezistenţa mecanică se poate determina în diferite moduri şi anume:

d_1) Determinarea rezistenţei la rupere care poate fi realizată în următoarele moduri:

- în mod empiric lăsând comprimatul să cadă de la o anumită înălţime pe o suprafaţă netedă;

- cu ajutorul unor dispozitive speciale (aparat cu presiune pneumatică sau aparat cu resort etc.).

d_2) rezistenţa la rostogolire (şoc, agitare), se determină prin rostogolirea comprimatelor într-o tobă rotativă cu diametrul de 30 cm şi rotaţia de 25rot/min. Durata determinării este de 4 minute.

A_2. Controlul chimic

a) Identificarea se realizează conform monografiilor respective;

b) Determinarea cenuşii insolubile şi a talcului se face, de asemenea, conform indicaţiilor din monografia respectivă.;

c) Dozarea. Pentru dozare se procedează în următorul mod: 20 de comprimate cărora li se determină în prealabil masa medie, se mărunţesc şi se omogenizează. Conţinutul în substanţă activă pe comprimat se determină conform prevederilor din monografia respectivă.

Faţă de conţinutul declarat în substanţă activă pe comprimat se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul următor:

Tabel 6.15.

Conţinutul declarat în substanţă activă pe comprimat	Abatere admisă
Până la 10 mg	± 10%
10 mg şi până la 100 mg	± 7,5%
100 mg şi mai mult de 100 mg	±5%

A_3. Controlul bacteriologic: se determină conform indicaţiilor din F.R. X sau alte norme tehnice. Comprimatele nu trebuie să fie infestate cu germeni patogeni.

B. Administrarea comprimatelor

Se face în funcţie de tipul de comprimat, de calea de administrare şi de scopul terapeutic urmărit.

Comprimatele perorale se pot înghiţi ca atare cu puţină apă sau după dezagregarea în apă.

Comprimatele efervescente se administrează doar după dizolvarea în apă.

C. Conservarea comprimatelor

Comprimatele se pot păstra în ambalaje bine închise, în loc uscat, ferit de lumină, periodic verificându-se timpul de dezagregare.

D. Ambalarea

Comprimatele se pot ambala manual sau mecanizat în următoarele tipuri de ambalaje:

- tuburi din sticlă sau din metal;
- borcane;
- foi de celofan;

- cutii de material plastic etc.

Ambalajele individuale sunt ambalate în cutii de carton.

Închiderea recipientelor de sticlă sau metal se face cu un capac prevăzut cu filet, iar pentru foliile din material plastic se realizează prin termosudare mecanizată.

6.5.6. Comprimate oficinale în F.R. X

1. Compressi Acidi Acetylsalicylici
Comprimate de acid acetilsalicilic

Comprimatele de acid acetilsalicilic conţin 500 mg acid acetilsalicilic pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: analgezic, antipiretic.

2. Compressi Acidi Ascorbici
Comprimate de acid ascorbic

Comprimatele de acid ascorbic conţin 200 mg acid ascorbic pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hipovitaminoză C.

3. Compressi Acidi Nicotinici
Comprimat de acid nicotinic

Comprimatele de acid nicotinic conţin 100 mg acid nicotinic pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: vitamina PP.

4. Compressi Bromhexini Hydrochloridi
Comprimate de clorhidrat de bromhexin

Comprimatele de clorhidrat de bromhexin conţin 8 mg clorhidrat de bromhexin pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: expectorant.

5. Compressi Chlortalidoni
Comprimate de clortalidonă

Comprimatele de clortalidonă conţin 100 mg clortalidonă pe comprimat.
Acţiune farmaceutica: diuretic.

6. Compressi Chlorzoxazoni
Comprimate de clorzoxazonă

Comprimatele de clorzoxazonă conţin 250 mg clorzoxazonă pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: miorelaxant central.

7. Compressi Colchicini
Comprimate de colchicină

Comprimatele de colchicină conţin 1 mg colchicină pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antigutos.

8. Compressi Cyclobarbitali
Comprimate de ciclobarbital

Comprimatele de ciclobarbital conţin 200 mg ciclobarbital pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hipnotic şi sedativ.

9. Compressi Digitalis
Comprimate de degeţel roşu

Sinonim: comprimate de digitală
Comprimatele de degeţel roşu conţin 1 U.I. pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: cardiotonic.

10. Compressi Digoxini
Comprimate de digoxină

Comprimatele de digoxină conţin 0,25 mg digoxină pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: cardiotonic.

11. Compressi Erythromycini Propionatis
Comprimate de propionat de eritromicină

Comprimatele de propionat de eritromicină conţin 200 mg eritromicină pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antibiotic din grupa macrolidelor.

12. Compressi Ethinylestradioli
Comprimate de etinilestradiol

Comprimatele de etinilestradiol conţin 20 µg sau 50 µm etinilestradiol pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hormon estrogen.

13. Compressi Glutethimidi
Comprimate de glutetimidă

Comprimatele de glutetimidă conţin 250 mg glutetimidă pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hipnotic şi sedativ.

14. Compressi Glyceryli Trinitratis
Comprimate de trinitat de gliceril

Comprimatele de trinitrat de gliceril conţin 0,5 mg trinitrat de gliceril pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: coronarodilatator.

15. Compressi Griseofulvini
Comprimate de griseofulvină

Comprimatele de griseofulvină conţin 125 mg griseofulvină pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antimicotic.

16. Compressi Hydroxyprogesteroni Acetatis
Comprimate de acetat de hidroxiprogesteronă

Comprimatele de acetat de hidroxiprogesteronă conţin 25 mg de acetat de hidroxiprogesteronă pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hormon progestativ.

17. Compressi Isoniazidi
Comprimate de izoniazidă

Comprimatele de izoniazidă conţin 50 mg sau 100 mg izoniazidă pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antituberculos.

18. Compressi Lynestrenoli
Comprimate de linestrenol

Comprimatele de linestrenol conţin 5 mg linestrenol pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hormon feminin.

19. Compressi Meprobamati
Comprimate de meprobamat

Comprimatele de meprobamat conţin 400 mg meprobamat pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: tranchilizant.

20. Compressi Metamizoli Natrici
Comprimate de metamizol sodic

Comprimatele de metamizol sodic conţin 500 mg metamizol sodic pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: analgezic, antipiretic.

21. Compressi Methyltestosteroni
Comprimate de metiltestosteronă

Comprimatele de metiltestosteronă conţin 10 mg metiltestosteronă pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hormon masculin.

22. Compressi Metronidazoli
Comprimate de metronizadol

Comprimatele de metronizadol conţin 250 mg metronizadol pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: chimioterapic.

23. Compressi Natrii Cyclamatis
Comprimate de ciclamat de sodiu

Comprimatele de ciclamat de sodiu conţin 100 mg ciclamat de sodiu pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: edulcorant pentru diabetici.

24. Compressi Neomycini Sulfatis
Comprimate de sulfat de neomicină

Comprimatele de sulfat de neomicină conţin 500 mg sulfat de neomicină pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antibiotic aminoglicozic.

25. Compressi Paracetamoli
Comprimate de paracetamol

Comprimatele de paracetamol conţin 500 mg paracetamol pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: analgezic, antipiretic.

26. Compressi Phenobarbitali
Comprimate de fenobarbital

Comprimatele de fenobarbital conţin 15 mg sau 100 mg fenobarbital pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: anticonvulsivant.

27. Compressi Phenoxymethylpenicillini
Comprimate de fenoximetilpenicilină

Sinonim: comprimate de penicilină V
Comprimatele de fenoximetilpenicilină conţin 125 mg fenoximetilpenicilină pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antibiotic betalactamic.

28. Compressi Phenytoini
Comprimate de fenitoină

Comprimatele de fenitoină conţin 100 mg fenitoină pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antiepileptic.

29. Compressi Pyridoxini Hydrochloridi
Comprimate de clorhidrat de piridoxină

Comprimatele de clorhidrat de piridoxină conţin 250 mg clorhidrat de piridoxină pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hipovitaminoză B_6.

30. Compressi Saccharini
Comprimate de zaharină

Comprimatele de zaharină conţin 19 mg zaharină pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: edulcorant antidiabetic.

31. Compressi Sulfametoxydiazini
Comprimate de sulfametoxidiazină

Comprimatele de sulfametoxidiazină conţin 500 mg sulfametoxidiazină pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: sulfamidă antimicrobiană.

32. Compressi Tamoxifeni Citratis
Comprimate de citrat de tamoxifen

Comprimatele de citrat de tamoxifen conţin 10 mg tamoxifen pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: citostatic.

33. Compressi Thiamini Hydrochloridi
Comprimate de clorhidrat de tiamină
Comprimatele de clorhidrat de tiamină conţin 10 mg clorhidrat de tiamină pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: hipovitaminoză D_1.

6.6. COMPRIMATE ACOPERITE. COMPRESSI OBDUCTI (F.R. X)

6.6.1. Generalităţi

A. Definiţie

Comprimatele acoperite sunt preparate farmaceutice solide care conţin doze unitare de substanţe active administrate pe cale orală şi obţinute prin acoperirea unui nucleu cu unul sau mai multe straturi continue şi uniforme (F.R. X).

B Istoric

În uzanţa obişnuită avem cuvântul „drajeu” care este utilizat pentru această formă pentru prima dată în literatura franceză în anul 1391., cuvântul făcând referire la anumite produse de cofetărie.

În anul 1560 produsele respective sunt cunoscute sub denumirea de „drajele”. Cuvântul drajeu derivă din cuvintele greceşti „agemata” = dulciuri şi „ago” = muşcătură, înghiţitură.

Termenul „obducti” derivă din cuvântul „obducere” = acoperire utilizat pentru prima dată în Farmacopeea elveţiană în ediţia a V-a.

C. Avantaje

Această formă prezintă următoarele avantaje:

- mascarea gustului, mirosului neplăcut a unor substanţe medicamentoase;
- protecţia substanţelor active faţă de factorii externi;
- dirijarea absorbţiei;
- posibilitatea asocierii unor substanţe incompatibile , de exemplu: vitamina C cu vitamina B_{12} prin introducerea uneia în nucleul drajeului iar a celeilalte în învelişul drajefiant;
- aspect plăcut;
- administrare uşoară;
- posibilitatea diferenţierii diferitelor tipuri de drajeuri prin coloraţii diferite.

D. Dezavantaje

Pe lângă multiplele avantaje prezentate această formă prezintă şi câteva dezavantaje şi anume:

- drajefierea necesită operaţii suplimentare comprimării;
- biodisponibilitatea acestei forme este inferioară comprimatelor.

E. Clasificare

Drajeurile se pot clasifica după următoarele criterii:

E_1. După locul de eliberare a substanţei active:

- drajeuri gastrosolubile;
- drajeuri enterosolubile;

E_2. După modul de obţinere:

- drajeuri propriu-zise;
- comprimate acoperite prin comprimare;
- comprimate filmate.

6.6.2. Formularea comprimatelor acoperite

Drajeurile sunt compuse din următoarele părţi:

- sâmburele drajeului, care poate fi reprezentat de diferite forme: pilule, granule, comprimate etc.;
- învelişul drajeului, care poate fi diferit în funcţie de modul de obţinere sau de materialul de acoperire utilizat.

6.6.3. Prepararea comprimatelor acoperite

Comprimatele acoperite se pot obţine prin următoarele metode:

- prin operaţia de drajefiere clasică (drajefiere umedă);
- acoperirea prin comprimare (drajefiere uscată);
- acoperirea cu pelicule (peliculizare).

A. Drajefierea clasică (drajefierea propriu-zisă)

Drajefierea este operaţia prin care nucleele reprezentând diferite forme farmaceutice sunt acoperite dintr-un strat, în principal compus din zahăr. Pentru a realiza drajeuri corespunzătoare, nucleul trebuie să îndeplinească anumite condiţii:

- rezistenţă suficientă pentru a nu se sfărâma prin mişcarea din turbina de drajefiere şi sub greutatea masei de nuclee existenţi în turbină;
- să aibă un timp de dezagregare corespunzător;
- să aibă masa sub 0,5 g;
- să aibă o formă biconvexă pentru a rula uşor în toba de drajefiere.

Pentru efectuarea acestei operaţii (drajefiere) se utilizează tobele de drajefiere.

Toba de drajefiere este confecţionată din metal (inox, cupru cositorit, fier galvanizat) care să transmită bine căldura, şi să prezinte inerţie faţă de diferite substanţe chimice şi să aibă o rezistenţă mecanică corespunzătoare. Turbina de drajefiere are o formă elipsoidală având diferite mărimi şi anume diametrul cuprins între 70-150 cm. Aceasta se roteşte în jurul axului, pe care este fixată, cu o viteză de 12-40 rot/min. Axul pe care este fixată este înclinat la diferite unghiuri în funcţie de faza de drajefiere. Pentru început toba este fixată la un unghi de aproximativ 45^0. Viteza de rotaţie se poate regla în funcţie de faza de lucru şi este mai mică în fazele iniţiale urmând să se folosească viteze mai mari în fazele finale ale drajefierii (lustruirea drajeurilor).

Turbina de drajefiere este prezentată în figura 6.25.:

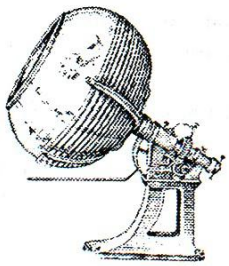


Figura 6.25. Turbina de drajefiere
(după Adriana Ciurba şi Emese Sipos
Tehnologie farmaceutică pentru asistenţii de farmacie, 2003)

Nucleele drajeurilor care sunt introduse în turbină sunt separate de praf apoi în turbină este introdus siropul de acoperire în care sunt suspendaţi diferiţi auxiliari. Auxiliarii pot fi introduşi şi sub formă de pulberi care pot fi adăugaţi alternativ cu siropul de acoperire. Turbina este prevăzută cu sisteme de ventilaţie şi căldură corespunzătoare. Nucleele drajeurilor sunt menţinute în turbină până când stratul de acoperire este corespunzător. Operaţia de drajefiere este delicată şi durează timp îndelungat. În timpul operaţiei de drajefiere încălzirea cazanului poate fi realizată în mai multe moduri:

- încălzire directă la flacără;
- încălzire cu vapori de apă care circulă prin serpentinele care înconjoară turbina;
- folosind aparate care emit radiaţii infraroşii şi care acţionează de la o distanţă relativ mică de 20-25 cm;
- sau prin introducerea unui curent de aer cald în turbina de drajefiere.

Prin introducerea aerului cald în timpul rotaţiei turbinei se măreşte viteza de evaporare a apei. Pentru ca operaţia să fie satisfăcătoare unele turbine sunt prevăzute cu dispozitive de aspirare, care au rolul de a absorbii aerul umed şi unele pulberi formate în timpul mişcării turbinei datorită frecării nucleelor. Umplerea cazanului cu nuclee trebuie să fie făcută cu multă atenţie. În general, volumul ocupat de nucleele drajeurilor trebuie să fie de aproximativ 2/3 din volumul cazanului de drajefiere. O supraîncărcare a turbinei poate duce la deformarea nucleelor sau chiar la sfărâmarea unor sâmburi şi de asemenea la pierderea unei părţi din material în timpul mişcării turbinei. O umplere cu cantităţi mai mici de nuclee face ca frecarea să fie redusă iar învelişurile rezultate să fie neuniforme. Mişcarea de rotaţie a turbinei are loc în sens invers acelor de ceasornic ceea ce permite o intervenţie uşoară în timpul operaţiei de drajefiere. Procesul de drajefiere se derulează în următoarele etape:

- predrajefierea;
- stratificarea;
- colorarea;
- uniformizarea;
- lustruirea.

A_1. Predrajefierea este operaţia prin care nucleele sunt învelite cu un strat care are rolul de a proteja substanţele medicamentoase conţinute în nucleu de pătrunderea umidităţi în fazele următoare a drajefierii şi de asemenea opreşte trecerea unor componente din nucleu în învelişul drajefiant. Operaţia are rolul de a rotunji nucleele astfel încât drajefierea să fie cât mai uniformă, şi se realizează în următorul mod:

- după separarea nucleelor de surplusul de pulberi acestea sunt introduse în cazanul de drajefiere peste care se aduce în fir subţire siropul la temperatura camerei (drajefiere la rece) sau încălzit la aproximativ 60^0C (drajefiere la cald) până în momentul în care nucleele încep să se aglomereze (să se alipească unele de altele) moment în care se adaugă pulberea de umplutură, până în momentul în care nucleele se rotesc din nou liber. În continuare, în turbină se introduce un curent de aer cald care realizează uscarea. Ca sirop de acoperire se poate utiliza siropul de zahăr de concentraţie 55-60% în care sunt încorporate cantităţi mici de carboximetilceluloză sodică, gelatină etc. iar ca pulberi de acoperire se utilizează amestecuri de zaharoză + talc + bioxid de siliciu etc. În locul soluţiei de acoperire se poate utiliza suspensia care conţine pulberile amintite anterior iar ca mediu de dispersie siropul utilizat. Prin utilizarea acestor suspensii creşte viteza de

lucru deoarece pulberile sunt introduse deodată cu siropul utilizat. Predrajefierea constă în acoperirea nucleelor cu 4-8 straturi până când acestea sunt acoperite uniform. Când în nucleele drajeurilor avem substanţe higroscopice predrajefierea se realizează cu o soluţie hidrofobă şi anume conţinând: acetoftalat de celuloză, şerlac, zeină.

A_2. Stratificarea. Este faza în care se produce îngroşarea şi rotunjirea comprimatelor prin adăugarea unui strat compact de zahăr care formează corpul drajeului. Stratificarea decurge în acelaşi mod ca şi prestratificarea diferenţa constând în faptul că se adaugă mai multe straturi de înveliş drajefiant astfel încât masa (grosimea) învelişului să ajungă până la 30-50% din masa drajeului.

A_3. Colorarea. Operaţia constă în adăugarea unor soluţii conţinând diferiţi pigmenţi. Uneori colorarea are loc concomitent cu uniformizarea (netezirea). Înainte de colorarea drajeurile trebuie să aibă pereţii uniform lustruiţi deoarece orice asperitate poate conduce la obţinerea de drajeuri cu suprafeţe neuniforme.

Coloranţii utilizaţi la drajeuri sunt cei admişi în industria alimentară şi anume: galben de tartrazină, albastru de alizarină, albastru de metilen, albastru de anilină cu eventuale adaosuri de pulberi ca: aerosil, talc, amidon etc.

Siropul pentru colorare se adaugă încălzit la 40-50^0 iar după terminarea operaţiei drajeurile sunt uscate la temperaturi cuprinse între 40-50^{0}C timp de câteva ore.

A_4. Uniformizarea. Netezirea. În această fază se urmăreşte ca suprafaţa drajeului să devină uniformă şi foarte netedă. În acest scop se utilizează un sirop de acoperire foarte diluat. Pentru realizarea operaţiei în condiţii optime viteza de rotaţie a cazanului este mică iar poziţia turbinei este aproape orizontală. Pentru reuşita operaţiei este foarte important ca pereţii cazanului să fie perfect netezi.

A_5. Lustruirea. Este ultima fază din procesul drajefierii care are scopul de a conduce la drajeuri cu aspect lucios, plăcut, suprafaţa devenind perfect netedă şi strălucitoare. Pentru lustruire se utilizează emulsii sau soluţii care conţin grăsimi, ceruri ca de exemplu: ceară de carnauba, ulei de cocos, ceară albă de albină, parafină etc.

Lustruirea se poate realiza în acelaşi cazan în care s-a făcut drajefierea cu condiţia ca acesta să fie în prealabil curăţat şi spălat. Pentru a reuşi în condiţii cât mai bune această operaţie, este indicat ca lustruirea să aibă loc în turbine speciale de lustruire care au pereţii turbinei căptuşiţi cu material textil (postav, pâslă) impregnat cu o soluţie sau emulsie de diferite substanţe grase.

Drajefierea clasică are câteva dezavantaje şi anume:

- operaţia durează mult;
- creşte considerabil masa drajeului;
- nu se poate realiza întotdeauna conservarea substanţelor active datorită prezenţei umidităţii şi temperaturii;
- produsul final nu este întotdeauna identic ca formă şi greutate.

Pentru o reuşită mai bună a operaţiei s-a propus înlocuirea soluţiilor de zahăr cu alte soluţii, de exemplu: carboximetilceluloză sodică, polietilenglicol etc.

B. Acoperirea drajeurilor prin comprimare

Operaţia este numită şi drajefiere uscată iar comprimatele rezultate sunt numite comprimate cu manta.

Metoda prezintă avantajul faţă de drajefierea clasică prin faptul că operaţia de acoperire durează mai puţin şi este evitată prezenţa umidităţii. De asemenea, pot fi asociate substanţe incompatibile între ele prin plasarea uneia în nucleu iar a celeilalte în învelişul comprimatului acoperit rezultat. Acest mod de acoperire se realizează cu maşini perfecţionate care lucrează în 6 timpi şi anume:

a) în prima fază se aduce o mică cantitate de material în matriţă, material care va forma stratul inferior al drajeului;

b) în faza a II-a se aduce în centrul matriţei comprimatul care va forma nucleul comprimatului acoperit;

c) în faza a III-a se comprimă nucleul împreună cu învelişul drajefiant inferior;

d) în faza a IV-a se introduce în matriţă o nouă cantitate de material care va forma stratul superior de acoperire al comprimatului;

e) în faza a V-a urmează o nouă comprimare obţinându-se astfel comprimatul acoperit ;

f) în faza a VI-a comprimatul este expulzat din matriţă, matriţa fiind disponibilă pentru a fi umplută cu o nouă cantitate de material care va forma stratul inferior de acoperire.

Fazele drajefierii pe cale uscată sunt prezentate în figura 6.26.:

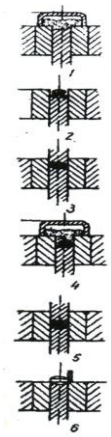


Figura 6.26. Fazele drajefierii pe cale uscată prin comprimare
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

Din punct de vedere tehnic maşinile pentru comprimare diferă, şi anume:
- maşini care efectuează doar acoperirea nucleelor comprimatelor;
- maşini mai perfecţionate care realizează ambele operaţii, atât obţinerea comprimatului cu manta cât şi acoperirea propriu-zisă.

C. Acoperirea cu pelicule (peliculizare)

Metoda este din ce în ce mai extinsă în industria farmaceutică. Peliculele utilizate au diferite scopuri:
- protecţie faţă de mediul extern;
- dirijarea absorbţiei (pelicule enterosolubile sau gastrosolubile);

Peliculele au fost studiate şi în capitolul „Pilule".

Peliculizarea are următoarele avantaje faţă de drajefierea clasică:
- procesul este de scurtă durată;
- comprimatele îşi păstrează forma iniţială;
- creşterea în volum este nesemnificativă;
- produsul obţinut prezintă stabilitate ridicată;
- se poate dirija absorbţia;
- creşte rezistenţa mecanică;
- se realizează un aspect plăcut, elegant al comprimatelor respective.

Ca substanţe întâlnite în peliculizare amintim:
- derivaţi de celuloză (metilceluloză, etilceluloză etc.);
- derivaţi de polivinil (polivinilpirolidonă, alcool polivinilic etc.);
- poliacrilaţi E, L, S).

În afară de agenţii formatori de film la peliculizare se mai utilizează şi alte substanţe cu diferite roluri în formarea peliculelor acoperitoare:
- pastifianţi, care stimulează elasticitatea filmului;
- tensioactivi, substanţe care stimulează umectarea;
- coloranţi, corectori de gust şi miros;
- agenţi de lustruire;
- agenţi hirofilizatori, substanţe care favorizează dezagregarea comprimatelor acoperite.

C_1. Acoperirea cu pelicule gastrosolubile

Pentru realizarea acestui gen de pelicule se utilizează substanţe macromoleculare care produc o creştere de aproximativ 3% a masei comprimatului iar grosimea filmului este de ordinul micronilor. Ca substanţe formatoare de film amintim următoarele:

a) Hidroxipropilmetilceluloza. Substanţă solubilă în soluţii apoase, acide şi alcaline cât şi în solvenţi organici. Această substanţă formează filme elastice, stabile, rezistente şi nu influenţează negativ dezagregarea. Substanţa se poate utiliza prin pulverizare sub formă de soluţie fină în turbina de drajefiere sau prin pulverizare peste nucleele suspendate într-un curent de aer;

b) Hidroxipropilceluloza. Este derivat solubil de celuloză, fiind cel mai corespunzător dintre toţi derivaţii din această clasă deoarece este solubil în lichidele gastro-intestinale. Inconvenientul acestei substanţei este că filmul rezultat devine lipicios după uscare. Prin adaos de plastifiaţi şi agenţi tensioactivi acest inconvenient este diminuat în mare măsură;

c) Carboximetilceluloza sodică. Este un polimer hidrosolubil al celulozei şi insolubil în solvenţi organici utilizat în asociere cu alţi agenţi formatori de film pentru obţinerea peliculelor gastrosolubile.

d) Etilceluloza. Este un derivat al celulozei insolubil în apă, utilizat totuşi pentru obţinerea de pelicule gastrosolubile datorită formării unui strat permeabil pentru apă prin întreruperea filmului acoperitor în urma adăugării unor adjuvanţi. Această substanţă este solubilă şi într-o gamă largă de alţi solvenţi;

e) Polivinilpirolidona. Este un produs higroscopic, solubil în apă, în lichidele gastrointestinale şi în solvenţi organici. După uscare filmul rezultat devine lipicios inconvenient care poate fi contracarat prin adaos de plastifianţi.;

f) Polietilenglicolii. Sunt substanţe solubile în apă şi cu solubilitate limitată în solvenţi organici dar au inconvenientul că sunt higroscopici. Prin adaos de adjuvanţi acest dezavantaj este atenuat într-o oarecare măsură. Polietilenglicolii se utilizează de obicei, în combinaţie cu alţi agenţi formatori de film;

e) Eudragit E. Este o substanţă solubilă în soluţii cu pH acid datorită grupărilor aminoterţiare din structura acestora, grupări care au caracter slab bazic:

C_2. Acoperirea cu pelicule enterosolubile

Operaţia este importanţă atât din punct de vedere a dirijării absorbţiei cât şi pentru a proteja în unele cazuri substanţele active de pH-ul acid din stomac. Diferitele substanţe care sunt utilizate pentru peliculizarea enterosolubilă pot fi clasificate după mai multe criterii şi anume: structură chimică, origine, cât şi în funcţie de comportarea agentului formator de film ca înveliş enteric. În funcţie de acest comportament agenţii de acoperire enterosolubili pot fi clasificaţi în următorul mod:

- substanţe a căror descompunere este asigurată de fermenţii digestivi intestinali la un pH ridicat;
- substanţe rezistente la acţiunea pepsinei din stomac dar care sunt digerate în intestin;
- substanţe care se dezagregă la un pH ridicat.

Pentru ca materialele utilizate în peliculizare să poată fi utilizate acestea trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- să fie solubile într-un solvent adecvat pentru ca operaţia de acoperire să se poată realiza în condiţii optime;
- să producă un film elastic, rezistent, continuu, neted etc.;
- să poată fi asociate cu diferiţi auxiliari (coloranţi etc.);
- să prezinte stabilitate faţă de agenţii atmosferici şi faţă de substanţele medicamentoase din nucleul comprimatului acoperit.

Pentru enteropeliculizare se utilizează următoarele substanţe:

a) Şerlacul. Este un produs natural cu compoziţie neunitară. Principalii constituenţi a acestui produs sunt: poliesteri ai diferiţilor alcooli cu acizi hidroxicarbonici (acid aleuritinic, acid trihidroxipalmitic etc.);

- ceruri;
- diferite substanţe colorate.

Solubilitatea în lichidele intestinale este condiţionată de structura de esteri a constituenţilor principali. Şerlacul utilizat ca atare dă pelicule friabile, de aceea este important adăugarea unor plastifianţi, de exemplu: acid stearic, ulei de ricin, alcool cetilic etc.

b) Acetoftalatul de celuloză. Este unul dintre cele mai utilizate pelicule enterosolubile. Pentru a se asigura o acţiune enterică (desfacerea în intestin) este necesar ca 1/2 din grupările OH libere ale glucozei, din molecula celulozei să fie esterificate cu acid acetic, iar 1/4 din grupările OH să fie esterificate cu acid ftalic.

Solubilitatea substanţei la pH alcalin se datorează grupărilor COOH (carboxil) libere de la acidul ftalic. Ca solvent pentru această substanţă se utilizează: acetona, clorura de metilen, izopropanol etc.

Acetoftalatul de celuloză este utilizat în soluţii de 10-15% iar ca palstifiant se poate adăuga dietilftalat în concentraţie de 0,5%.

c) Polimeri ai acidului metacrilic şi esteri ai acidului metacrilic. Aceste combinaţii sunt cunoscute sub denumirea comercială de „Eudragit" şi sunt considerate cele mai corespunzătoare substanţe pentru enterosolubilizare. Pentru utilizarea acestui tip de pelicule se utilizează varietăţile „Eudragit L" care este solubil la u pH = 6 ş" Eudragit S" solubil la un pH = 7. Prin amestecarea celor două varietăţi se obţin învelişuri enterosolubile cu proprietăţi dorite a căror solubilitate la pH-ul alcalin poate fi controlată de raportul componentelor.

d) Alte materiale utilizate pentru enterosolubilizare. Pentru obţinerea acestor pelicule se mai pot utiliza şi alte substanţe, de exemplu: derivaţi de celuloză (metilceluloză, carboximetilceluloză natrică, hidroxietilceluloză etc.) în asociere cu ulei de silicone şi ulei de ricin hidrogenat sau zeină cu acid oleic şi acid stearic în soluţii alcoolice.

Grosimea stratului de film trebuie să fie corespunzător şi anume:

- grosime prea mică poate determina o dezagregare a comprimatului filmat în stomac;
- o grosime prea mare a peliculei poate retarda dezagregarea astfel încât conţinutul de substanţă activă să fie eliberat tardiv şi absorbit parţial.

Literatura de specialitate indică drept corespunzătoare pelicule enterosolubile cu o grosime cuprinsă între 30-80 microni şi aceasta în funcţie de agentul formator de film utilizat.

C_3. Plasticizarea. Plasticizanţii sunt substanţe cu punct de fierbere ridicat care determină schimbarea unor proprietăţi fizice şi mecanice a anumitor molecule de peliculizanţi. Un material rigid, friabil prin adăugare de plastifiant poate fi transformat într-un material elastic. În industria chimică sunt cunoscute două modalităţi de plasticizare:

- plasticizare externă realizată prin adaosul unor substanţe la agentul formator de film;
- plasticizare internă prin transformarea chimică a macromoleculelor utilizate pentru peliculizare astfel încât să crească rezistenţa şi elasticitatea peliculelor rezultate. În industria farmaceutică utilizăm astfel de plastifianţi.

Pentru a fi un bun plastifiant o primă condiţie este ca structura şi proprietăţile fizico-chimice să fie asemănătoare polimerului utilizat ca peliculizant.

Plasticizanţi utilizaţi în practica farmaceutică se pot clasifica în următoarele grupe după cum urmează:

- esteri ai acidului ftalic (reprezintă aproximativ 50% dintre plastifianţii utilizaţi în industria farmaceutică);
- esteri ai acidului fosforic (au utilizare limitată);
- adipaţi, oleaţi sunt utilizaţi pentru a îmbunătăţii calităţile polimerilor de vinil;
- produşi epoxi sunt produse obţinute prin reacţia dintre peroxid de hidrogen şi uleiuri vegetale nesaturate sau acizi graşi nesaturaţi;
- esteri ai acizilor graşi (sunt utilizate mai mult produse naturale conţinând această structură);
- derivaţi de glicol sunt utilizaţi pentru îmbunătăţirea proprietăţilor peliculelor formate din derivaţi de celuloză şi alcool polivinilic.

Plastifianţii utilizaţi influenţează permeabilitatea faţă de apă a peliculei respective în funcţie de caracterul hidrofil sau hidrofob al acestora.

Pentru a fi mai corespunzătoare din punct de vedere economic operaţia de peliculizare se poate realiza nu numai prin adaosul unor soluţii de polimeri în solvenţi organici (procedeu mai costisitor din punct de vedere economic) ci şi prin adaosul alternativ a unui strat de soluţie conţinând polimerul peliculizant alternând cu adaosul de pulberi fine insolubile.

D. Tehnologia utilizată pentru acoperirea cu pelicule

Pentru acoperirea comprimatelor cu agenţi formatori de film se utilizează diferite metode şi instalaţii pentru efectuarea acestor operaţii şi anume:

D_1. Acoperirea în turbine. Tehnica şi condiţiile de lucru sunt dependente de cantitatea nucleelor care trebuiesc acoperite. Când avem o cantitatea mică de nuclee se utilizează turbine de capacitate mică în care peliculizarea se realizează utilizând pistoale care pulverizează soluţia conţinând agentul formator de film peste nucleele aflate în turbină care se mişcă circular. Pulverizarea lichidului se realizează utilizând aer comprimat la o presiune între 1,5-3 atm. Când avem cantităţi mari de nuclee (aproximativ 50 kg) se utilizează turbine de capacitate mare şi pulverizatoarelor utilizate lucrează la presiuni ridicate cuprinse între 50 şi 150 atm. Uneori se utilizează instalaţii de pulverizare care lucrează în absenţa aerului. Pentru îmbunătăţirea procesului se pot îmbunătăţi condiţiile de peliculizare din turbine utilizând anumite tehnici speciale şi anume: conducta de IMERSIE.

Această conductă are formă cilindrică având partea terminală inferioară uşor curbată şi orientată în sens invers mişcării turbinei. Prin conducta respectivă se introduce aer sub presiune care usucă nucleele acoperite de soluţia conţinând formatorul de film introdusă în turbină cu ajutorul pistolului de pulverizare. Datorită presiunii aerului introdus la ieşire din partea inferioară a tubului se formează o pungă de aer care grăbeşte uscarea nucleelor pulverizate din imediata apropiere. Prin mişcarea turbinei noi nuclee ajung în zona de pulverizare operaţie fiind grăbită datorită curentului de aer introdus, curent care apoi este evacuat din turbină printr-o altă conductă.

Schiţa acestei instalaţii este prezentată în figura 6.27.:

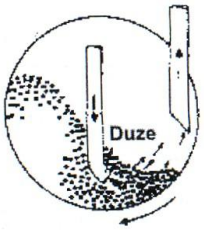


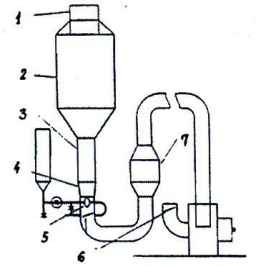
Figura 6.27. Tobă de drajefiere având conductă de imersie
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

D_2. Acoperirea prin imersie. Pentru efectuarea operaţiei de acoperire utilizând această metodă se foloseşte dispozitivul de imersie în formă de spadă dispozitiv prezentat în figura 6.28.:

Figura 6.28. Dispozitiv de imersie în formă de spadă
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

Acest dispozitiv este format din două camere care se introduc în masa de nuclee care vor fi acoperite. Prin utilizarea dispozitivului are loc un schimb intens de aer, prin una din camere având loc admisia aerului iar prin cealaltă cameră evacuarea. Utilizând această metodă randamentul este ridicat iar operaţia de peliculizare este realizată în câteva ore.

D_3. Acoperirea prin suspendare în aer. Conform acestei metode sâmburii sunt aduşi într-un recipient cilindric unde sunt menţinuţi în plutire într-o anumită zonă, cu ajutorul unui curent de aer vertical puternic. Fluidul pentru acoperire este introdus cu ajutorul unei duze de pulverizare acoperind nucleele aflate în mişcare datorită curentului de aer cald realizându-se astfel o evaporare rapidă a solventului şi respectiv o peliculizare rapidă. Schema unei astfel de instalaţii este prezentată în figura 6.29.:



1 – evacuare; 2 – cameră de decantare; 3 – cilindru de drajefiere; 4 – recipient pentru soluţia de drajefiere; 5 – duză de pulverizare; 6 – amortizor pneumatic; 7 – agregat de încălzire; 8 - suflantă

Figura 6.29. Aparat de drajefiere prin tehnica suspensiei în aer
(după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

Pentru reuşita operaţiei este foarte important ca presiunea şi temperatura curentului de aer să fie exact stabilite şi respectate. Operaţie de peliculizare utilizând această tehnică are avantajul că se realizează rapid şi poate fi aplicată la majoritatea tipurilor de comprimate.

Dezavantajul metodei ar fi solicitarea mecanică intensă a comprimatelor datorită presiunii curentului de aer ceea ce impune ca nucleele să aibă rezistenţă mecanică corespunzătoare. Un alt inconvenient al acestei metodei este costul economic ridicat datorită consumului de energie termică, pe de o parte şi datorită utilizării unor instalaţii costisitoare din punct de vedere economic pe de altă parte.

6.6.4. Caractere şi control. Conservare

A. Condiţii generale de calitate

Condiţii de calitate cerute de F.R. X pentru comprimatele acoperite sunt următoarele:

A_1. Descriere (aspect). Comprimatele acoperite au formă de discuri (sau alte forme) cu suprafaţa plană sau convexă, continuă, lucioasă, intactă fără fisuri vizibile albe sau colorate, aspect uniform, fără pete şi pot prezenta pe una sau pe ambele feţe diferite inscripţionări.

A_2. Dezagregarea. Operaţia se realizează în soluţie acidulată conţinând pepsină pentru comprimatele acoperite neenterice. În urma determinării comprimatele neeterice, trebuie să se dezagrege în cel mult o oră în această soluţie dacă monografia nu prevede altfel.

Comprimatele acoperite enterosolubile nu trebuie să se dezagrege în soluţie acidă de pepsină timp de două ore dar trebuie să se dezagrege, în soluţie alcalină de pancreatină în cel mult o oră dacă monografia nu prevede altfel.

A_3. Uniformitatea masei. Pentru determinarea acestui parametru se cântăresc 20 de comprimate cărora li se face masa medie. Aceleaşi comprimate sunt cântărite şi individual iar masele individuale pot prezenta abaterile procentuale prevăzute în tabelul următor.

Pentru 20 comprimate acoperite sunt permise abaterile din coloana A iar pentru cel mult 2 comprimate sunt admise abaterile din coloana B.

Tabel 6.16.

Masa medie a comprimatului	Abatere admisă	
	A	B
Până la 150 mg	±10%	± 15%
150 mg până la 300 mg	± 7,5%	± 11%
300 mg şi mai mult de 300 mg	± 5%	± 7,5%

A_4. Dozarea. Pentru determinarea acestui parametru se procedează în acelaşi mod ca şi la comprimatele neacoperite iar conţinutul de substanţă activă pe drajeu poate prezenta faţă de valoarea declarată abaterile procentuale prevăzute în următorul tabel:

Tabel 6.17.

Conţinutul declarat în substanţă activă pe comprimat	Abatere admisă
Până la 10 mg	± 10%
10 mg şi până la 100 mg	± 7,5%
100 mg şi mai mult de 100 mg	±5%

B. Conservarea comprimatelor acoperite

Comprimatele acoperite se păstrează în ambalaje bine închise, ferite de lumină, umezeală şi căldură. În general, termenul de valabilitate a acestora în cazul unei conservări corespunzătoare este de 3-4 ani.

6.6.5. Comprimate acoperite oficinale în F.R. X

1. Compressi Obducti Amitriptylini Hydrochloridi
Drajeuri de clorhidrat de amitriptilină

Drajeurile de clorhidrat de amitriptilină conţin 25 mg clorhidrat de amitriptilină pe drajeu.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antidepresiv.

2. Compressi Obducti Dipyridamoli
Drajeuri de dipiridamol

Drajeurile de dipiridamol conţin 25 mg sau 75 mg dipiridamol pe drajeu.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: coronarodilatator, şi antiagregant plachetar.

3. Compressi Obducti Doxepini Hydrochloridi
Drajeuri de clorhidrat de doxepină

Drajeurile de clorhidrat de doxepină conţin 25 mg doxepină pe drajeu.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antidepresiv.
4. Compressi Obducti Lanatosidi C
Drajeuri de lanatozidă C

Drajeurile de lanatozidă C conţin 0,25 mg lanatozidă C pe drajeu.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: cardiotonic.

5. Compressi Obducti Nortriptylini Hydrochloridi
Drajeuri de clorhidrat de nortriptilină

Drajeurile de clorhidrat de nortriptilină conţin 10 mg clorhidrat de nortriptilină pe drajeu.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antidepresiv.

6. Compressi Obducti Nystatini
Drajeuri de nistatină

Drajeurile de nistatină conţin 500.000 U.I. pe drajeu.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antimicotic.

Compressi Obducti Pentoxifyllini
Drajeuri de pentoxifilină

Drajeurile de pentoxifilină conţin 100 mg pentoxifilină. pe drajeu.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: vasodilatator periferic şi central.

7. Compressi Obducti Propanthelini Bromidi
Drajeuri de bromură de propantelină

Drajeurile de bromură de propantelină conţin 15 mg bromură de propantelină pe drajeu.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: antispastic, neurotrop.

8. Compressi Obducti Pyritinoli Dihydrochloridi
Drajeuri de diclorhidrat de piritinol

Drajeurile de diclorhidrat de piritinol conţin 100 mg de piritinol pe drajeu.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: neurotonic.

9. Compressi Obducti Tinizadoli
Comprimate filmate de tinizadol

Comprimatele filmate de tinidazol conţin 500 mg tinizadol pe comprimat.
Acţiune farmacologică şi întrebuinţări: chimioterapic antiparazitar.

10. Compressi Obducti Vincamini
Drajeuri de vincamină

Drajeurile de vincamină conţin 10 mg vincamină pe drajeu
Acţiune farmaceutica: stimulează circulaţia cerebrală având efecte trofice şi protectoare asupra neuronilor cerebrali.

6.7. PREPARATE FARMACEUTICE CU ACŢIUNE MODIFICATĂ

6.7.1. Generalităţi

Formele farmaceutice cu cedare modificată reprezintă un progres în formulare faţă de medicamentele convenţionale (medicamentele obişnuite care formează majoritatea formelor utilizate în prezent în terapie).

Modul în care se realizează concentraţia sanguină în funcţie de doza administrată şi timp este prezentat în figura 6. 30..

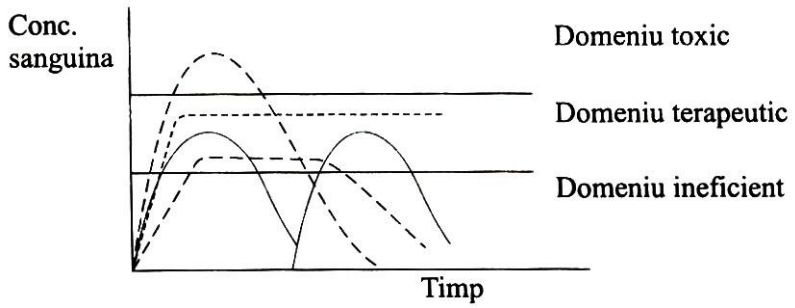


Figura 6. 30. Concentraţia sferică a unor medicamente cu acţiune prelungită, repetată şi susţinută (după Popovici Adriana, *Tehnologie farmaceutică*, 2004)

Sub termenul „cedare modificată" sunt cuprinse următoarele categorii de preparate cu acţiune modificată:

a) forme dozate cu cedare prelungită: sunt comprimate sau capsule care conţin granule (în matriţă lipofilă, hidrofilă sau polimer inert) care conţin un complex greu solubil al unei substanţe medicamentoase de unde substanţa este eliberată în mod treptat;

b) forme dozate cu cedare susţinută: această categorie este reprezentată de forme medicamentoase care au o doză de atac care se eliberează rapid realizându-se instalarea efectului farmacodinamic după care se eliberează doza de întreţinere lent realizându-se astfel efectul de susţinere;

c) forme dozate cu cedare repetată: sunt forme medicamentoase care eliberează o parte din doză în stomac iar o altă parte în intestin;

d) forme dozate cu cedare controlată (sisteme terapeutice) sunt forme de generaţia a III-a la care durata efectului farmacodinamic poate să dureze 10-12 ore, zile sau chiar ani.

Formele cu cedare modificată au câteva avantaje şi anume:

- administrare cu frecvenţă redusă;
- obţinerea unor niveluri terapeutice constante;
- frecvenţă redusă a efectelor secundare nedorite.

6.7.2. Preparate cu acţiune prelungită

A. Avantaje

Preparatele cu acţiune prelungită prezintă următoarele avantaje:

- acţiune farmacologică uniformă evitându-se atât supradozarea cât şi subdozarea substanţei medicamentoase în mediul intern al organismului;
- fac posibilă scăderea dozei totale de substanţă activă administrată;
- scad ritmul administrărilor (la o dată pe zi şi se evită administrarea în timpul nopţii).

Aceste preparate pot fi utilizate în diferite afecţiuni şi anume: tulburări endocrine, boli infecţioase, alergii, tulburări de circulaţie, hipertensiune arterială, dureri etc.

B. Condiţii pe care trebuie să le îndeplinească substanţele pentru realizarea preparatelor cu acţiune prelungită

Substanţele utilizate pentru obţinerea acestui gen de preparate trebuie să îndeplinească câteva condiţii importante şi anume:

- să nu aibă doza terapeutică aproape de doza toxică;

- dozarea să fie foarte exactă (glicozide cardiotonice);
- să nu aibă o eliminarea forate rapidă şi un T 1/2 sub 2 ore deoarece ar creşte foarte mult mărimea comprimatelor;
- să nu aibă o eliminarea foarte lentă deoarece însăşi această cinetică asigură un efect retard.

Pentru obţinerea comprimatelor cu acţiune prelungită sunt indicate substanţe medicamentoase care prezintă următoarele proprietăţi:

- T 1/2 între 2-10 ore;
- doza terapeutică să fie mai mică decât 0,2 g;
- substanţele medicamentoase să aibă o hidrosolubilitate suficientă pentru a fi realizată o difuzie bună;
- să fie substanţe la care farmacocinetica este foarte bine studiată.

C. Modalităţi de prelungire a acţiunii substanţelor medicamentoase

Pentru prelungirea acţiunii substanţelor medicamentoase sunt utilizate diferite metode şi anume:

C_1) Metode terapeutice (farmacologice)

Aceste metode se pot realiza în următorul mod:

- schimbarea locului de administrare şi anume: prin administrarea i.m. a unei forme parenterale care poate fi administrată şi i.v.;
- prin utilizarea unor inhibitori ai enzimelor care metabolizează medicamentul respectiv;
- prin utilizarea de vasoconstrictoare sau alte substanţe care blochează eliminarea substanţelor medicamentoase din organism.

C_2) Metode chimice

Prelungirea acţiunii substanţelor medicamentoase poate fi realizată şi prin modificarea structurii chimice a substanţelor active, factor care poate determina scăderea eliberării din formă sau poate retarda absorbţia cât şi eliminarea din organism, de exemplu: benzatin-penicilina care este greu solubilă în apă, motiv pentru care se poate administra doar intramuscular asigurându-se un efect retard, spre deosebire de benzilpenicilină care se poate administra atât i.v. cât şi i.m. neasigurându-se un efect retard similar benzatinpenicilinei.

C_3. Metode galenice (tehnologice)

Pentru realizarea efectului retard se pot utiliza diferite metode şi diferiţi excipienţi. Dintre metodele utilizate amintim următoarele:

$C_{3.1.}$) Procedeul de învelire: conform acestui procedeu substanţele medicamentoase active sunt învelite în filmul de polimer sau substanţe grase prin pulverizare în tobe de drajefiere utilizând ca modalităţi procedeul de suspendare în aer etc.

$C_{3.2.}$) Procedeul de înglobare: substanţe medicamentoasă este înglobată în suporturi lipidice (ceruri), sau nelipidice (metilceluloză), când cedarea acesteia are loc în următorul mod: o primă doză din formă eliberându-se rapid restul substanţei fiind cedată treptat în funcţie de proprietăţile suportului (în funcţie de corodarea suportului).

C_4) Procedee speciale

$C_{4.1.}$) Procedeul de extrudare sau de injecţie: substanţa medicamentoasă se topeşte împreună cu o masă sintetică termoplastică după care este injectată în forme cilindrice unde se solidifică rapid după care cilindrul rezultat este fracţionat în doze individuale cu ajutorul unui aparat prevăzut cu un cuţit.

$C_{4.2.}$) Procedeul de polimerizare: este un procedeu ex-tempore la care substanţa medicamentoasă este amestecată cu soluţia unui monomer după care se adaugă un catalizator care produce polimerizarea monomerului rezultând o reţea în ochiurile căreia fiind inclusă substanţa activă. În funcţie de structura suportului se poate realiza o cedare gastrică (când suportul are grupări bazice care se dizolvă în pH-ul gastric) sau enterică (când suportul are grupări acide care se dizolvă în mediu slab acid, neutru sau bazic).

D. Preparate cu acţiune prelungită de uz oral

D_1) Comprimate retard

La acest tip de comprimate substanţa activă se împarte în trei fracţiuni şi anume:

- o primă fracţiune se granulează în mod obişnuit fără adaus de agent retardant;
- o a doua fracţiune care se granulează în prezenţa unor cantităţi mici de agent de retardare;
- a treia fracţiune care se granulează în prezenţa unor cantităţi crescute de agent de retardare.

Fiecare granulat este colorat în mod diferit. După uscare granulatele se comprimă obţinându-se comprimate cu aspect marmorat sau mozaicat. La administrare comprimatul respectiv se dezagregă în granulele din care este compus, cedarea având loc în funcţie de structura granulatului respectiv şi anume: în primă fază este cedată substanţa din granulele care nu conţin agent de retardare, ulterior fiind cedată substanţa activă din granulatele 2 şi 3 asigurând astfel doza de întreţinere. Ca agent de retardare se utilizează diferiţi excipienţi lipofili (ceruri) sau amestec ai acestora cu agenţi formatori de film care se dizolvă la diferite valori ale pH-ului. Aplicarea acestor agenţi pe suprafaţa granulelor se realizează în acelaşi mod în care s-a realizat peliculizarea la comprimatele filmate. Cedarea substanţelor active din granule este influenţată şi de cantitatea de peliculizant utilizat.

D_2) Comprimate cu straturi multiple (sandwich)

Sunt comprimate care se realizează în următorul mod: materialul este adus în matriţă din diferite pâlnii de alimentare comprimându-se materialul după fiecare strat sau după mai multe straturi, fiind urmat de o comprimare finală mai puternică. În secţiunea acestui tip de comprimate se pot observa diferite straturi care sunt diferit colorate iar cedarea substanţelor medicamentoase este în funcţie de compoziţia straturilor respective.

D_3) Comprimate cu nucleu care cedează lent substanţa activă

Substanţele care vor forma nucleu, sunt introduse în diferite suporturi (grăsimi, ceruri), care după solidificare se vor comprima. Peste acest comprimat (nucleu) se aduce substanţa activă, care va reprezenta doza iniţială şi care va fi cedată imediat după administrare fiind urmată de o cedare treptată a substanţei medicamentoase din compoziţia nucleului.

D_4) Comprimate pe bază de matriţă inertă

$D_{4.1.}$) Matriţe din material plastic: substanţele active sunt înglobate într-o masă de material plastic care formează o reţea de canalicule fine, doza iniţială fiind la suprafaţa comprimatului. Doza din interiorul matriţei este dizolvată şi cedată prin difuzie lentă. Pentru creşterea vitezei de cedare a substanţelor medicamentoase se pot utiliza diferite substanţe ca: Polietilenglicoli, Tween etc. Exemple de astfel de matriţe sunt: clorura de polivinil, polietilena, polistiren, silicone etc.

La acest gen de comprimate viteza de cedare a substanţelor medicamentoase este influenţată şi de: motilitatea din tractul digestiv, cantitatea de fluid, tensiunea superficială, vâscozitate, pH etc.

$D_{4.2.}$) Matriţe hidrofobe: sunt asemănătoare ca structură matriţelor prezentate anterior dar care au în compoziţie diferite grăsimi (acizi graşi, ceruri, gliceride etc.), iar substanţa activă amestecată cu acest excipient gras (hidrofob) este cedată lent în urma eroziunii matriţei sub influenţa pH-ului şi a diferitelor enzime.

$D_{4.3.}$) Matriţe hidrofile: pentru realizarea acestora se utilizează polimeri hidrofili, care cresc timpul de dezagregare formând în prezenţa apei un gel, prin care substanţa medicamentoasă difuzează lent. Pentru realizarea acestui tip de matriţe se utilizează: metilceluloza, carboximetil celuloză sodică, carbopol etc.

D_5) Comprimate cu răşini schimbătoare de ioni

Prepararea comprimatelor care conţin răşini schimbătoare de ioni se utilizează pentru acele substanţe medicamentoase, care se leagă de acest suport şi care în prezenţa unor ioni conţinuţi de lichidele din tractul gastrointestinal sunt dislocuite fiind puse la dispoziţia organismului. Din acest suport (din comprimate), substanţa medicamentoasă este cedată lent. Se utilizează diferiţi schimbători de ioni în funcţie de structura substanţelor medicamentoase respective:

- schimbători de ioni cationici pentru substanţele medicamentoase bazice;
- schimbători anionici pentru substanţele medicamentoase acide.

Dezavantajul acestui tip de comprimate, este că ele se pretează numai pentru substanţe active ionizabile şi substanţe care au doze terapeutice relativ mici, datorită capacităţii de legare limitată a răşinilor schimbătoare de ioni.

6.7.3. Preparate cu cedare controlată (sisteme terapeutice)

Sistemele terapeutice sunt dispozitive care conţin substanţele medicamentoase active sau forme farmaceutice dozate care se caracterizează prin următoarele elemente:

- o monitorizare exactă a cedării substanţei medicamentoase;
- un control a vitezei de cedare;
- o determinare exactă, a duratei în care medicamentul respectiv acţionează într-o anumită zonă a organismului (zile, luni sau chiar ani).

Spre deosebire de medicamentele convenţionale, sistemele terapeutice au avantajul, că reduc la minim intervenţia pacientului şi de asemenea îşi păstrează caracteristicile cinetice indiferent de diferitele variaţii ale factorilor fiziologici: motilitatea tractului digestiv, pH, activitatea enzimatică etc.).

Sistemele terapeutice se pretează atât pentru administrare sistemtică cât şi pentru administrare locală. Prin administrare locală (la nivelul unui organ) se realizează pe lângă o economie de substanţă medicamentoasă şi o reducere la minim a efectelor secundare nedorite prin diminuare diseminării acesteia în organism. Sistemele terapeutice au fost elaborate de laboratoarele ALZA (SUA).

Sistemele terapeutice sunt compuse din următoarele părţi importante:

a) Substanţa medicamentoasă. Alegerea substanţei se face pe baza caracteristicilor farmacologice (T 1/2, latenţă), cât şi pe baza proprietăţilor fizico-chimice astfel încât să fie asigurată o cedare eficientă la locul de administrare;

b) Modulul de cedare a substanţei medicamentoase: este compus din următoarele părţi:

- rezervorul cu substanţa medicamentoasă;
- elementul de control al cedării substanţei active;
- sursa energetică.

Modulul realizează transferul substanţei medicamentoase din rezervor într-un anumit loc din organism (în funcţie de locul în care este amplasat) în mod controlat pentru aceasta fiind nevoie de consum energetic.

c) Platforma: este reprezentată de o structură fizică, care are rolul de a menţine împreună elementele funcţionale cât şi de a permite aplicarea acestuia (sistemului) la nivelul unui organ sau într-o anumită porţiune a organismului, permiţând o cedare corespunzătoare a substanţei medicamentoase.

În afară de elementele menţionate, sistemele terapeutice se caracterizează şi printr-un program de cedare a substanţei medicamentoase. Mecanismele fizico-chimice de cedare a substanţei cu viteză controlată sunt diferite. Pentru o cedare corespunzătoare este important ca absorbţia substanţei active să se facă cu o viteză de câteva ori mai mare decât viteza de difuzie a substanţei prin membrană. Fiind îndeplinită această condiţie substanţa nu se acumulează în exteriorul sistemului terapeutic concentraţia între membrană şi lichidul biologic fiind aproape nulă. Viteza de cedare a substanţelor depinde de porozitatea membranelor. Sunt utilizate două tipuri de membrane şi anume: dense şi microporoase. Tehnologia de cedare controlată se bazează pe un control a difuziei substanţei medicamentoase. Sistemele terapeutice pot avea diferite administrări ca de exemplu:

- pot fi înghiţite;
- pot fi aplicate pe suprafaţa pielii;
- pot fi introduse în vagin;
- pot fi inserate pe globul ocular;
- pot fi introduse în rect;
- pot fi implantate subcutanat.

În continuare vom prezenta câteva exemple de sisteme terapeutice utilizate în prezent:

- Nitroderm, care conţine nitroglicerină şi care este utilizată profilactic în angina pectorală;
- Nova T care este contraceptiv şi conţine levonorgestrel;
- Ocusert, care conţine pilocarpină şi este utilizat în terapia glaucomului.

După modul în care sunt utilizate sistemele terapeutice, respectiv modul în care este eliberată substanţa medicamentoasă avem următoarele tipuri:

a) sisteme terapeutice osmotice: sunt sisteme care utilizează presiune osmotică pentru eliberarea medicamentelor. La aceste sisteme substanţa medicamentoasă sub formă de solid sau soluţie, este înconjurată de o membrană semipermeabilă, de unde substanţa este cedată sub formă de soluţie printr-un orificiu special în mod controlat, atâta timp cât se menţine un gradient pozitiv de presiune osmotică;

b) sisteme flotante: utilizarea acestor sisteme terapeutice urmăreşte menţinerea acestora un timp cât mai îndelungat în stomac, aceasta realizându-se datorită unei densităţi inferioare a sistemului faţă de sucul gastric (sistemul flotează) şi în acest mod prelungindu-se durata tranzitului în tractul gastrointestinal.

Acest tip de sisteme pot fi: comprimate flotante care au în compoziţie substanţe active iar ca suport se pot utiliza diferiţi polimeri hidrofili (metilceluloză, carboximetilceluloză, agar agar, pectină, gelatină, carbopol etc.).

Pe măsura dizolvării comprimatului în contact cu sucul gastrointestinal acesta îşi măreşte dimensiunea şi deoarece dizolvarea este lentă substanţa activă este cedată lent. După dizolvarea stratului exterior procesul continuă spre interiorul comprimatului, realizându-se în modul acesta o cedare retard.

c) sisteme bioadezive: datorită utilizării unor polimeri care au proprietăţi adezive, se realizează prelungirea duratei de contact a sistemului cu o anumită porţiune din organism, fie în tractul digestiv, fie extern (epiderm sau diferite cavităţi).

Mecanismul bioadezivităţii poate fi: de natură chimică (legături Van der Waals, legături de hidrogen) sau de natură fizică, fenomen care se realizează prin întrepătrunderea apei printre lanţurile de polimeri hidrofili. Ca polimeri bioadezivi se utilizează: caboximetilceluloza natrică, carbopolul, alginatul de sodiu, gelatina etc.

Sistemele bioadezive orale se prepară sub formă de comprimate.

6.7.4. Sisteme de transport la ţintă a medicamentelor

Sunt forme farmaceutice din generaţia a IV-a, care acţionează prin două modalităţi:

a) Acţiune prin mecanism pasiv (prin încorporare intravascular). Sunt cunoscute două modalităţi de acţiune prin mecanism pasiv şi anume:

- embolizarea;
- chemoembolizarea.

a_1) Embolizarea este metodă de tratament a leziunilor hipervascularizate, prin blocarea arterelor care alimentează diferite zone ale organismului, mai ales când în zonele respective s-au proliferat diferite tumori.

a_2) Chemoembolizarea. Această metodă utilizează microsfere încărcate cu substanţe active în special citostatice şi acţionează într-o anumită zonă ţintă.

b) Acţiune prin mecanism fizic: metodă prin care se controlează din exterior sau prin bioadeziune modul de cedare a substanţei medicamentoase.

La acest mecanism de acţiune amintim următoarele modalităţi specifice:

b_1) Ţintirea magnetică. În cadrul acestei operaţii sunt utilizate microsfere de 1-2 µm conţinând particule încărcate magnetic şi care sunt dirijate printr-un câmp magnetic exterior spre anumite organe ţintă.

b_2) Ţintirea prin bioadeziune*,* metodă care combină embolizarea cu legarea particulei de endoteliul vascular.

b_3) Ţinitirea celulară sau subcelulară. Această metodă utilizează particule de dimensiuni foarte mici, care urmează să fie captate la nivel celular sau subcelular (sistemul reticuloendotelial).

Ca sisteme de transport ţintă, care asigură o cedare controlată prezentăm următoarele:

- Nanoparticulele – sunt sisteme disperse solide de dimensiuni coloidale (între 10-110 nm) utilizate pe cale sistemică şi care conţin substanţa activă încorporată în interiorul particulei sau absorbită pe suprafaţa acesteia. Aceste particule se prepară utilizând două tipuri de polimeri macromoleculari: biodegradabili sau nebiodegradabili;

- Microsferele – sunt sisteme monolitice conţinând substanţe macromoleculare sau lipide, biodegradabile sau nebiodegradabile având dimensiuni cuprinse între 1-1.000 µm şi care conţin sau nu substanţă medicamentoasă.

Aceste sisteme se pot administra intravascular asigurând o terapie locală, sau se pot administra peroral în situaţia în care este urmărită o cedare controlată a substanţei active.

- Lipozomii – sunt sisteme farmaceutice compuse din unul sau mai multe straturi concentrice de fosfolipide în interstiţiile cărora se includ soluţii care conţin substanţe medicamentoase.

Aceste sisteme au dimensiuni cuprinse între 25 nm până la câţiva microni.

Bibliografie

1. ÁDÁM L., POPOVICI ADRIANA, SZÁNTHO EVA, Curs de Tehnică farmaceutică, Litografia IMF, Târgu-Mureş, 1978.
2. ADAM L., POPOVICI ADRIANA, SZÁNTHO EVA: Curs de Tehnică farmaceutică, Litografia I.M.F. Târgu-Mureş, 1977.
3. AIACHE J.M., DEVISSAGUET J.Ph., GUYOT-HERMANN A.N., Galenica 2, Biopharmacie 2 edition,Techinique et Documentation Paris, 1982.
4. AULTON M.E.: Pharmaceutics, The Science of dosage form design, Churchill Liviagstone, Edinbourgh, London, Melbourne, New-York, 1988.
5. BALOESCU C., ELENA CUREA: Controlul medicamentului, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983.
6. BAN I.: Practica farmaceutică, 1977, 2, 85.
7. BAN L, CIOCANELEA V., SUCIU Gh., MUNTEANU L., PASTOR L., MARCU L, BERGER E., BOGDAN S., Farmacia (Buc.) 1967, 15,115.
8. BAN I., CIOCANELEA V., CZITROM E., Farmacia (Buc.) 1965, 13,1.
9. BAN I., Curs de Tehnică farmaceutică, Litografia I.M.F. Cluj-Napoca, 1982.
10. BAN P., COSTEAM.: Practica farmaceutică, 1970, 1, 37.
11. BAN P.: Farmacia (Bucureşti), 1970, 18,1.
12. BAN P.: Practica farmaceutică, 1976, iulie, 47.
13. BAUER K.H., FROMMING K.H., FUHRER C., Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New-York, 1986.
14. BECHER P., Emulsions.Theory and Practice, Editura Reinhold, New-York, 1965.
15. BERAL H., STANCIU N.: Contribuţii la studiu conservării medicamentelor, Editura Medicală Bucureşti, 1956.
16. BORNSCHEIN I., HOFFMANN K., Die Pharmazie, 1985, 40, 7, 449.
17. BORNSCHEIN I., VOIGT ULRIKE PETRA, Die Pharmazie, 1978, 33, 9, 591.
18. BRAILEANU CI., STANESCU V., FICA C, GHERCULESCU D., Farmacia (Buc.) 1965, 13, 631.
19. BUGNARIU O.,. FILIPAS V., POPOVICI ADRIANA: Farmacia (Buc.), 1966, 14, 409.
20. BURI P., PUISEUX F., DOELKER E.: Formes pharmaceutiques Nouvelles, Technique et Documentation, 1985, Paris.
21. CASATKIN A.G.: Procese şi aparate principale în tehnologia chimică, Editura Tehnică, Bucureşti, 1950.
22. CHAPMAN D., ARRONDO J.R.: Recent studies of liposomes and modification of their Structure, in: Liposomes Drugs and Immunocompetent Cell Function (Nicolau C., Paraf N.) Academic Press, New-York, 1981.
23. CHRISTOFF K., GRAGANOVA L., Die Pharmazie, 1967, 22, 208, 251.
24. CHRISTOFF K., MARINOV M., TODOROVA T., Die Pharmazie, 1971, 26, 46.
25. CIOCANELEA V., ROŞU E., RUB-SAIDAC A., BUGNARIU I., POPOVICI ADRIANA, FILIPAS V.: Farmacia (Buc.), 1962, 10, 267 şi 1964, 12, 281.
26. CIOCANELEA V., RUB-SAIDAC A., BAN I.: Practica farmaceutică, 1971, 1, 59.
27. COLOMBO B.M., Control of Properties in Pharmaceutical Forms. Organizzatione Editoriale Medico-Farmaceutica, Milano, 1976.
28. CRISTIAN E., PESiCI C., SPATARU L., TIRLEAE., Practica farmaceutică, 1971, 2, 99.
29. DÄRR A., Pharmazeutische Technologie, 4.Auflage VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1978.
30. DOBRESCU D., CRISTEA E., CICOTTI A., COGNIET E.: Asocierea medicamentelor – Incompatibilităţi farmacodinamice, Editura Medicală Bucureşti, 1971.

31. Duşa Silvia, Mitroi Brânduşa, Chimie Analitică cantitativă – ghid, University Press, Târgu-Mureş, 2006
32. EROS I., Gyogyszereszet, 1970, 14, 201.
33. Fauli I Trillo C.: Tratado de Farmacia galenica., EGRAF, Madrid, 1993.
34. FARKAS, I.J., Ajjtay Mihaly, Formule magistrale, 1982.
35. FICA C., Emulsii şi suspensii farmaceutice, Editura Medicală, Bucureşti, 1973.
36. FICA C., Practica farmaceutică, 1969, 1, 31; 1971, 1, 67.
37. FICA C.: îndreptar practic pentru prepararea medicamentelor în farmacie, Editura Medicală, Bucureşti, 1983.
38. GOODMAN L.S., GILLMAN A., Bazele farmacologice ale terapeuticii, Editura Medicală, Bucureşti, 1960.
39. GORIS AL., JANOT M.M., GORIS AN.: Pharmacie galenique, Paris, Editura Masson, 1949.
40. GRECU I., CUREA E.: Interacţiuni între substanţe medicamentoase şi macromoleculare, Editura Dacia, 1976.
41. GRECU I., ELENA CUREA: Stabilitatea medicamentelor, Editura Medicală Bucureşti, 1994.
42. GRECU I., POPOVICI V: Substanţe auxiliare farmaceutice, Editura Facla, Timişoara, 1988.
43. GRECU I., SANDULESCU R., Echivalenţa medicamentelor, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1985.
44. HOBAI ŞTEFAN, ZITA FARKAS: Liposomi fosfolipidici, Editura University Press, Târgu-Mureş, 1999.
45. HORSCH W., Die Pharmazie, 1960,15, 419.
46. HORSCH W., Die Pharmazie, 1965, 20, 200.
47. IONESCU STOIAN P., BAN P., SAVOPOL E., DINCA D., GEORGESCU E.: Farmacia (Buc.), 1965, 13, 197,291 şi 341.
48. IONESCU STOIAN P., CALCANDI V., CALCANDI J., GEORGESCU E., BAN P., ANDREI I., BADESCU L, DINCA D.: Farmacia (Buc.), 1964, 12, 529.
49. IONESCU STOIAN P., CIOCĂNELEA V., ADAM L, BAN L, RUB-SAIDAC AURELIA, GEORGESCU ELENA, SAVOPOL E.: Tehnică Farmaceutică, Editura II. Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1974.
50. IONESCU STOIAN P., CIOCĂNELEA V., ADAM L., BAN I., RUB-SAIDAC A., GEORGESCU ELENA: Tehnică farmaceutică, Ediţia II, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1974.
51. IONESCU STOIAN P., COROI S., GEORGESCU E., BARON O., Farmacia (Buc.), 1967, 15, 136 şi 1970, 18, 589 şi 653.
52. IONESCU STOIAN P., MIHAILESCU F., VITEC N., BOŢEANU S.: Farmacia (Buc.), 1968, 16, 705.
53. IONESCU STOIAN P., SAVOPOL E., Georgescu Elena: Medicamente injectabile şi colire, Editura Medicală, Bucureşti, 1970.
54. IONESCU STOIAN P., SAVOPOL E.: Extracte farmaceutice vegetale, Editura Medicală, Bucureşti, 1977.
55. IONESCU STOIAN P., TITRATU L, BAN P., ANDREI L: Farmacia (Buc.), 1965, 13, 705.
56. JAMINET F., Aspects biopharmaceutiques de la formulation des suppositoires dans „Le suppositoire" de Guillot B.R. et Lombard A.P., Maloine S.A. Paris, 1973.
57. KAPAS M., REGDON E., REGDON G., Acta pharm. technolog., 1979, 25, 109.
58. KAROLYI I., KEDVESSYG., REGDON G., REGDON R., Die Pharmazie, 1976, 31, 179.
59. KASSEM M.A., MATTHA A.G., Pharm.Acta Helv., 1970, 45, 18, 28 şi 345.
60. KATA M., Die Pharmazie, 1968, 23, 368.
61. KEDVESSY G., MEZEY G., Acta Pharm.Hung., 1968, 28, 285.
62. KEDVESSYG., Gyogyszertechnologia, Medicina, Budapest, 1971.
63. KEDVESY Gy.: Gyogyszertechnologia, Medicina, Budapest, 1981.
64. KERESZTES A., BERZSENYi M., Die Pharmazie, 1969, 24, 220.

65. KERESZTES A., KEDVESSY G., Die Pharmazie, 1965, 20, 371.
66. KERESZTES A.: Acta Pharm.Hung., 1971, 41, 83.
67. Le Hir A.: Pharmacie Galénique, 7éme édition, Ed. Masson, Paris, 1995.
68. LEUCUTA S.: Farmacocinetica în terapia medicamentoasă, Editura Medicală, Bucureşti, 1989.
69. LEUCUTA S.: Introducere în biofarmacie, Editura Dacia, 1975.
70. LEUCUTA S.: Medicamente vectorizate, Editura Medicală Bucureşti, 1996.
71. LEUCUTA S.: Sisteme farmaceutice cu cedare cu viteză controlată şi de transport la ţintă, Practica farmaceutică, 1987.
72. LEUCUTA S.: Tehnologia formelor farmaceutice, Editura Dacia Cluj-Napoca, 1995.
73. LEUCUTA S.: Tehnologie farmaceutică industrială, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 2001.
74. LEUCUTAS., POP R: Farmacocinetică, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
75. MINDRU I., LEGA A., Chimia macromoleculelor şi a coloizilor, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1977.
76. MÖES A., JAMINET F., Pharm.Acta Helv. 1976, 51, 119.
77. MÖES A., Labo Pharm. Problemes et Technique, 1975, 249,1191.
78. MÖZES G., VÂMOS E., Reologia es reometria, Müszaki Könyvkiado, Budapest, 1968.
79. PASICH J., DROBNICKA B., Die Pharmazie, 1980, 7, 416.
80. PASICH J., GALOCH B., KUSTRA K., Die Pharmazie, 1979, 34, 7, 413.
81. PASICH J., GALOCH B., ROBSKOWSKI J., Die Pharmazie, 1978, 33, 8, 526.
82. POPESCU C., BRAILEANU CL.: Îndreptar farmaceutic, Editura Medicală, Bucureşti, 1976.
83. POPOVICI A. şi colab. Revista Medicală (Târgu-Mureş), 1971, 17, 432; Farmacia (Buc.), 1971, 19, 151, 157,225; 1972,20,49,567; 1973,21, 109; 1975,23,105.
84. POPOVICI A., BAN I., TOKES B., NICOLAESCU I., SUCIU G., MATHE I., NĂSTASE V., STAVRI N.: Bazele teoretice ale tehnologiei farmaceutice, Editura Mirton, Timişoara, 1998.
85. POPOVICI A., BAN I.: Supozitoare, Editura Medicală, Bucureşti, 1988.
86. POPOVICI A., BECUS M., LAURENŢIU, HANKO Z.: Revista Medicală (Târgu-Mureş), 1968, 14, 3, 334-339.
87. POPOVICI A., CIURBA ADRIANA: Formular cosmetic, Editura Tipomur, Târgu Mureş, 1998.
88. POPOVICI A., Farmacia (Buc.), 1983, XXXI, 4, 193-203.
89. POPOVICI A., LUPSA M.; Revista Medicală (Târgu-Mureş), 1969, 15, 19.
90. POPOVICI A., PETEANU E., PETER M.: Farmacia (Buc.), 1969, 17, 415.
91. POPOVICI A., RAUCESCU A., Farmacia (Buc.), 1979, 27, 1,5-12.
92. POPOVICI A., ROGOŞCA M.: Practica farmaceutică, 1980, 71-77.
93. POPOVICI A., TÖKES B., SUCIU G., PAPP I.: Reologia formelor farmaceutice, Editura Medicală, Bucureşti, 1985.
94. POPOVICI A., URŞICĂ L.; Emulsii multiple, Editura Napoca Star, Cluj-Napoca, 2001.
95. POPOVICI A.: Unguente farmaceutice, Editura Medicală, Bucureşti, 1975.
96. POPOVICI ADRIANA ŞI BAN IOAN, Tehnologie farmaceutică, Editura Tipour Târgu-Mureş, 2004.
97. POPOVICI ADRIANA, IOLANDA CSEGEDI, PAPP I., ROGOŞCĂ MĂRIA, VERONICA POP: îndrumător pentru lucrări practice. Litografia IMF Târgu Mureş, 1981.
98. POPOVICI ADRIANA, SUCIU GH., GAFITEANU E., MOTOCESCU R.: Preparate farmaceutice, Editura Medicală, Bucureşti, 1986.
99. POPOVICI ADRIANA: Incompatibilităţi farmaceutice, Editura University Press, Târgu-Mureş, 2002.

100. POPOVICI ADRIANA: Liposomi medicamentoşi, Farmacia (Buc.) 1986, 1-20.

101. POPOVICI ADRIANA: Sisteme terapeutice, Farmacia (Buc.) 1983, 4,193-203.

102. POPOVICI I, LUPUEASA, D, Tehnologie farmaceutică, vol. I., Editura Polirom, Iaşi, 1997.

103. PUISIEUX F., SEILLER M., Agents de surface et emulsions. Galenica 5. Leş systems disperses. Technique et Documentation, Lavoisier, Paris, 1983.

104. RITSCHEL W.A.: Angewandte Biopharmazie, Wissenschaftl. Verlag, Stuutgart, 1973.

105. RITSCHEL W.A.: Handbook of basic pharmacokinetics, Third Edition 1986, Drug Intell'mgence Publication Inc. Hamilton.

106. SALLAM E., IBRAHIM H.I., TAKIEDDIN M., OTHMAN M., MUŢI H., SULEIMAN M.: 5eme Congres International Technologie pharmaceutique, Vol.V, p. 489, 1989, Paris.

107. SIPOS EMESE, CIURBA ADRIANA, Tehnologie farmaceutică pentru Asistenţi de farmacie, 2003.

108. SPERGELY B., TAKÂCSI NAGY G.: Gyogyszereszet, 1966, 10, 373.

109. SPERGELY B., TAKÂCSI NAGY G.: Gyogyszereszet, 1964, 8, 203.

110. STANCIU N., OPĂRI A., ISBASESCU C., BERAL H.: Medicamente injectabile, Editura Medicală, Bucureşti, 1958.

111. STANESCU V., BEACA M., Farmacia (Buc.), 1976, 24, 3, 137-143.

112. STANESCU V., BEACA V., VITEC N., BARCARI V., Practica farmaceutică, 1970, 3, 1, 13.

113. STANESCU V., BRAILEANU CL., MOTOCESCU R., BEACA M., Practica farmaceutică, 1973, 6, 2,25.

114. STANESCU V., BRĂILEANU C., MOTOCESCU R., BEACA M., Practica farmaceutică, 1975, 3-57.

115. STANESCU V., SAVOPOL E., Incompatibilităţi medicamentoase, Editura Medicală, Bucureşti, 1980.

116. STANESCU V., SAVOPOL E., Substanţe auxiliare farmaceutice, Editura Medicală, Bucureşti, 1969.

117. STANESCU V., SAVOPOL E.: Interacţiuni medicamentoase, Editura Medicală, Bucureşti, 1991.

118. STANESCU V., Tehnică farmaceutică, Editura Medicală, Bucureşti, 1983.

119. STĂNESCU V.: Comprimate farmaceutice, Editura Medicală, 1972.

120. STUTTGEN G., SCHAFFER H., Funktionelle Dermatologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York, 1974.

121. SUCHER H., FUCHS P., SPEISER P.: Pharmaceutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978.

122. SURDEANU E., GAFITEANU E., VERBUTA A., ZVORISTEANU V., GAVRILITA L., BUIUC S.: Practica farmaceutică, 1968, 1, 2, 87.

123. TILENSCHI S., Chimie coloidală, Editura Tehnică, Bucureşti, 1964.

124. VOIGT R., BORNSCHEIN M., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 2. Auflage, VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 1975.

125. *** Farmacopeea Română, Ediţia IX-a, Editura Medicală, Bucureşti, 1976.

126. *** Farmacopeea Română, Ediţia X-a, Editura Medicală, Bucureşti, 1993.

127. *** Farmacopeea Română, Ediţia X-a, Editura Medicală, Bucureşti, Suplimentul I (2000), Suplimentul II (2001), Suplimentul III (2004).

128. *** European Pharmacopoeia 5th, Counsil of Europe, Strasobourg, (2004).

129. *** The United States Pharmacopoeia XXIII, (1995), Rockville.

130. *** British Pharmacopoeia, (1993).