

CAPITOLUL 8. FORME MEDICAMENTOASE LICHIDE

Forme medicamentoase lichide sînt numite sistemele libere multilateral disperse, constituite dintr-un mediu de dispersie lichid în care sînt dispersate omogen substanțe active (ele pot fi solide, lichide, gazoase). Se clasifică formele lichide după mai multe criterii: în funcție de destinație; dependent de natura solventului; conform originii substanței dizolvate; după compoziție; dispersiologic.

Conform destinației, deosebim forme lichide pentru uz intern, extern și parenteral. În acest capitol vom prezenta soluțiile de uz intern și extern; cele injectabile și oftalmice, din cauza deosebirii esențiale a modului de preparare, vor fi descrise în compartimente separate.

Formele lichide pentru uz intern dozate cu lingura se numesc de

obicei mixturi. Cele pentru uz extern se clasifică conform modului de administrare în loțiuni, gargarisme, comprese (cataplasme), spălături, clisme etc. Iar preparatele medicamentoase lichide dozate cu picătura se numesc picături (pot fi: oftalmice, nazale, pentru uz intern, auriculare, dentare).

Dependent de natura solventului, deosebim forme lichide apoase și neapoase (alcoolice, uleioase). În funcție de natura substanței dizolvate, avem trei tipuri de soluții: de gaze în lichide, de lichide în lichide și de solide în lichide.

Solubilitatea gazelor în lichide variază în dependență de natura lichidului și este micșorată de temperatură, dar favorizată de presiune. Mai frecvent, în practica farmaceutică se folosesc soluții apoase de amoniac, acid clorhidric, bioxid de carbon.

Soluțiile de lichide în lichide formează amestecuri binare, miscibilitatea cărora depinde de temperatură. Soluțiile de solide în lichide sînt cele mai răspîndite în practica farmaceutică; ele posedă o anumită solubilitate în lichide, care depinde de structura solidului și lichidului.

Conform componenței și operațiilor tehnologice de preparare, formele medicamentoase lichide se mai divid în simple și compuse.

În funcție de gradul de dispersie a solvatului (fazei dispersate) și caracterul de legătură a acestuia cu solventul (mediul de dispersie), formele lichide pot prezenta soluții (micromoleculare, macromoleculare, coloidale), suspensii, emulsii și sisteme combinate.

Soluțiile micromoleculare (adevărate) cuprind două categorii de sisteme disperse: molecular disperse (soluțiile de neelectroliți) — cu mărimea particulelor mai mici de 1 nm; iondisperse (soluții de electroliți) — cu mărimea particulelor 0.1 nm. Aceste soluții sînt omogene, foarte disponibile biofarmaceutic, difuzează bine, iar componentele lor nu se separă prin filtrare.

Soluțiile macromoleculare prezintă sisteme molecular disperse formate din macromolecule difile, în componența cărora predomină grupuri cu caracter polar. Sînt asemănătoare cu soluțiile adevărate prin omogenitate, componentele lor nu se separă prin filtrare. Se caracterizează de asemenea prin proprietăți care le apropie de cele coloidale (viteză mică de difuzie, formarea de complecși molekulari, incapacitatea de dializă etc.).

Soluțiile coloidale (micelare) sînt sisteme disperse, cu mărimea particulelor de la 1 pînă la 100 nm. Spre deosebire de soluțiile adevărate, ele prezintă sisteme eterogene din două faze. Se caracterizează prin următoarele proprietăți specifice: trec prin cele mai fine filtre, însă sînt reținute de ultrafiltre; nu dializează și nu difuză.

Suspensiile prezintă sisteme eterogene din două faze distincte: solidă și lichidă. Mărimea particulelor poate devia de la 10 pînă la 1000 nm. Caracteristicile specifice: particulele sedimentează, nu dializează și nu difuză.

Emulsiile sînt sisteme eterogene din două faze lichide nemiscibile și reciproc insolubile sau foarte puțin solubile. Mărimea par-

ticulelor (picăturilor) fazei disperse poate fi de la 100 pînă la 50 000 nm.

Sistemele disperse combinate prezintă soluții extractive apoase din produse vegetale — infuzii, decocturi, mucilagii. Substanțele extractive pot forma în sistemul dispers soluții adevărate, coloidale sau pot avea formă de suspensii fine, emulsii.

SUBSTANȚE ACTIVE ȘI SOLVENȚI

Substanțele medicamentoase constituie principalele componente ale soluțiilor, deoarece condiționează acțiunea terapeutică. Cea mai importantă proprietate a lor este solubilitatea în solventul respectiv, determinat de structura chimică. Astfel, majoritatea sărurilor organice și minerale sînt solubile în apă, dar insolubile în uleiuri, eter, cloroform, hidrocarburi etc., iar acizii organici, uleiurile volatile, fenolii, derivații organici, hidrocarburile sînt insolubili în apă și solubili în cloroform, eter etc. Prezența grupărilor polare ($-\text{COOH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{OH}$ etc.) sau nepolare (lanțuri hidrocarbonice) ne informează despre solubilitatea respectivă: de exemplu, glicolii și poliglicolii cu multe funcții $-\text{OH}$ sînt ușor solubili în apă.

Solvenții utilizați la prepararea formelor medicamentoase lichide trebuie să corespundă anumitor cerinți, să posedă o gamă cît mai largă de dizolvare, să fie farmacologic și chimic inerti, microbiologic stabili, să se obțină simplu și ieftin, să nu aibă miros și gust neplăcut, să nu fie inflamabili, explozibili, volatili etc. Ei dizolvă substanțe cu compoziție chimică asemănătoare (*Similia similibus solventur!*), adică strîns înrudite ca proprietăți.

Solvenții polari (apa, etanolul, glicerolul etc.) dizolvă ușor substanțele polare constituite din atomi individuali, grupe de atomi sau molecule cu asimetrie electrică, care prezintă diferențe de potențial. Solvenții nepolari (uleiul vegetal, uleiul mineral, benzenul etc.) dizolvă substanțele nepolare din atomii și grupurile de atomi ce nu posedă forțe de echilibru reciproc.

Cu cît este mai apropiată polaritatea componentelor dintr-o soluție de cea a solventului, cu atît mai ușor rezultă soluția. Printre exemple de asemenea grupuri polare vom numi $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_3\text{Na}$, iar dintre cele nepolare: radicalii $-\text{CH}_3$; $-\text{C}_2\text{H}_5$.

Pentru a explica unele fenomene care au loc la dizolvare, cum ar fi, de exemplu, formarea hidraților solizi, formarea micelilor etc., se folosesc noțiunile *constantă dielectrică* și *moment dipol*. Prima este o valoare a polarității unei molecule și explică mai adecvat solubilitatea unor substanțe (solubilitatea mare a compușilor ionizabili în solvenți cu constantă dielectrică mare și solubilitatea scăzută în solvenți cu constantă dielectrică scăzută).

Moleculele ce formează dipoli puternici cu centri pozitivi și negativi bine delimitați au și o constantă dielectrică mare. Astfel, apa are valoarea 80, glicerolul — 56, etanolul — 26. Dintre acești solvenți, apa va dizolva foarte bine substanțele polare, mai puțin — glicerolul, iar alcoolul va dizolva atît substanțe polare, cît și unele

nepolare, dar în raporturi diferite, în funcție de polaritatea acestora.

Din cele expuse, rezultă necesitatea cunoașterii constantei dielectrice atât a substanței, cât și a solventului. Ultimul se alege în funcție de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor, modul de administrare a preparatului medicamentos.

Apa purificată (Aqua purificata) este un solvent folosit la prepararea majorității formelor medicamentoase lichide. Biofarmaceutic, ea este bine tolerată de țesuturi, deoarece procesele vitale din organism se desfășoară în mediu apos.

Molecula de apă are o structură dipol cu doi centri electrici plasați la o anumită distanță, care explică și disocierea puternică a electroliților, hidratarea ionilor dizolvați, formarea punților de hidrogen.

Datorită constantei dielectrice ridicate, apa este un solvent foarte bun pentru electroliți. Dat fiind dimensiunile reduse ale moleculelor și momentul dipol foarte mare, apa permite și dizolvarea neelectroliților.

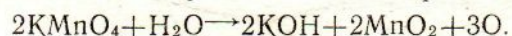
Apa potabilă nu corespunde cerințelor farmaceutice, întrucât conține săruri anorganice și organice, gaze, microorganisme etc. Ea nu poate fi utilizată la prepararea medicamentelor finite.

Conform monografiei farmaceutice *Aqua purificata*, apa purificată se prepară din apă potabilă prin distilare, demineralizare (electroosmoză și cu aplicarea rășinilor schimbătoare de ioni), alte procedee.

Apa purificată prin distilare. Apa purificată este un lichid incolor, fără miros și gust, ce trebuie să corespundă următoarelor condiții de calitate și puritate: pH 5,0—7,0, reziduu prin evaporare cel mult 0,001 la sută. Ea nu trebuie să conțină substanțe reducătoare, cloruri, sulfați, azotați, calciu, metale grele, bioxid de carbon, amoniu.

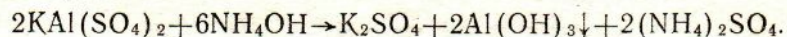
Apa potabilă dizolvă din straturile de sol pe care le traversează diferite substanțe care o împurifică. Dintre acestea pot fi menționate clorurile, bicarbonații de natriu, kaliu, calciu, magneziu, amoniu, precum și sărurile acidului azotic, substanțele volatile, organice, impuritățile mecanice etc. Prezența lor exclude prepararea calitativă a apei purificate prin distilare, de aceea apa se purifică prealabil prin procedee respective și apoi este supusă distilării.

Substanțele organice sînt înlăturate cu kaliu permanganat, care se adaugă sub formă de soluție 1% în raportul 25 ml la 10 l apă, se amestecă și se lasă în repaus 6—12 ore, apoi se filtrează:



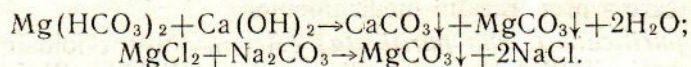
Oxigenul atomic rezultat distruge substanțele organice.

Amoniu din apă poate fi legat cu alauni în raportul 5,0 g la 10 l de apă:



Duritatea apei poate fi înlăturată cu reactivi corespunzători,

spre exemplu cu calciu hidroxid și natriu carbonat. La adăugarea soluției de calciu hidroxid (2—5%) se înlătură duritatea temporară (carbonată), iar la includerea soluției de natriu carbonat (5—6%) — duritatea permanentă (necarbonată):



După precipitare, apa se decantează și se filtrează.

De reținut că la aplicarea acestui procedeu de preparare a apei se vor folosi vase separate, pentru a evita impurificarea aparatelor de distilat.

Apa purificată prin distilare se prepară în compartiment separat, aseptice, respectând regulile în vigoare. Distilarea se efectuează folosind aparate de distilat (acvadistilatoare). La începutul procesului, timp de 10—15 min, prin aparat se trec vapori de apă fără a fi condensați în refrigerent. Primele porțiuni de apă purificată, culese timp de 15—20 min, se înlătură, apoi începe colectarea apei ca atare. Se colectează apa purificată în vase de culegere metalice uzinale (fig. 51), curate și sterile, cu excepție — în recipiente de sticlă.

Vasele de colectare a apei se sterilizează în dulapuri de sterilizare cu aer încălzit (etuve), la temperatura $180^\circ \pm 14^\circ\text{C}$, timp de 60 ± 5 min sau se prelucrează cu vapori timp de 30 min ori cu soluție 6% hidrogen peroxidat. Pe colectoarele de apă se face o inscripție clară: «Aqua purificata»; recipientele de sticlă se închid bine, cu dopuri având două orificii (unul pentru culegerea apei puri-

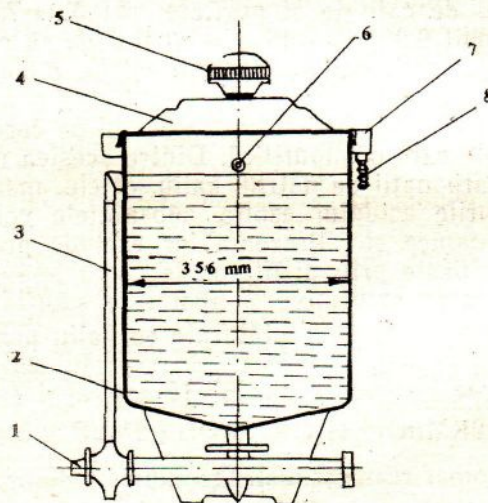


Fig. 51. Colector de apă purificată tip K-40:

1 — robinet de evacuare a apei; 2 — corp; 3 — indicator de nivel; 4 — capac; 5 — filtru; 6 — niplu de colectare a apei; 7 — zăvor hidrolic; 8 — niplu de evacuare a surplusului de apă.

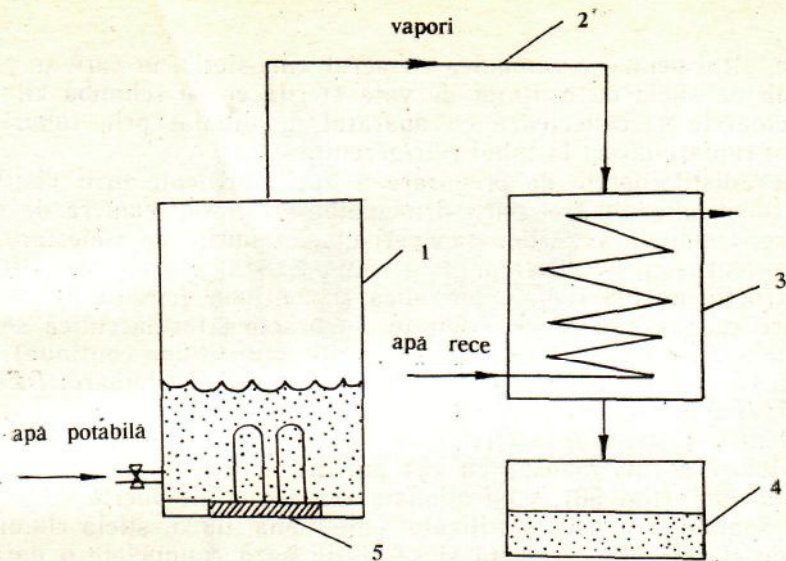


Fig. 52. Schema preparării apei purificate prin distilare:
 1 — cameră de evaporare; 2 — conductă de vapori; 3 — condensator; 4 — rezervor; 5 — element electric de încălzire

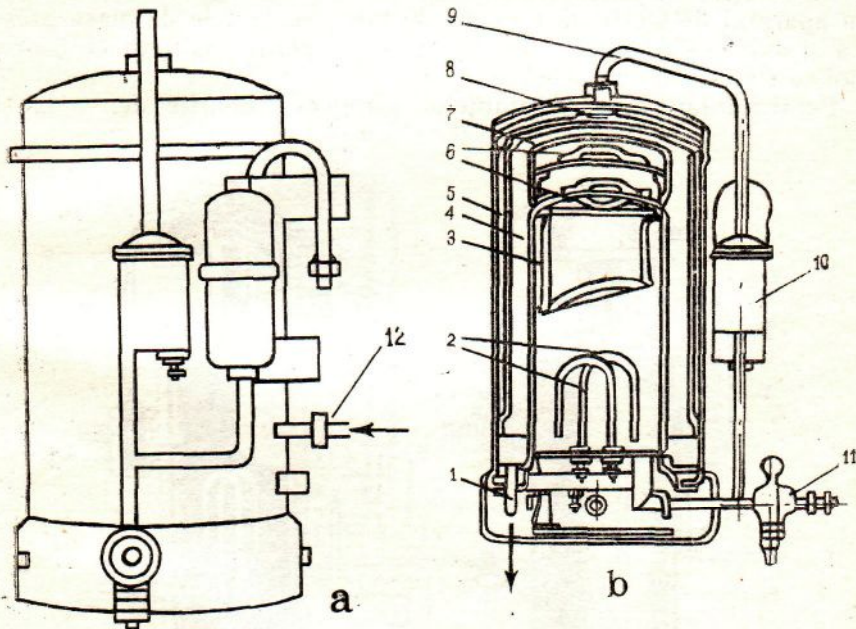


Fig. 53. Acvadistilator tip D-25:
 a — poziție generală; b — schemă; 1 — niplu de evacuare a apei distilate; 2 — elemente de încălzire; 3 — cazan; 4 — condensator; 5 — rețrigerent; 6 — separatoare; 7 — capac; 8 — gură de evacuare a vaporilor; 9 — tub de evacuare a apei de răcire; 10 — compensator; 11 — robinet de evacuare; 12 — niplu de alimentare cu apă potabilă

ficat, altul pentru a comunica cu aerul atmosferic, în care se pune un tub de sticlă cu conținut de vată sterilă ce se schimbă zilnic). Colectoarele se conectează cu aparatul de distilat prin tuburi de sticlă, cuplate direct la tubul refrigerentului.

Acvadisilatoarele de preparare a apei purificate prin distilare sînt constituite din trei părți principale: cazan sau cameră de evaporare; conducta vaporilor (acoperișul și tuburile de conectare) și refrigerent sau condensator (fig. 52). Există aparate de diferite construcții, cu funcționare periodică și continuă (circulară), de încălzire cu gaz sau cu electricitate. În practica farmaceutică se folosesc mai ales aparate circulare electrice (cu acțiune continuă), cazanul cărora se umple autogat. Modele de acvadisilatoare: *DE-4-2*; *D-25*; *IED-8* (fig. 53, 54, 55).

Pentru a spori productivitatea muncii, locul de lucru al farmacistului se aprovizionează cu apă purificată prin conducte de debitare a apei (fig. 56), confecționate din materiale inerte ce pot fi ușor spălate și eficiente sterilizate: polietilenă, inoxi, sticlă chimică și termic stabilă etc. Se spală și se sterilizează conductele o dată la 14 zile (nu mai rar), precum și în caz de rezultat nesatisfăcător al analizelor bacteriologice.

Conductele de sticlă și de metal se sterilizează cu vapori acțiți din aparatul de sterilizat timp de 30 min, conductele de masă plastică și sticlă — cu soluție 6% de hidrogen peroxidat timp de 6 ore, apoi se clătesc cu apă purificată.

Pentru înlăturarea substanțelor pirogene, tuburile de sticlă și

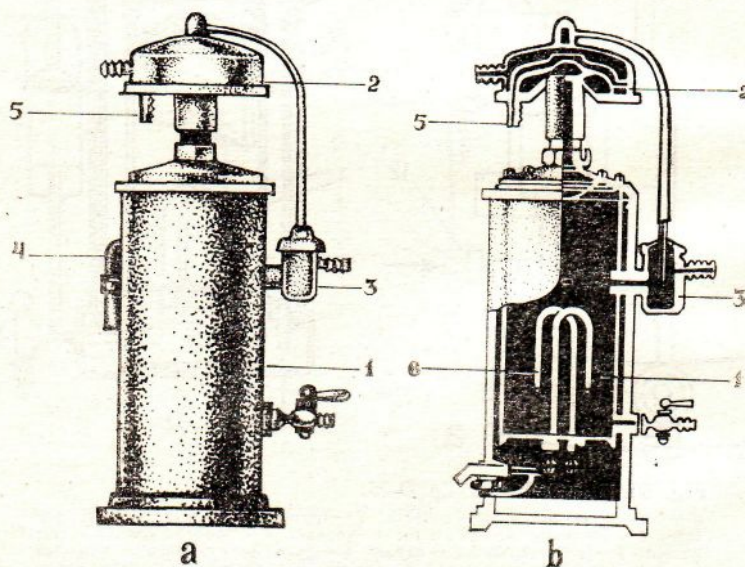
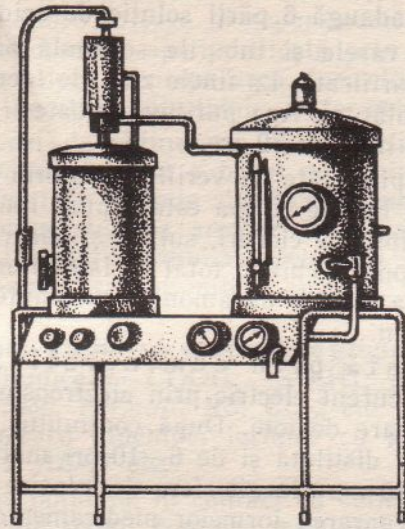
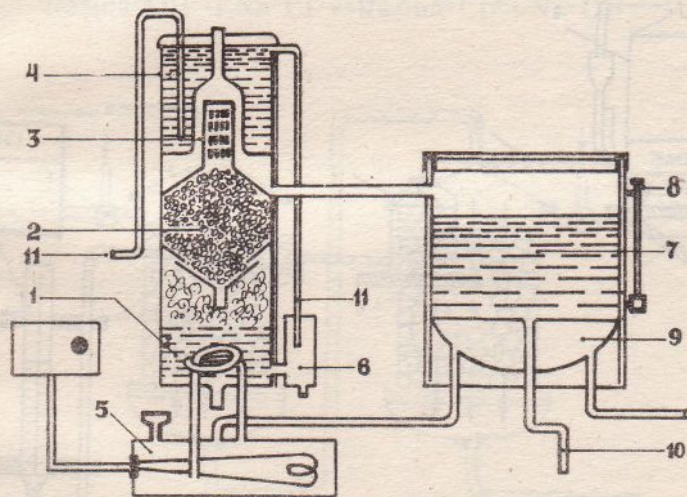


Fig. 54. Acvadisilator tip *DE-4-2*

a — poziție generală; *b* — schemă; 1 — cazan; 2 — condensator; 3 — compensator; 4 — detector de nivel; 5 — niplu de evacuare; 6 — elemente de încălzire



a



b

Fig. 55. Schema acvadistilatorului tip IED-8:

a — poziție generală; b — schemă:
 1 — cazan; 2 — separator; 3 — condensator; 4 — refrigerent; 5 — încălzitor generator de vapori; 6 — compensator; 7 — colector pentru distilat; 8 — indicator de nivel; 9 — fund dublu pentru încălzirea colectorului; 10 — evacuarea distilatului; 11 — alimentarea cu apă potabilă

vasele se prelucrează cu soluție 1% fierbinte și acidulată de kalium permanganat timp de 20—30 min (la 10 părți soluție de kalium permanganat 1% se adaugă 6 părți soluție de acid sulfuric 1,5%).

După aceasta, vasele și tuburile se spală bine cu apă pentru injecții proaspăt purificată. La finele zilei de lucru apa din conducte și din vase se înlătură. Apa purificată poate fi păstrată în condiții aseptice nu mai mult de 72 ore.

Calitatea apei purificate se verifică conform cerințelor indicate de Farmacopee. În fiecare zi apa este supusă unui control calitativ, pentru a verifica lipsa de cloruri, sulfati și săruri de calciu, o dată la 3 luni — unui control chimic total în laboratorul de analiză, unde se verifică lipsa ionilor de amoniu, substanțelor reducătoare și anhidridei de carbon.

Apa purificată prin demineralizare. Apa poate fi demineralizată cu curent electric prin electroosmoză și cu ajutorul rășinilor schimbătoare de ioni. După conținutul de săruri, ea este mai pură decât apa distilată și de 6—10 ori mai puțin costisitoare. Aceste avantaje însă n-au lărgit sfera de folosire pe larg a apei demineralizate la prepararea formelor medicamentoase din cauza toxicității, conținutului de substanțe pirogene și a microorganismelor.

Calitatea apei demineralizate rămâne în funcție de modul de preparare a ei. Prin explorări științifice s-a constatat că rășinile

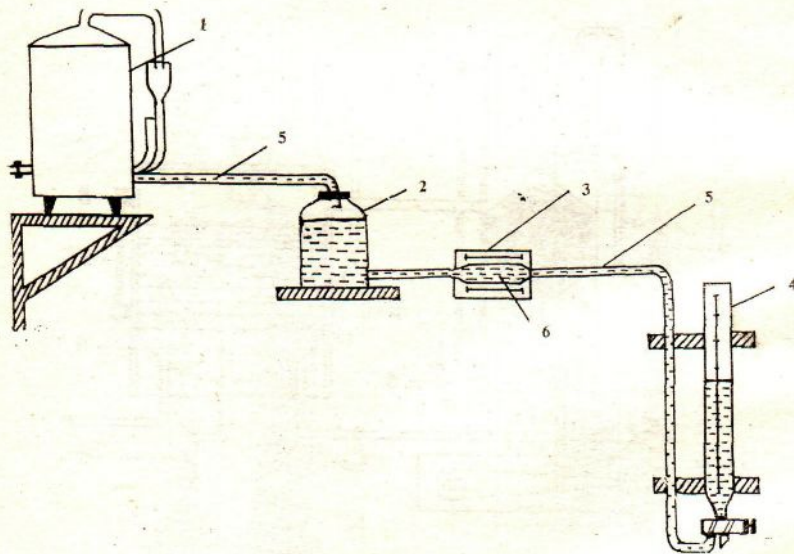


Fig. 56. Schema de alimentare cu apă purificată prin conductă:

1 — acvdistilator; 2 — rezervor; 3 — lampă bacterică; 4 — biuretă; 5 — tuburi de conectare (sticlă, inoxi, polietilenă); 6 — tub din sticlă de cuarț

sintetice schimbătoare de ioni granulate, utilizate la demineralizarea apei, nu posedă proprietăți toxice și au capacitatea de a fixa substanțele pirogene, microorganismele și toxinele. Purificarea de aceste substanțe la distilare se face în separatoarele acvadistilatoarelor: din aceste considerente, apa purificată prin demineralizare se recomandă spre folosire la prepararea formelor medicamentoase lichide (excepție — soluțiile injectabile și formele oftalmice).

Principiul metodei de obținere a apei purificate prin demineralizare cu schimbători de ioni e bazat pe schimbul de cationi și anioni, care sînt fixați de rășinile sintetice — compuși cu masă moleculară mare. Demineralizarea are loc în coloane cu schimbători de ioni (fig. 57). Instalațiile similare cele mai simple sînt constituite din două coloane — cu cationiți și anioniți, traversate succesiv de apă.

Cationiții prezintă rășini cu conținut de grupuri cu caracter acid, carboxilice sau sulfonice ($-\text{COOH}$; $-\text{SO}_3\text{H}$); denumirile comerciale: *Amberlite IR-1056*, *Permutit RS*, *CU-2* etc. Anioniții sînt niște produși ai polimerizării aldehidei formice cu aminele; denumirile comerciale: *Dovex-2*, *AB-17* etc.

Sărurile din apa potabilă, în contact cu cationiții, cedează acestora cationul eliberînd acidul, conform reacției:



Contactînd cu sărurile prezente în apă, anioniții fixează anionul, substituind oxhidrilul:

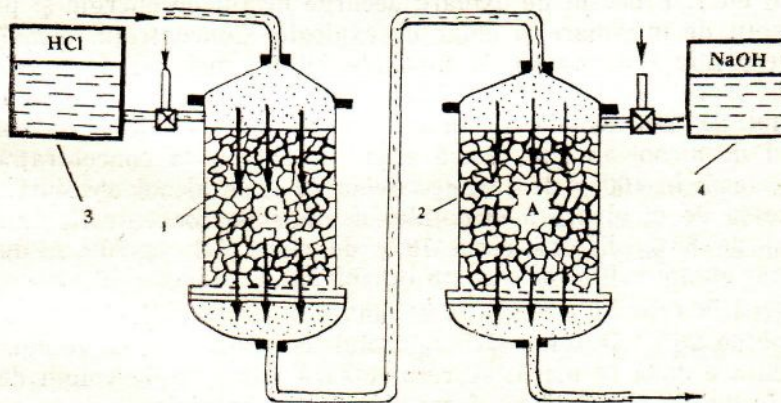
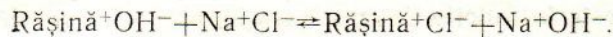
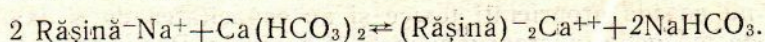


Fig. 57. Schema preparării apei purificate prin demineralizare:

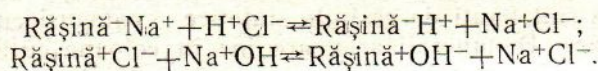
1 — coloană cu cationit (C); 2 — coloană cu anionit (A); 3 — rezervor cu soluție de HCl 3—5%; 4 — rezervor cu soluție de NaOH 2—5%

Schimbul reciproc de cationi poate avea loc conform reacției:



Carbonații sau bicarbonații rezultați sînt descompuși în mediu acid, iar bioxidul de carbon — exclus prin aerare sau fierbere.

După demineralizare, rășinile epuizate pot fi regenerate prin spălare, respectiv cu soluție de natriu hidroxid 2—5% și soluție de acid clorhidric 3—5%:



Alcoolul etilic (Spiritus aethylicus) trebuie să corespundă cerințelor Farmacopeii de Stat, concentrațiile oficinale ale lui fiind 95, 90, 70 și 40%. El se folosește atunci cînd substanțele medicamentoase sînt insolubile sau hidrolizează în apă, cînd e prevăzută acțiunea curativă a solventului.

Etanolul dizolvă acizi, baze organice, alcaloizi și sărurile lor, uleiuri volatile și grase etc. Proprietățile bactericide ale lui se manifestă la concentrația de la 55 pînă la 70%: fiind solvent polar, se amestecă în orice proporție cu apa.

Alcoolul se amestecă cu apa degajînd căldură, cu contracție de volum și eliminare de gaze din soluție — urmare a unui proces chimic datorat solvării (hidratării) moleculelor de alcool și formării unui hidrat cu trei molecule de apă: $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Modificarea de volum este în funcție de concentrație, proporția de alcool și apă, de temperatură.

Alcoolul etilic este incompatibil cu oxidanții puternici (KMnO_4 , HNO_3 etc.). Procesul de oxidare decurge destul de energetic și poate fi însoțit de inflamare și chiar de explozie. Concentrația alcoolului este exprimată de obicei în procente-volum, mai rar în procente-masă (spre exemplu, concentrația de 70% volum ne arată că 100 ml de amestec de alcool-apă la temperatura de 20°C conțin 70 ml de alcool absolut, adică anhidru; analog la concentrația de 70% masă: în 100 g de amestec avem 70 g de alcool absolut). Capacitatea de dizolvare a alcoolului depinde de concentrația lui: alcoolul de 85% dizolvă circa 10% de ricin, cel de 70% — numai 1%, iar etanolul 40% practic nu-l dizolvă.

Dacă în rețetă concentrația alcoolului nu este indicată, se va lua etanol de 90%. Din farmacie alcoolul se eliberează la volum, dar evidența e dusă la masă: se recalculează unitățile de volum de alcool în unități de masă, conform unor tabele speciale.

Farmaciile recepționează alcool de concentrația 96,1—96,7%. La prepararea formelor medicamentoase se folosește de obicei alcool în concentrație de 90, 70, 60, 50 și 40%. Există, deci, necesi-

tatea de a face diferite calcule la diluarea lui. Procesul se efectuează la volum sau la masă. În diluarea la masă atât temperatura apei, cât și a alcoolului nu importă, iar la diluarea la volum temperatura etanolului inițial și a apei trebuie luate în considerație, deoarece schimbarea temperaturii duce și la schimbarea volumului amestecului de apă-alcool. Se va avea în vedere și efectul de contracție.

Cantitatea de apă necesară pentru diluarea etanolului niciodată nu se ia după diferența dintre volumul de amestec apă-alcool și volumul de alcool, întrucât volumul de apă-alcool va fi totdeauna mai mic decât suma aritmetică a ingredientelor. Efectul de contracție este însoțit de degajare de căldură, de aceea volumul de apă-alcool se măsoară numai după ce amestecul se răcește pînă la 20°C; toate măsurările și calculele tăriei și volumelor de alcool etilic și soluțiilor apoase trebuie făcute la aceeași temperatură.

Diluarea alcoolului la volum cu folosirea formulelor se face după relația:

$$x = V \frac{b}{a},$$

unde x este cantitatea alcoolului care se diluează, *ml*; V — volumul alcoolului de concentrația necesară, *ml*; a — concentrația la volum a alcoolului ce se diluează, %; b — concentrația la volum a alcoolului diluat, %.

Exemplu cauză:

De preparat 100 ml alcool de 70% din alcool de 96,3%.

Avem relația:

$$x = 100 \frac{70}{96,3} = 72,7 \text{ ml.}$$

Se iau 72,7 ml alcool de 96,3% și se adaugă apă (după răcire pînă la 20°C), pînă la volumul constant 100 ml. Pentru a facilita calculele, pot fi folosite tabele alcoolmetrice anexate la Farmacopeea de Stat.

Diluarea alcoolului conform tabelului 2 din Farmacopee. În tabel sînt indicate cantitățile de alcool (concentrația de la 32% pînă la 96%) și apă (g), necesare pentru a căpăta 1 kg de alcool cu concentrațiile: 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 și 92%.

Exemplu cauză:

Ce cantități de alcool 96% și apă sînt necesare pentru a obține 2000 g de alcool 70%?

Calculăm cantitatea de alcool 96% ($665,0 \text{ g} \times 2 = 1330,0 \text{ g}$), apoi cea de apă ($335,0 \text{ g} \times 2 = 670 \text{ g}$).

Diluarea alcoolului conform tabelului 3. Folosind acest tabel, poate fi calculată cantitatea de apă în ml, care se adaugă la 1 l

de alcool (concentrația de la 35% pînă la 95%) ce trebuie diluat, pentru a căpăta concentrații de: 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 și 90%.

Exemplu ca usa:

Cîtă apă trebuie adăugată la 2 l de alcool 90% pentru a căpăta alcool de 70%.

Răspuns: $310 \times 2 = 620$ (ml).

Diluarea alcoolului conform tabelului 4. În acest tabel sînt indicate cantitățile de alcool (concentrația de la 35% pînă la 95%) și apă, în ml (la 20°C), necesare pentru a căpăta 1 l de alcool cu concentrațiile: 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90%. La alcătuirea tabelului, s-a ținut cont de efectul de contracție.

Exemplu ca usa:

Ce cantități de alcool de 90% și apă sînt necesare pentru a căpăta 2000 ml de alcool 40%?

Calculăm:

alcool 90%	$444 \times 2 = 888$ (ml);
apă	$581 \times 2 = 1162$ (ml).

Diluarea alcoolului conform tabelului 5. În tabelul indicat sînt redade cantități de alcool (concentrația: de la 96,1% pînă la 96,5%) și apă, necesare pentru a căpăta 1 l de alcool cu concentrațiile: 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70; 75; 80, 85, 90 și 95%.

Exemplu ca usa:

Ce cantități de alcool 96,3% și apă vor trebui pentru a obține 1000 ml de alcool 70%?

Calculăm:

alcool 96,3%	726,9 (ml);
apă	300,0 (ml)
	<hr/>
	1026,9 (ml).

Glicerolul (Glycerolum, Glycerinum). Acest solvent prezintă un lichid incolor, transparent, viscos, cu gust dulce, reacție neutră, cu sau fără miros specific slab, folosit în tehnologia medicamentelor, se prepară din glicerol de dinamit, distilat și diluat cu apă pînă la densitatea 1,223—1,233 g/cm³ (86—90%). Glicerolul anhidru posedă proprietăți puternice de absorbție a apei, acționînd iritant asupra pielii.

Glicerolul este miscibil cu apă și alcoolul în orice proporții și nu se amestecă cu eterul, cloroformul, uleiurile grase. Are o putere remarcabilă de dizolvare pentru unii acizi minerali și organici, alcaloizi și sărurile lor, pepsină, materii pectice. Puterea dizolvantă a acestui solvent e în funcție de prezența grupurilor de hidroxil, datorită cărora el posedă proprietăți hidrofile puternice.

Capacitatea de dizolvare a glicerolului crește o dată cu temperatura. Trecerea în soluție a unor substanțe ca boraxul și acidul boric se datorește unor reacții chimice, în urma cărora rezultă solu-

ții acide. Creșterea solubilității în apă a unor substanțe organice poate fi atinsă prin adăugirea a 5—50% glicerol.

Solventul este incompatibil cu kaliul permanganat, acidul azotic, kaliul clorat, cu care formează amestecuri exotermice autoinflamabile și explozibile. Inactivează penicilina, tiamina.

Uleiurile vegetale (Olea pinguia) prezintă amestecuri de gliceride ale acizilor grași macromoleculari; se extrag din produse vegetale, mai ales din semințe și fructe uleioase, prin presare la rece. Se prescriu în linimente, picături auriculare și nazale și în injecții subcutane.

Uleiurile dizolvă ușor fenilsalicilatul, camfora, mentolul, fenolul cristalin, uleiurile eterice, unele vitamine etc. Dintre uleiurile vegetale mai frecvent se folosesc uleiurile de amigdale (*Oleum Amygdalarum*), piersic (*Oleum Persicorum*), floarea-soarelui (*Oleum Helianthi*), arahide (*Oleum Arachidis*), măsline (*Oleum Olivarum*), sesam (*Oleum Sesami*).

Se păstrează uleiurile vegetale în vase uscate, pline și bine astupate, la loc răcoros și ferit de lumină. Ele pot influența farmacocinetica substanțelor medicamentoase din formele medicamentoase, atenuând de obicei procesele de distrucție hidrolitică a primelor și viteza lor de resorbție în organism.

Uleiul de parafină (Oleum vaselini, sau Paraffinum liquidum) se obține din țiței, după distilarea petrolului lampant. Este un lichid incolor, uleios, neutru și nepolar. Dizolvă substanțe nepolare sau slab polare (ulei, grăsimi), este miscibil în orice proporție cu eter, cloroform și nemiscibil cu ulei de ricin. Nu e solubil în apă, e aproape insolubil în alcool. Se păstrează în flacoane cu dop rotat, la loc ferit de lumină.

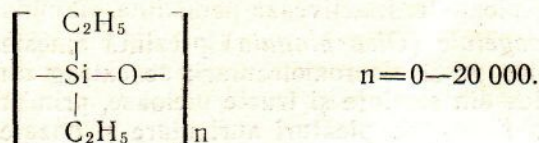
Polietilenglicolul (PEG), $\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ este un polimer al oxidului de etilen, higroscopic, miscibil cu apa, alcoolul, acetona și insolubil în eter cu masa moleculară 200, 300, 400, 500, 600. Este folosit mai ales PEG-400 — solvent bun pentru camfor, anestezină, atropină sulfat, acizii benzoic și salicilic, sulfadimezină, codeină etc. Este fiziologic inofensiv, inactivează fenolul acționând ca antidot.

Eterul medicinal sau dietilic (Aether medicinalis) se dizolvă în 12 părți de apă, se amestecă în orice proporție cu alcoolul, cloroformul, uleiurile vegetale. Dizolvă rășinile și alte substanțe organice, este volatil și ușor inflamabil. În calitate de solvent se folosește extrem de rar.

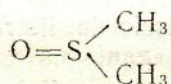
Eterul trebuie păstrat cu precauție (lista B), în vase de sticlă oranj bine astupate, la loc răcoros, departe de foc. Vaporii lui formează cu aerul amestecuri explozibile.

Esilonii prezintă polimeri lichizi cu conținut de atomi de siliciu, oxigen și radicali etilici, sînt incolori și transparentți. Se amestecă cu solvenți organici, uleiuri vegetale. Nu sînt miscibili cu apa, alcoolul (95%), glicerolul, uleiul de ricin. Dizolvă mento-

lul, camfora, metilsalicilatul, fenolul și alte substanțe. Polimerul cu gradul de polimerizare egal cu 5 se numește *esilon-4*, iar cu gradul 12 — *esilon-5*. Structura generală a lor poate fi redată astfel:



Dimexidul (*Dimexidum*, *Dimethyl sulfoxydum*, *DMSO*) poate fi sub formă de lichid transparent incolor, cu temperatura de solidificare 16—18,4°C, sau cristale incolore, cu miros slab specific de usturoi și gust arzător. Se amestecă în orice proporții cu apa, procesul fiind însoțit de degajare de căldură. Este higroscopic, miscibil cu alcoolul și acetona, practic insolubil în eter. Dizolvă ușor multe substanțe: penicilina, norsulfazolul, furazolidonul, cloramfenicolul, furaginul, acidul acetilsalicilic, hidrocortizonul etc. Structura e următoarea:



Una dintre proprietățile principale ale dimexidului este penetrabilitatea sporită în celule și vase prin mucoase și pielea intactă, însoțită de antrenarea cu sine a substanțelor medicamentoase și mărirea esențială a acțiunii terapeutice a acestora. Solventul posedă și proprietăți antiinflamatoare, bactericide, antipiretice, urgentează procesele de vindecare a leziunilor deschise.

Mulți solvenți sînt absorbiți prin piele, iar vaporii lor — prin aparatul respirator. Ei pot irita pielea și mucoasele, provocînd creșterea secreției mucusului, lăcrimare, respirație greoaie, sufocare, exeme. Produșii volatili, de exemplu, precum și unii eteri alifatici pot acționa asupra sistemului nervos central ca narcotice cu efecte locale, provocînd paralizie. Iată de ce la prepararea remediilor ce conțin aceste substanțe se lucrează cu precauție, folosind echipament de protecție.

SOLUȚII MICROMOLECULARE (SOLUTIONES VERAЕ)

Se numesc soluții amestecurile lichide omogene transparente formate din două sau mai multe substanțe, obținute prin dizolvarea completă a unei sau citorva substanțe solide în lichid sau amestecarea substanțelor lichide. Sînt compuse din solvent (*solvens*) și substanța dizolvată (*solvendum*), primul fiind substanța care servește drept mediu pentru substanța dizolvată și avînd în formă pură aceeași stare de agregare ca și soluția. Majoritatea substanțelor dizolvate posedă în soluții o anumită limită de solubilitate la temperatura dată și în solventul dat.

Soluțiile pot fi nesaturate, saturate și suprasaturate. Se numeș-

te nesaturată soluția în care limita solubilității încă nu este atinsă, saturată — soluția care conține cantitatea maxim posibilă de substanță la temperatura dată. Dacă dizolvarea a avut loc la o temperatură ridicată și după răcire pînă la o temperatură anumită, soluția e mai concentrată decît cea saturată și se numește supraturată.

Soluțiile posedă anumite calități pozitive: absorbire destul de rapidă și deplină (biodisponibilitate mărită); diapazon larg de aplicare (intern, extern, parenteral); micșorarea acțiunii iritante a unor substanțe medicamentoase (bromizi, iodizi, etc.); mascarea gustului neplăcut al unor substanțe (folosirea corectorilor); tehnologie simplă de preparare. Concomitent, ele nu sînt lipsite și de unele dezavantaje: stabilitate chimică și microbiologică redusă (este cunoscut faptul că procesele de hidroliză, oxidoreducere, decarboxilare și altele se intensifică în soluții apoase, mai ales la păstrare); condiții mai puțin precise de dozare în comparație cu pulberile și comprimatele; dificultăți la transportare (în volume însemnate de lichid și ambalaj fragil).

Concentrația soluțiilor

Compoziția unei soluții poate fi examinată sub aspect calitativ, în funcție de componentele pe care le conține, și cantitativ, dependent de raportul dintre componente sau concentrație. În raport cu cantitatea de substanță dizolvată, se consideră că soluția are o anumită concentrație, care se exprimă prin raportul dintre cantitățile de substanță și solvent luate la volum sau la masă, temperatura fiind constantă.

Soluțiile se pot prepara: la masă (cînd substanța de dizolvat și solventul se iau în unități de masă), la masă-volum (cînd substanța de dizolvat se ia la masă, *g*, iar solventul — pînă la obținerea volumului necesar, *ml*) și la volum (cînd substanța de dizolvat se ia la volum, iar solventul — pînă la obținerea unui anumit volum de soluție). Prin urmare, concentrația procentuală a lor se exprimă la sută (*g* sau *ml*), în rapoartele *g/g*, *g/v*, *v/v*.

În rețete concentrația soluțiilor se exprimă diferit:

1) în procente;

Exemplu ca usa: **Rp.:** *Sol. Natrii bromidi 3% 200 ml*

D. S. Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.

2) prin enumerarea individuală a cantității de substanță de dizolvat și a celei de solvent;

Exemplu ca usa: **Rp.:** *Natrii bromidi 6,0*

Aquae purificatae 200 ml

M. D. S. Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.

Dacă se folosește acest mod de exprimare, aducerea volumului soluției la volumul total se notează în rețetă prin cuvîntul *ad* (pînă la).

Exemplu ca usa: **Rp.:** *Natrii bromidi 6,0*

Aquae purificatae ad 200 ml

M. D. S. Intern, câte o lingură de 3 ori/zi.

3) prin raportul dintre cantitatea substanței dizolvate și cantitatea de soluție preparată;

Exempli ca usa: Rp.: Sol. Natrii bromidi ex 6,0 200 ml
D. S. Intern, câte o lingură de 3 ori/zi.

4) prin raportul dintre cantitatea de substanță medicamentoasă și cantitatea de soluție ce trebuie eliberată (dacă soluția se prescrie în concentrații foarte mici);

Exempli ca usa: Rp.: Sol. Aethacridini lactatis 1:5000
500 ml

D. S. Extern, pentru spălarea plăgilor.

Conform indicațiilor Farmacopeii de Stat, dacă în prescripția soluției nu-i indicat solventul, se prepară o soluție apoasă, iar dacă e prescrisă apă, se ia numai apă purificată.

Dizolvarea: considerente teoretice

Prin unele trăsături soluțiile se aseamănă cu compușii chimici: dizolvarea este însoțită totdeauna de degajare sau absorbție de energie (căldură de dizolvare) și de o modificare oarecare de volum. În majoritatea cazurilor, aceste schimbări de temperatură și volum sînt neimportante, însă în unele sînt clar vizibile (de exemplu, micșorarea volumului și încălzirea la amestecarea alcoolului cu apă, răcirea puternică a soluției la dizolvarea amoniului nitrat sau invers, încălzirea puternică la dizolvarea kaliului hidroxid).

În urma studierii profunde a unui șir de sisteme lichide, D. I. Mendeleev a stabilit că între moleculele componentelor soluției are loc o interacțiune chimică, de mare importanță pentru proprietățile soluțiilor. Cînd nu există o asemănare de structură chimică a legăturii dintre solvent și substanța de dizolvare, se pot produce legături chimice slabe între moleculele componentelor soluției (fenomen cunoscut sub numele *solvatare*, în cazul solventului apă — *hidratare*; produsele interacțiunii se numesc respectiv *solvați* sau *hidrați*).

Solvații sau hidrații sînt compuși cu structură instabilă. Ei se formează cu atît mai ușor și sînt cu atît mai stabili, cu cît moleculele substanței dizolvate și ale solventului sînt mai polare. În afară de solvați sau hidrați, în soluții mai există și molecule libere de solvent.

Solvatarea trebuie considerată combinație chimică, realizată pe seama caracterului nesaturat, coordinativ al atomilor de oxigen ce dispun de perechi de electroni neparticipanți, susceptibili de a fi folosiți ca valențe secundare. Solubilitatea substanțelor în diferiți solvenți depinde de polaritatea substanțelor dizolvate și a solvenților; substanțele polare se dizolvă mai bine în solvenți polari. Moleculele apei (care au legătură hidrogenică) și moleculele tuturor substanțelor ce au legături ionice sînt polare; moleculele substanțe-

lor organice, însă (inclusiv ale majorității solvenților organici), au legături covalente și sînt nepolare.

În practică se aplică regula veche, stabilită prin experiență,—*Similia similibus solventur*. Sensul acestei reguli în lumina concepțiilor contemporane asupra structurii moleculelor constă în următoarele: dacă moleculele solventului sînt nepolare sau puțin polare (de exemplu eterul), în acesta se vor dizolva mai ușor substanțele cu molecule nepolare sau mai puțin polare; substanțele cu polaritate mai mare se vor dizolva mai greu, iar substanțele cu structură ionică vor fi insolubile. Și invers, în solventul cu polaritatea moleculelor pronunțată (de exemplu în apă) se dizolvă ușor, de regulă, substanțele cu molecule de tip polar sau ionic (parțial), iar substanțele cu molecule nepolare se dizolvă greu.

Solubilitatea substanțelor ce conțin atît grupuri polare ($-\text{OH}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{SO}_3\text{H}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{COOH}$; $-\text{COONa}$), cît și nepolare (radicalii alchili sau arili) depinde de grupurile ce predomină. Importă la dizolvarea substanței solide cristaline și temperatura ei de topire: substanțele cu temperatura de topire mai mare posedă solubilitate mai mică, iar solubilitatea substanțelor solide se schimbă în limite largi, dependent de originea solventului.

Conform teoriei solvaților, dizolvarea substanțelor polare în solvenți polari are loc sub influența atracției moleculelor sau ionilor cristalului de către moleculele solventului. Separarea moleculelor sau ionilor din rețeaua cristalină are loc pe contul energiei degajate în procesul solvării sau hidratării (fig. 58).

La dizolvarea substanțelor nepolare în solvenți nepolari nu se constată formare de solvați; dizolvarea are loc, probabil, numai datorită difuziei, structura acestor soluții fiind mai simplă.

Procesul de dizolvare e strîns legat de difuzie. În soluții, ca și în gaze, însă cu mult mai încet, au loc procese de difuzie, datorită

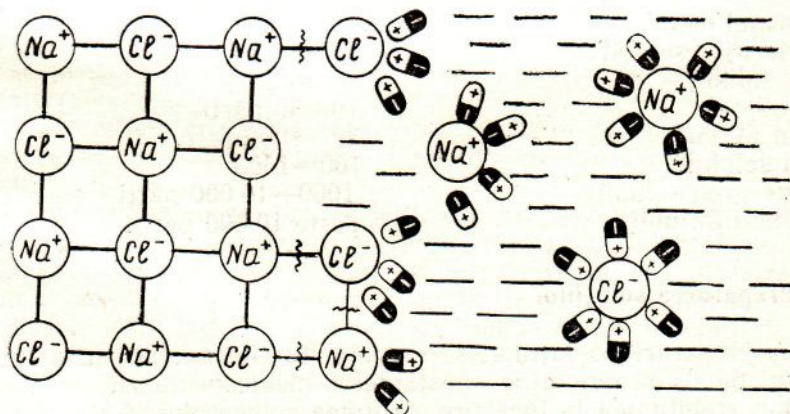


Fig. 58. Schema procesului de distrugere în apă a rețelei cristaline de natriu clorid

căroră se creează și se menține aceeași concentrație a substanței dizolvate în tot volumul soluției.

Pentru a grăbi procesul de dizolvare, se recurge de obicei la amestecarea lichidului. O dizolvare mai rapidă e posibilă la încălzirea lichidului sau la dizolvarea substanțelor solide în solvent fierbinte: o dată cu ridicarea temperaturii, crește energia mișcării moleculelor și scade stabilitatea rețelei cristaline a particulelor de substanțe dizolvate. La încălzire, se reduce și viscozitatea unor solvenți (de exemplu a uleiurilor grase), aceștea devenind mai mobili. În practica farmaceutică se recurge la încălzirea lichidului sau la dizolvarea în solvent fierbinte la prepararea soluțiilor din substanțe medicamentoase ce nu se modifică sub acțiunea temperaturii ridicate (furacilină, acid boric etc.).

Viteza de dizolvare crește și atunci când substanța de dizolvat este mărunțită fin; dat fiind mărirea suprafeței de contact dintre solvent și solid. Substanțele macrocristaline (de exemplu, cuprul sulfat, magneziul sulfat, colargolul, kaliul permanganat etc.) mai întâi se mărunțesc, deseori în prezența unor cantități mici de solvent.

Dizolvarea poate fi accelerată și dacă substanța de dizolvat se pune nu la fundul vasului, ci în stratul superior al solventului. Soluția formată se lasă în jos și suprafața solidului se spală încontinuu cu solvent pur. Această metodă de dizolvare se numește *per descensum* sau circulantă, și se aplică mai ales la prepararea soluțiilor cu diferențe mari de densitate a componentelor. În practica farmaceutică ea se folosește, de exemplu, la prepararea soluțiilor de iod.

Farmacopeea subînțelege prin solubilitatea substanței partea ei ce poate fi dizolvată într-un număr de părți de solvent. Deși cifrele indicate de Farmacopee nu sînt exacte analitic, ele pot fi luate drept orientare satisfăcătoare pentru practică. Se exprimă solubilitatea astfel:

termenul uzual	proporția de solvent
foarte ușor solubil	cel mult 1 parte
ușor solubil	1—10 părți
solubil	10—30 părți
puțin solubil	30—100 părți
greu solubil	100—1000
foarte greu solubil	1000—10 000 părți
practic insolubil	peste 10 000 părți.

Prepararea soluțiilor

La prepararea soluțiilor, se execută diferite operații tehnologice, în funcție de proprietățile substanțelor medicamentoase, solubilitatea lor, stabilitatea la încălzire, calitatea solventului, destinația medicamentului. Tehnologia soluțiilor include următoarele operații principale: cîntărirea sau măsurarea substanțelor medicamentoase

și a solvenților; dizolvarea; strecurarea sau filtrarea; ambalarea și pregătirea pentru livrare.

Cântărirea și măsurarea. Dacă la prepararea soluției ingredientele se iau la masă, mai întâi se cântărește într-un vas echilibrat solventul, apoi se adaugă substanța de dizolvat cântărită aparte. În ordinea inversă de cântărire și introducere a ingredientelor în vas e posibil adaosul unui surplus de solvent și aderarea substanțelor solide la pereții vasului, ceea ce dificultează procesul de dizolvare.

Soluțiile în masă-volum se prepară turnînd în cilindrul sau balonul cotat puțin solvent, la care se adaugă solidul. După dizolvarea lui completă, soluția se aduce pînă la volumul necesar cu același solvent. În alte cazuri, substanța solidă se dizolvă separat în volumul solventului calculat teoretic, prealabil măsurat cu biureta sau cilindrul.

Dacă soluția conține substanțe medicamentoase lichide, acestea se prescriu în mililitri; excepție — lichidele viscoase și cu masă specifică mare (de exemplu glicerolul, cloroformul), care se prescriu în grame.

Dizolvarea. Sub formă de soluții se prescriu substanțe variate, cu solubilitate diferită în apă și alți solvenți. După cum s-a menționat, solubilitatea substanțelor e în funcție de natura lor chimică, proprietățile solventului și temperatură.

La prepararea soluțiilor se respectă următoarele reguli practice:

1) dacă substanța medicamentoasă prescrisă în rețetă este prevăzută de Farmacopee sub formă de preparat cristalin sau disecat (natriu sulfat, magneziu sulfat, glucoză), pentru soluție se ia preparatul cristalin;

2) substanțele foarte higroscopice (delicvescente) nu se iau în stare cristalină, ci sub formă de soluții concentrate (de exemplu calciul clorid, care în stare cristalină absoarbe intens umezeala și se topește la aer, fiind incomod pentru întrebuințare; această substanță se păstrează în farmacii sub formă de soluții stoc 1:2, din care se prepară la necesitate prin diluare soluții de anumită concentrație);

3) substanțele cristaline (cupru sulfat, kaliu permanganat etc.) se triturează prealabil la mojar fără solvent sau cu o parte din aceasta;

4) substanțele ce se dizolvă lent, dar nu se discompun la temperatură ridicată se dizolvă în solvent fierbinte sau la încălzire (de exemplu, acidul boric, furacilina, calciul gluconat, natriul tetraborat etc.), acest lucru fiind permis numai în cazurile cînd ele sînt prescrise în cantități ce nu depășesc limita lor de solubilitate la temperatura obișnuită, deoarece după răcirea soluției pot precipita;*

* Pentru a accelera procesul de dizolvare, se recurge adesea la agitare sau la amestecarea soluției cu o baghetă de sticlă.

5) dacă în componența soluției au fost prescrise substanțe cu solubilitate diferită, mai întâi se dizolvă substanța cu solubilitate redusă sau substanța prescrisă în cantitate mai mică, pentru a evita micșorarea solubilității generale (substanțele, solubilitatea cărora nu este aceeași în solvenți diferiți, se dizolvă aparte în solvenții respectivi, apoi soluțiile obținute se amestecă);

6) substanțele cu viscozitate mare se amestecă mai întâi cu o parte de solvent, apoi se adaugă restul solventului, totul se amestecă bine prin agitare;

7) lichidele volatile, mirositoare (de exemplu soluția de amoniac, formalina etc.) se adaugă la sfârșit — în caz contrar e posibilă impurificarea cu ele a substanțelor care se adaugă ulterior. Substanțele volatile nu trebuie adăugate la lichidele calde.

Filtrarea și strecurarea. Se numește filtrare operația de separare a fazei lichide de cea solidă, realizată cu folosirea diferitelor materiale poroase, prin care trece lichidul. În practica farmaceutică filtrarea are drept scop înlăturarea impurităților mecanice străine din soluție, care nimeresc împreună cu substanțele dizolvate, solvenții de pe balanțe și alte dispozitive, ocupînd de obicei un volum foarte mic.

Distingem filtrarea propriu-zisă (*filtratio*), cînd se are în vedere separarea din lichid a particulelor străine mari și mici, și strecurarea (*colatio*), cînd se urmărește scopul de a separa numai particulele relativ mari.

Procesul de filtrare se bazează pe faptul că particulele solide din lichid cu diametrul mai mare decît al porilor materialului filtrant se opresc pe filtru la trecerea lichidului prin materialele poroase. Dacă soluția se filtrează prin materiale poroase (de exemplu hîrtie de filtru), importă îndeosebi adsorbția substanțelor medicamentoase din soluție de către materialul filtrant.

Cînd se filtrează lichidele apoase, hîrtia de filtru se încarcă cu electricitate negativă și adsoarbe ușor particulele cu sarcină pozitivă. Ea absoarbe alcaloizii, coloranții (albastru de metilen, etacridină lactat, verde de briliant), fermenții (pepsină), unele antibiotice. Vom menționa la fel că soluțiile cu conținut de oxidanți (de exemplu, kaliu permanganat, argint nitrat etc.) sînt reduse de celuloză. În soluțiile apoase ale bazelor hîrtia de filtru se gonflează.

Viteza sau debitul de filtrare în procesul filtrării se poate modifica dependent de presiunea la care se face filtrarea, dimensiunea porilor materialului filtrant, porozitatea și grosimea stratului de precipitat de pe filtru, viscozitatea lichidului. Debitul de filtrare poate fi calculat conform formulei Hogen—Poisseeuille:

$$V = k \frac{S \cdot r^4 (P_1 - P_2)}{l \cdot \eta}$$

unde $k = \frac{\pi}{8}$; V exprimă viteza de filtrare, m/s ; k — constanta; S — suprafața filtrantă, m^2 ; r — raza medie a porilor filtrului, m ; P_1 — presiunea pe suprafața filtrului în contact cu amestecul de

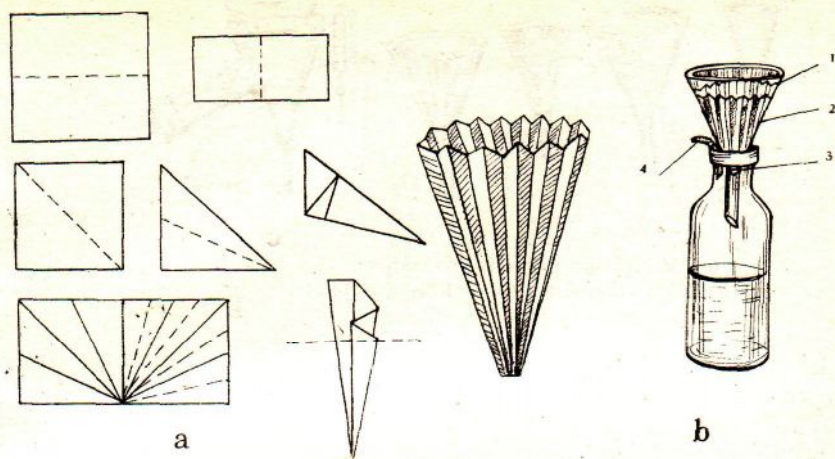


Fig. 59. Confecționarea filtrului plisat din hîrtie (a) și ajustarea lui în pîlnia de filtrare (b):

1 — pîlnie de sticlă; 2 — filtru plisat din hîrtie; 3 — tampon de vată; 4 — bandă de hîrtie

filtrat, P_1 ; P_2 — presiunea pe suprafața opusă a filtrului, P_2 ; l — grosimea filtrului, m ; η — viscozitatea lichidului, $P_2 \cdot S$. Debitul de filtrare este deci direct proporțional cu suprafața de filtrare, cu raza la puterea a patra a porilor, cu diferența presiunilor pe cele două suprafețe ale filtrului și invers proporțional cu grosimea stratului și cu coeficientul de viscozitate al lichidului de filtrat. Diferența presiunilor pe cele două suprafețe ale materialului filtrat influențează viteza de filtrare în cazul filtrării sub presiune redusă.

Toți factorii din ecuația de mai sus au stat la baza stabilirii diferitelor tipuri de filtre. S-a constatat că viteza de filtrare este relativ mică la filtrele de formă conică, deoarece lichidul curge numai prin vârful filtrului și evită aproape total suprafața hîrtiei aderente de pîlnie. Pentru a o mări, se folosesc filtre cu suprafața de filtrare cît mai întinsă, precum și filtre plisate radial (fig. 59), suprafața filtrantă a cărora este aproximativ de două ori mai mare decît a filtrului conic. Filtrarea poate fi efectuată la presiune normală, scăzută (vid) sau mai mare decît cea atmosferică.

Viteza de filtrare a lichidelor cu viscozitate mare este mai mică, deoarece rezistența materialului filtrant este proporțională cu viscozitatea lichidului filtrant. În aceste cazuri, viscozitatea poate fi micșorată prin încălzirea lichidului filtrant (de exemplu, siropurile, uleiurile se filtrează calde sau prin filtre încălzite).

În dependență de proprietățile și cantitatea lichidului de filtrat, precum și de calitatea filtratului, se folosesc diferite materiale filtrante, care trebuie să aibă următoarele proprietăți: porozitate (porii să aibă așa dimensiuni, încît particulele solide din lichid să se rețină pe filtru), stabilitate chimică în mediu care se filtrează, o anumită rezistență mecanică, proprietate adsorbantă redusă.

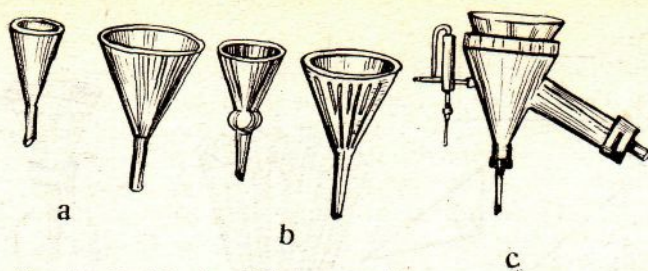


Fig. 60. Modele de pînii farmaceutice:
a — netede; b — fasonate; c — de filtrare la încălzire

La strecurarea lichidelor se folosesc mai frecvent vata, tifonul (cîteva straturi), mai rar pînza și alte țesături. Lichidele se filtrează de obicei prin hîrtie de filtru, uneori prin dispozitive speciale de sticlă și ceramică. Toate materialele filtrante trebuie să corespundă calitativ condițiilor standardelor de stat sau monografiilor farmaceutice respective.

Vata trebuie să fie degresată, destul de curată și cu fibre lungi, să nu conțină substanțe acide, alcaline și reducătoare; conținutul de impurități, cloruri, sulfatați, săruri de calciu și coloranți este admis de Farmacopeea de Stat numai în cantități foarte mici. Din varietățile de vată higroscopică livrată, cea mai bună pentru strecurarea lichidelor este vata medicală (oftalmică), fabricată din bumbac de calitate 1.

Tifonul trebuie să fie degresat, neapretat, să nu conțină impurități de amidon și alte substanțe; 1 cm² de tifon trebuie să aibă un anumit număr de fibre longitudinale și transversale.

Hirtia de filtru trebuie să fie din celuloză pură, să nu aibă locuri întunecate sau transparente (cînd se examinează la lumină), să nu conțină impurități de lignină, amiloizi, cloruri, săruri de fier etc.

Soluțiile se filtrează și se strecoară prin pînii de volume variate, din materiale diferite. În practica farmaceutică se folosesc în special pînii de sticlă de două tipuri: cu unghi de deschidere 45° (farmaceutice) și 60° (chimice). Mai des aplicate sînt cele cu volumul 15, 50 și 100 ml. Pentru îndepărtarea impurităților ce ocupă în lichide un volum mic, sînt mai comode pînii farmaceutice.

Pe lângă pînii netede, există așa-numitele pînii fasonate, cu bombare sferoidală la trecerea în partea îngustă (pentru introducerea vatei), cu muchii pe suprafața internă (pentru mărirea suprafeței de filtrare), destinate filtrării la încălzire etc. (fig. 60).

La filtrarea uleiurilor și altor lichide se folosesc pînii de aramă spoite, care se încălzesc cu apă fierbinte, vapori sau electricitate. Dacă filtrarea are loc la presiune scăzută, se folosesc de obicei pînii de sticlă speciale sau de porțelan (Bukhner), iar rarefierea necesară în recipient se face cu ajutorul pompei de vid.

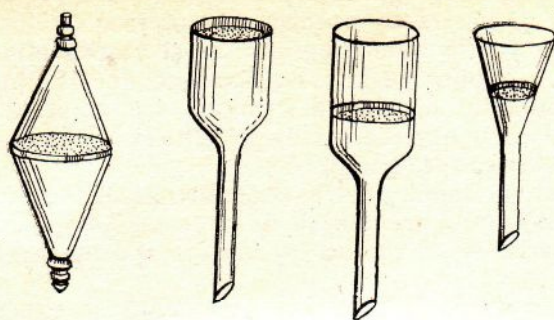


Fig. 61. Modele de filtru cu fund de sticlă poroasă

Tabelul 14

Caracteristicile și domeniile de aplicare a filtrelor de sticlă

Numărul	Porozitatea, μm	Aplicația
1	100—120	Strecurarea lichidelor
2	40—50	Filtrarea soluțiilor destinate intern sau extern
3*	20—30	Filtrarea picăturilor oftalmice
4*	6—10	Filtrarea soluțiilor injectabile.

În farmacii își găsesc aplicare tot mai largă filtrele de sticlă cu fund de sticlă poroasă (fig. 61), care exclud posibilitatea adsorbirii substanțelor dizolvate și pierderea soluției filtrate. Ele sînt convenabile la filtrarea soluțiilor de alcaloizi, substanțe colorante și fermenți, care sînt adsorbiți de hîrtie, precum și a soluțiilor de oxidanți, care reduc celuloza etc. Aceste filtre posedă un diametru al porilor diferit (tab. 14).



Fig. 62. Recipiente, ustensile și accesorii pentru ambalarea soluțiilor

Ambalarea și pregătirea pentru eliberare, verificarea calității. Ambalarea și păstrarea neadecvată pot face ca forma medicamentoasă, chiar foarte bine pregătită, să-și piardă eficacitatea. Pentru ambalarea soluțiilor se folosesc flacoane de diferită formă și mărimi, confecționate din sticlă incoloră sau colorată. Flacoanele se închid bine cu dopuri de plută, polietilenă, cauciuc sau cu căpăcele de masă plastică etc. (fig. 62).

Flaconul și dopul pentru ambalarea soluției se aleg din timp. Volumul flaconului trebuie să fie ceva mai mare decât volumul soluției prescrise — se va lua în considerație masa specifică a lichidului.

Lichidele nemiscibile cu apa (uleiurile) se eliberează în flacoane prealabil uscate, iar cele fotosensibile — în sticlă de culoare oranj.

Sub dopurile de plută și cauciuc cu care se astupă vasele cu soluții se pune un cerculeț de hîrtie pergaminată sau celofan; dopul se fixează, în gîtul flaconului cu un căpăcel de hîrtie. Ambalajul astfel pregătit se verifică la ermeticitate: la răsturnarea flaconului nu trebuie să se scurgă lichid prin dop.

Dacă soluția conține substanțe toxice, flaconul se sigilează, pe el se lipește eticheta: «A se comporta cu precauție!»; se completează semnătura.

Soluția ambalată este etichetată respectiv, conform regulilor în vigoare, iar dacă necesită o comportare deosebită, pe flacon se lipește etichete suplimentare (în special: «A feri de copii!», «A păstra la loc răcoros și ferit de lumină» etc.).

Soluțiile posedă caractere organoleptice și fizico-chimice specifice fiecărei substanțe în parte, dependent de natura componentelor. Dintre probele de calitate, pot fi aplicate: măsurarea volumului cu cilindru gradat potrivit; determinarea masei soluției prin cîntărire; stabilirea caracterelor organoleptice (claritate, miros, culoare, gust); controlul purității (lipsa particulelor străine); identificarea substanțelor active, solventului; dozarea principiilor active prin metode adecvate.

SOLUȚII APOASE

Soluțiile apoase se prepară prin metoda masă-volum, care prevede ca partea de masă de substanță medicamentoasă (*g*) să se conțină în volumul prescris de soluție (*ml*). La prepararea soluțiilor prin această metodă se folosesc diferite vase de măsurat gradate după volum. Există cazuri deosebite de preparare a soluțiilor apoase.

Prepararea soluțiilor apoase prin diferite procedee de dizolvare

Exemplu cauză: Rp.: *Sol. Cupri sulfatis 2% — 200 ml*
D. S. Extern, pentru irigații.

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — soluție apoasă

să pentru uz extern, cu conținut de substanță cristalină ce se umectează slab.

Cuprul sulfat se dizolvă bine în apă (1:3), însă datorită faptului că cristalele se umectează slab cu apa, procesul de dizolvare decurge încet. Pentru a grăbi dizolvarea se aplică triturarea cristalelor cu apă fierbinte: 0,4 g cupru sulfat se triturează cu 200 ml apă fierbinte pînă la dizolvare. Soluția rezultată se filtrează prin filtru de hîrtie (este destinată pentru irigații) și se eliberează într-un vas de sticlă incoloră. Se etichetează pentru uz extern, indicîndu-se de a fi păstrată la loc răcoros. Se verifică calitatea soluției.

În același mod se prepară soluțiile apoase de alauni și magneziu sulfat.

Exemplu ca usa: **Rp.: Sol. Furacilini 0,02% — 500 ml**

D. S. Extern, pentru a clăti gîtul.

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o soluție pentru uz extern, cu conținut de substanță greu solubilă în apă.

Furacilina se dizolvă greu în apă (1:4200), de aceea soluția se prepară în raportul 1:5000 la încălzire. Soluțiile de furacilină se mai prepară pe soluție izotonică de natriu clorid care sporește acțiunea farmacologică a acestei substanțe medicamentoase. În cazul examenat, se măsoară într-un vas 500 ml apă purificată, se adaugă **4,5 g natriu clorid și 0,1 g furacilină**. Vasul se încălzește pînă la dizolvarea furacilinei. Soluția obținută se strecoară în flacon de sticlă incoloră. Se etichetează pentru uz extern.

Tot așa se prepară soluțiile apoase de acid boric, natriu tetraborat, etacridină lactat etc.

Exemplu ca usa: **Rp.: Sol. Calcii gluconatis 10% — 200 ml**

D. S. Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — soluție apoasă, cu conținut de substanță greu solubilă.

Calciul gluconat se dizolvă greu la temperatură ordinară în apă (1:50), de aceea soluția se prepară la încălzire, însă ea se poate suprasatura, devenind tulbure. Pentru a obține soluții transparente, se aplică cărbunele activat (pulbere), în proporție de 3—5% la partea de masă prescrisă în rețetă.

Într-un vas de sticlă termostabilă se măsoară 190 ml de apă (coeficientul de mărire a volumului la calciu gluconat este 0,5 ml/g; volumul apei va constitui $200 - (0,5 \times 20) = 190$ ml), se adaugă 20,0 g calciu gluconat și 1,0 g cărbune activat. Totul se fierbe la foc domol 10—15 min.

Soluția obținută se filtrează fierbinte prin hîrtie de filtru. În caz de necesitate, după răcire soluția se aduce cu apă în cilindru pînă la cota de 200 ml. Se etichetează pentru uz intern.

Prepararea soluțiilor apoase cu oxidanți

În practica farmaceutică, mai frecvent se întâlnesc soluțiile apoase de kalium permanganat și argint nitrat — oxidanți puternici, care se descompun ușor în prezența diferitelor substanțe organice. Cazurile principale de descompunere pot fi: apa purificată, microflora, materialul filtrant etc., de aceea e mai bine ca substanțele menționate să fie dizolvate în flaconul de livrare în apă proaspăt purificată, prealabil filtrată și încălzită pînă la 40—60°C. În caz de necesitate, soluțiile finite se filtrează prin filtrul de sticlă nr. 1 sau nr. 2.

Soluțiile de kalium permanganat în cantități mai mari de 1% se prepară prin triturarea cristalelor de substanță la mojar, cu câteva porțiuni de apă proaspăt purificată fierbinte și filtrată. După un timp, soluția limpezită se toarnă într-un cilindru gradat, iar cristalele de substanță din mojar se triturează cu noi porțiuni de apă. Operația se repetă pînă ce kalium permanganat va fi cantitativ în soluție.

Soluția rezultată se aduce cu apă pînă la cotă și se livrează în flacon de sticlă întunecată. Metoda de dizolvare descrisă permite de a ne lipsi de bioxidul de mangan existent în substanță, care servește drept catalizator la descompunerea ei sub acțiunea luminii.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Kalii permanganatis 4% 50 ml*
D. S. Extern, la prelucrarea plăgilor.

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă e o soluție apoasă nedozată, pentru uz extern, cu conținut de substanță colorantă cristalină greu solubilă în apă rece, cu proprietăți de oxidant.

Deoarece concentrația soluției depășește 1%, ea se prepară după cum s-a menționat anterior: 2,0 g de kalium permanganat se triturează într-un mojar curat cu apă fierbinte și filtrată, pînă se obțin 50 ml de soluție. Produsul finit se livrează în flacon de culoare întunecată și se etichetează pentru uz extern. La prepararea soluției, se ține cont de regulile de lucru cu substanțe colorante.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Argenti nitratis 0,1% 200 ml*
D. S. Intern, cite o lingură de 3 ori/zi,
cu 15 min înainte de mîncare (la ulcer cronic de stomac).

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă nu e altceva decît o soluție apoasă dozată, pentru uz intern, cu conținut de substanță toxică (păstrată conform listei A), avînd proprietăți de oxidant, ușor solubilă în apă (în rețetă substanța se subliniază cu creion roșu). La prepararea soluției se va ține cont de regulile de lucru cu substanțe toxice, se vor verifica dozele.

În flaconul de livrare de culoare întunecată se toarnă 200 ml de apă proaspăt purificată și filtrată, în care se dizolvă 0,2 g argint nitrat. Soluția se filtrează, în caz de necesitate, prin filtrul de sticlă nr. 1 sau nr. 2. Se etichetează pentru uz intern. Flaconul se sigilează, se lipesc pe el etichetele: «A se comporta cu precauție!»;

«A păstra la loc rece și ferit de lumină»; «A feri de copii!». Se scrie signatura.

Prepararea soluțiilor apoase cu substanțe ce formează compuși complecși ușor solubili în apă

Soluțiile apoase de iod (iod iodurat). Iodul cristalin este foarte greu solubil în apă (1:5000), însă în practica medicală este nevoie de soluții apoase de iod de concentrații nu mai mici de 1%. Prepararea soluțiilor apoase de iod se bazează pe proprietatea iodului de a forma compuși complecși (KI_3) cu soluțiile concentrate de kaliu sau natriu iodid. Din aceste considerente, soluțiile apoase de iod se prescriu de obicei împreună cu kaliu iodid. Dacă, însă, acesta nu e prescris, el se va lua, totuși, în cantitate dublă în raport cu iodul.

Mai des sînt folosite soluțiile apoase de iod Lugol, pentru uz intern și extern. Ele se prescriu în următoarele componente:

pentru uz intern (5%)		pentru uz extern (1%)	
iod	5,0		1,0
kaliu iodid	10,0		2,0
apă purificată pînă la 100 ml.			pînă la 100 ml.

Exemplu ca usa: **Rp.: Sol. Lugoli 30 ml**

D. S. Intern, cite 5 picături de 2 ori/zi, administrate cu lapte (în hipertireoză).

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă e o soluție apoasă pentru uz intern, cu conținut de iod și kaliu iodid, în urma interacțiunii cărora se formează un compus complex solubil în apă. Pentru uz intern, soluția prescrisă se prepară în concentrație de 5%: 3,0 g kaliu iodid se dizolvă în 15—20 picături de apă (1 ml), în soluția concentrată obținută se dizolvă 1,5 g iod.

Iodul se cîntărește cu precauție (în contact cu pielea poate provoca arsuri), în loc separat, respectînd regulile de lucru cu substanțele colorante. După dizolvarea completă a iodului, se adaugă apă pînă la obținerea a 30 ml soluție, care se strecoară prin vată prealabil spălată cu apă fierbinte sau prin filtru de sticlă (soluție de oxidant). Se livrează în flacon de culoare întunecată, închis cu un dop de cauciuc sau polietilenă (iodul distruge dopurile de plută). Se etichetează pentru uz intern.

Soluțiile cu mercur diclorid. Se folosesc ca remedii cu proprietăți antiseptice puternice (soluție de 0,1%, sub formă de aplicație pe piele și 0,01—0,02% — aplicație pe mucoase).

Mercurul diclorid este solubil în apă rece (1:18,5), ușor solubil în apă fierbîndă (1:3) și etanol (1:4). Prepararea soluțiilor din această substanță medicamentoasă se bazează pe proprietatea mercurului diclorid de a forma compus complex ușor solubil în apă cu natriu clorid (în cantități echivalente: Na_2HgCl_4). Concomitent natriu clorid reține procesul de hidroliză a substanței, sporește stabilitatea soluției și slăbește acțiunea iritantă asupra țesuturilor.

Exemplu ca usa: **Rp.:** *Sol. Hydrargyri dichloridi 1:1000 500 ml*

D. S. Extern, pentru dezinfectie.

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă în rețeta examinată e o soluție pentru uz extern, cu conținut de substanță deosebit de toxică (lista A).

Se prepară în modul următor: în 500 ml apă fierbinte se dizolvă 0,5 g natriu clorid și 0,5 g mercur diclorid (respectând regulile de lucru cu substanțe toxice), apoi se adaugă 2—3 picături soluție de fuxină sau eozină. Flaconul se sigilează. Se etichetează pentru uz extern. Se lipsesc etichete auxiliare: «Otravă!», «A se comporta cu precauție!»; «Mercur diclorid». Pe etichetă se indică obligatoriu în limba națională denumirea soluției, concentrația ei și modul de întreținere.

Soluțiile cu osarsol prezintă forme medicamentoase lichide apoase-glicerolice, pentru uz extern, cu conținut de substanță toxică.

Exemplu ca usa: **Rp.:** *Osarsoli 1,5*

Iodi 0,06

Kalii iodidi 0,3

Natrii hydrocarbonatis 0,95

Glyceroli 15,0

Aquae purificatae 20 ml

M. f. solutio

D. S. Extern, pentru tamponare.

Osarsolul este foarte puțin solubil în apă. Substanța este însă dizolvabilă în soluții alcaline: se dizolvă în soluție de natriu hidrocarbonat (dacă în rețetă nu este indicat, la 1,0 g osarsol se iau 0,4 g natriu hidrocarbonat).

La prepararea rețetei examinate, în câteva picături de apă se dizolvă 0,3 g kalii iodid, apoi în soluția concentrată obținută se dizolvă 0,06 g iod. Se dizolvă în 20 ml apă, apoi 0,95 g natriu hidrocarbonat, iar în soluția rezultată — 1,5 g osarsol, respectând regulile de lucru cu substanțe toxice. Ambele soluții se amestecă, se adaugă 15,0 g glicerol.

Preparatul se livrează în flacoane de culoare brună, sigilat și etichetat pentru uz extern. Eticheta auxiliară: «A se comporta cu precauție!». Se eliberează cu semnătură.

Diluarea soluțiilor farmaceutice standard

Soluțiile farmaceutice standard se diluează în conformitate cu indicațiile Farmacopeii de Stat, Comitetului Farmaceutic sau ale actelor normative în vigoare. Ele prezintă soluții apoase ale substanțelor medicamentoase, cu concentrație standardă indicată de Farmacopee.

Toate soluțiile farmaceutice se amestecă bine cu apă, de aceea diluarea lor nu prezintă dificultăți. Pentru comoditatea calculului, e convenabil de a împărți soluțiile farmaceutice în trei grupuri (tab. 15).

Grupul	Denumirea	Farmacopeea de Stat	Conținutul procentual
I	Acidum hydrochloricum	X, mnf. 17	24,8—25,2% hidrogen clorid (HCl)
	Acidum hydrochloricum dilutum	X, mnf. 18	8,2—8,4% hidrogen clorid
II	Sol. Ammonii caustici	IX, mnf. 494	9,5—10,2% amoniac
III	Acidum aceticum	X, pag. 908—909	99,8%; 30% acid acetic
	Formalinum (sol. Formaldehydi)	X, mnf. 619	36,5—37,5% aldehydă formică
	Liquor Burovi (Sol. Aluminii subacetatis)	X, mnf. 285	7,6—9,2% aluminiu subacetat
	Liquor Kalii acetatis (Sol. Kalii acetatis)	VIII, mnf. 321	33—35% kaliu acetat
	Perhydrolum (Sol. Hydrogenii peroxydi concentrata)	IX, mnf. 495	27,5—31% hidrogen peroxidat
	Sol. Hydrogenii peroxydi diluta	X, mnf. 621	2,7—3,3% hidrogen peroxidat

În rețete, soluțiile farmaceutice se prescriu în diferite concentrații. La diluarea lor se ține cont de modul de prescriere și de concentrația substanțelor medicamentoase în soluțiile inițiale.

Soluțiile de acid clorhidric de diferite concentrații se prepară din acid clorhidric diluat (8,3%), considerându-l unitate. Acidul clorhidric concentrat se folosește numai pentru uz extern și numai când este special indicat în rețetă. În celelalte cazuri se folosește numai acid clorhidric diluat.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Acidi hydrochlorici 6% 100 ml*
D. S. Extern, soluție Demianovici nr. 2,
pentru aplicații pe piele.

Avem de preparat o formă medicamentoasă lichidă — soluție farmaceutică standardă, pentru uz extern.

În flaconul de livrare se măsoară 94 ml apă, la ea se adaugă 6 ml acid clorhidric concentrat (conținutul de hidrogen clorid — 24,8—25,2%). Luând în considerație lipsa în farmacie a acidului clorhidric concentrat, se folosește acid clorhidric diluat (conținutul de hidrogen clorid — 8,2—8,4%). În flaconul de livrare se măsoară 82 ml apă, se adaugă la ea 18 ml acid clorhidric diluat. Flaconul se etichetează pentru uz extern.

Operația se efectuează în camera de depozitare, unde se păstrează acidul clorhidric (se interzice păstrarea acidului clorhidric diluat în camera de preparare a medicamentelor). Pentru prepararea formelor medicamentoase cu conținut de acid clorhidric, se recomandă a folosi numai soluția de 1:10 (0,83%) a acestui acid, care se prepară din acid clorhidric diluat, considerat unitate.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Acidi hydrochlorici 2% 200 ml*
D. S. Intern, câte o lingură de 3 ori/zi,
înainte de masă.

Rețeta indică o formă medicamentoasă lichidă — soluție farmaceutică standardă, pentru uz intern.

Se verifică dozele acidului clorhidric (lista B). În flaconul de livrare se măsoară 160 ml apă, se adaugă din sistemul de biurete 40 ml soluție de acid clorhidric 1:10 (0,83%). Flaconul se etichetează pentru uz intern.

Soluțiile de amoniac și acid acetic se prepară din soluțiile standard de amoniac (9,5—10,5%) și acid acetic concentrat (99,8%) și diluat (30%), reieșind din conținutul de facto al principiilor active.

Exemplu cauză: **Rp.:** *Iodi*

Natrii iodidi ca 2,0

Glyceroli 20,0

Sol. Acidi acetici 40% ad 100,0

M. f. solutio

D. S. Extern, soluția Berejnoi. Se aplică pe pielea degetelor la picioare ca remediū antimicotic.

Avem a prepara o formă medicamentoasă lichidă — soluție farmaceutică standardă, pentru uz extern, cu conținut de iod și natriu iodid, la interacțiunea cărora se formează un compus complex solubil în apă.

În cazul examinat soluția se prepară la masă. Calculăm cantitatea de acid acetic concentrat pentru prepararea soluției:

$$100,0 - (2,0 + 2,0 + 20,0) = 76,0 \text{ g (40\%).}$$

Soluția concentrată de acid acetic se diluează conform relației:

$$x = m_s \cdot \frac{b}{a},$$

unde x este cantitatea de soluție concentrată, g; m_s — masa cantității de soluție prescrisă în rețetă, g; b — concentrația soluției cerute în rețetă, %; a — concentrația soluției inițiale, %.

$$x = 76,0 \frac{40,0}{99,8} = 31,0 \text{ g.}$$

Calculăm cantitatea de apă:

$$76,0 - 31,0 = 45,0 \text{ g.}$$

Natriul iodid se dizolvă în 20 picături de apă (1 ml); în soluția concentrată obținută se dizolvă iodul (se cîntărește cu precauție în loc separat, respectînd regulile de lucru cu substanțele colorante). La soluția rezultată se adaugă glicerolul, apa și, cu precauție, acidul acetic concentrat. Preparatul finit se livrează în flacon de culoare brună. Dacă medicul nu indică concentrația, se eliberează soluție de acid acetic 30%.

Exemplu cauză: **Rp.:** *Sol. Ammonii caustici 1% — 200 ml*
D. S. Extern, pentru respirații în caz de leșin.

Avem o formă medicamentoasă lichidă — soluție farmaceutică standardă, pentru uz extern, cu caracter volatil.

Deducem cantitatea de soluție de amoniac:

$$x = \frac{200 \cdot 1}{10} = 20 \text{ ml}$$

și cantitatea de apă:

$$200 - 20 = 180 \text{ ml.}$$

În flaconul de livrare se măsoară 180 ml apă, la care se adaugă cu precauție 20 ml soluție de amoniac. Preparatul finit se etichetează pentru uz extern. Dacă medicul nu indică în prescripție concentrația, se livrează soluție de amoniac 10%.

Soluțiile de aldehydă formică, hidrogen peroxidat, aluminiu subacetat și kaliu acetat pot fi prescrise în rețete sub denumirile convenționale (farmaceutice), precum și sub denumirile chimice. Dacă ele sînt prescrise sub denumirea convențională, soluțiile inițiale se consideră în calcule drept unitate (100%), iar cînd sînt indicate denumirile chimice de o anumită concentrație, calculele respective se fac ținînd cont de conținutul real al principiilor active.

Exemplu ca usa: **Rp.:** *Sol. Formalini 3% — 100 ml*

D. S. Extern, pentru ștergerea mîinilor.

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o soluție farmaceutică standardă, pentru uz extern, sub denumire convențională.

În flaconul de livrare de culoare brună se măsoară 97 ml apă, la care se adaugă 3 ml formalină (cu conținut de aldehydă formică $37 \pm 0,5\%$). Soluția rezultată se etichetează pentru uz extern.

Dacă concentrația aldehydei formice în soluția standardă e mai mică decît 37,0 (presupunem, 33%), calculele necesare se fac reieșind din conținutul de *facto*, aplicînd coeficientul de recalculare: $37:33 = 1,1$. Deci, în exemplul examinat vom lua: soluție de aldehydă formică $3 \times 1,1 = 3,3$ ml și apă purificată 96,7 ml.

Exemplu ca usa: **Rp.:** *Sol. Formaldehydi 10% 200 ml*

D. S. Extern, pentru prelucrarea încălțămîntei.

Avem o formă medicamentoasă lichidă — soluție farmaceutică standardă, pentru uz extern, prescrisă sub denumirea chimică.

Soluția de aldehydă formică ($37 \pm 0,5\%$) se diluează conform relației:

$$x = V \cdot \frac{b}{a},$$

unde x este cantitatea de soluție concentrată, *ml*; V — volumul cantității de soluție prescrisă în rețetă, *ml*; b — concentrația soluției cerută în rețetă, %; a — concentrația soluției inițiale, %.

Avem:

$$x=200-\frac{10}{37,5}=53,3 \text{ ml.}$$

Volumul de apă: $200-53,3 \text{ ml}=146,7 \text{ ml}$.

În flaconul de livrare de culoare brună se măsoară 147 ml apă, se adaugă 53 ml soluție de aldehydă formică. Preparatul se etichetează pentru uz extern.

Exemplu cauză: **Rp.:** *Perhydroli 5,0*

Aquae purificatae 15 ml

D. S. Extern, câte o linguriță la 1 pahar de apă, pentru gargare.

Forma medicamentoasă lichidă examinată e o soluție farmaceutică standardă, pentru uz extern, prescrisă sub denumire convențională.

În flaconul de livrare de culoare brună se cântăresc 5,0 g perhidrol (27,5—31% hidrogen peroxidat), la care se adaugă 15,0 ml apă purificată. (Se lucrează cu precauție!) Soluția se etichetează pentru uz extern.

Când concentrația hidrogenului peroxidat în perhidrol depășește 31% (36—39%), el se diluează, pînă la 30% (concentrație farmaceutică). După aceasta, substanța poate fi socotită unitate; în rest, la calcule se reiese din concentrația de facto.

Exemplu cauză: **Rp.:** *Sol. Hydrogenii peroxydi 2% 100 ml*
D. S. Extern, pentru prelucrarea mâinilor.

Avem o formă medicamentoasă lichidă — soluție farmaceutică standardă, prescrisă sub denumirea chimică, destinată pentru uz extern.

Diluarea se efectuează conform relației cunoscute, reieșind din conținutul de facto al hidrogenului peroxidat:

$$x=100-\frac{2}{3}=66,6 \text{ ml.}$$

Volumul de apă:

$$100-66,6=33,4 \text{ ml.}$$

Avem, deci:

$$x=100-\frac{2}{36}=5,5 \text{ g.}$$

Apă purificată se adaugă pînă la 100,0 ml.

În flaconul de livrare de culoare brună se măsoară 33,4 ml apă și 66,6 ml soluție diluată de hidrogen peroxidat (3%) sau se cântăresc 5,5 g perhidrol (conținutul de hidrogen peroxidat — 36%) și se adaugă apă purificată pînă la 100,0 ml. Se etichetează pentru uz extern.

Dacă în rețetă este prescrisă soluție de hidrogen peroxidat fără

a indica concentrația, se livrează soluție diluată de hidrogen peroxidat (3%). Iar dacă se prepară soluție de hidrogen peroxidat 3% ca produs semifinit, se adaugă ca stabilizator 0,05% natriu benzoat.

PREPARAREA FORMELOR MEDICAMENTOASE LICHIDE FOLOSIND SISTEMUL DE BIURETE

Metoda masă-volum de preparare a formelor medicamentoase lichide include aplicarea unor garnituri speciale de dispozitive de măsurat (biurete, pipete, baloane gradate), a soluțiilor concentrate de rezervă pregătite prealabil, o anumită organizare a muncii. Biuretele farmaceutice sînt gradate în unități de volum (ml).

Biureta farmaceutică prezintă un tub cilindric de sticlă, înzestrat în partea inferioară cu un robinet de sticlă în două căi, orificiile de scurgere fiind așezate sub unghi. Biureta se unește prin tuburi de sticlă cu vasul de alimentare.

Biuretele farmaceutice pot avea volumul de 10, 25, 60, 100 și 200 ml. Lungimea lor pentru toate volumele este egală cu 450 mm, avînd diametre diferite (fig. 63).

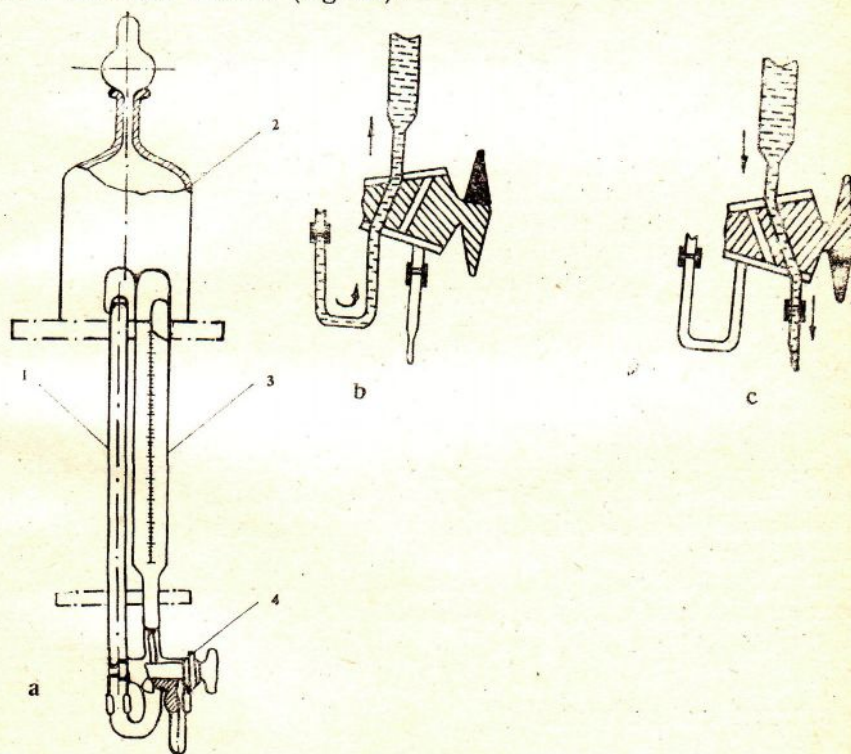


Fig. 63. Biuretă farmaceutică conectată la vasul de alimentare (a) și schema robinetului în poziție de umplere cu lichid (b) și de evacuare a acestuia (c): 1 — tub de conectare din sticlă; 2 — vas de alimentare; 3 — biuretă; 4 — robinet de sticlă în două căi

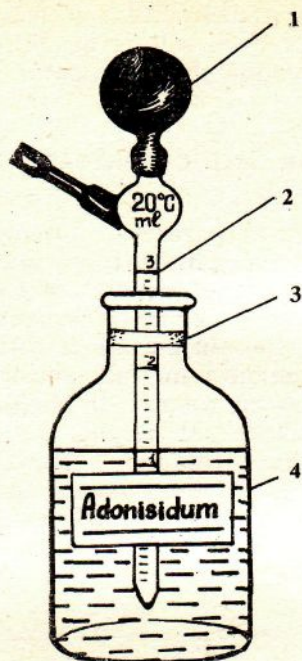


Fig. 64. Pipetă farmaceutică:
1 — balonaș de cauciuc; 2 —
tub gradat; 3 — inel de cauciuc;
4 — vas pentru lichid.

Pipeta farmaceutică prezintă un dispozitiv aplicat la măsurarea volumelor mici de lichid. Ea constă dintr-un tub gradat cu balonaș de cauciuc și tubus în partea superioară, precum și dintr-un vas pentru lichid. Se gradează pipetele pentru 3, 6, 10, 15 ml lichid, se introduc în vase cu capacitatea 100 și 250 ml (fig. 64).

Dispozitivele de măsurat pentru sistemele de biurete se fabrică în câteva garnituri (20, 16 și 8 biurete și un număr respectiv de pipete). Se mai livrează aparte garnituri pentru măsurarea apei purificate, din două biurete (cu capacitatea 25 și 200 ml) unite cu un vas de alimentare.

Garniturile de biurete se montează pe suporturi rotunde rulante metalice cu robinete diafragmice de polietilenă (fig. 65).

Sistemul de biurete a fost inventat de savanții ruși și folosit pentru prima oară în 1912, în farmaciile Casei Spitalicești din Peterburg. În prezent el este aplicat pe larg în farmacii, întrucât sporește de câteva ori productivitatea muncii la prepararea medicamentelor și contribuie la ameliorarea calității producției farmaceutice.

SOLUȚII CONCENTRATE

Se pregătesc prealabil de o anumită concentrație (1:5, 1:10, 1:20 etc.), nomenclatura lor fiind determinată de caracterul prescripțiilor mai frecvent repetate. La prepararea acestor soluții se vor evita

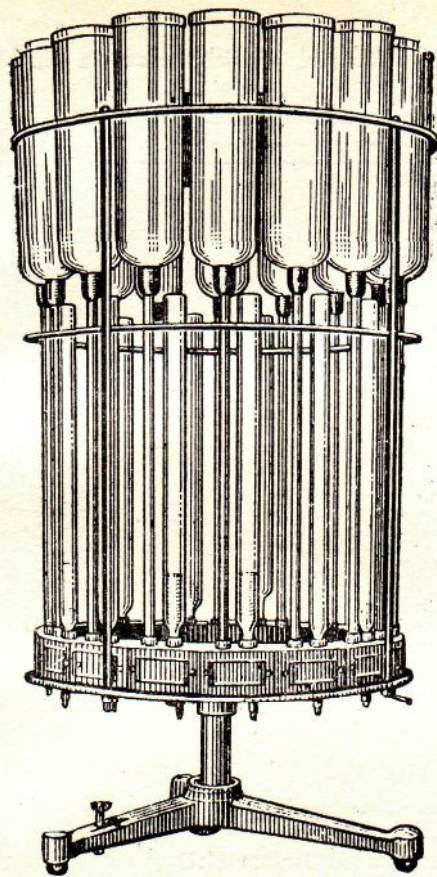


Fig. 65. Sistem de biurete

concentrațiile apropiate de cele saturate, deoarece la scăderea temperaturii soluției o bună parte din substanța dizolvată poate precipita.

Conform regulilor în vigoare, soluțiile concentrate se prepară în condiții aseptice prin metoda masă-volum. Se păstrează în vase cu dopuri de sticlă sterilizate. Se conservează la o temperatură ce nu depășește 25°C sau la frigider ($3-5^{\circ}\text{C}$). Vasul cu soluție concentrată se etichetează, cu indicația denumirii soluției și concentrației, numărului seriei, datei preparării și numărului analizei.

Termenele maxime de păstrare a unor soluții, fixate în dependență de stabilitatea lor, variază în limite largi (de la 2 până la 20 de zile). Soluțiile trebuie supuse analizei chimice calitative și cantitative: schimbarea culorii, tulburarea, apariția fulgilor, eflorescenței semnalizează alterarea preparatului.

Tabelul 16

Coefficienții de mărire a volumului soluției apoase la dizolvarea substanțelor medicamentoase

Denumirea substanțelor medicamentoase	Coefficientul de mărire a volumului, ml/g
Acidum aminocapronicum	0,79
Acidum ascorbinicum	0,61
Acidum boricum	0,68
Acidum citricum	0,62
Acidum glutaminicum	0,62
Aethazolum	0,66
Aethylmorphini hydrochloridum	0,76
Argenti nitras	0,18
Amizylum	0,80
Amylum	0,68
Analginum	0,68
Antipyrinum	0,85
Barbitalum-natrium	0,64
Benzylpenicillinum-natrium	0,68
Calcii chloridum	0,58
Calcii gluconas	0,50
Calcii lactas	0,67
Carbamidum	0,73
Chinini hydrochloridum	0,81
Cholini chloridum	0,89
Chlorali hydras	0,76
Chloraminum B	0,61
Collargolum	0,61
Coffeinum-natrii benzoas	0,65
Dibazolum	0,82
Dicainum	0,86
Dimedrolum	0,86
Extractum Adonidis vernalis siccum standartisatum (1:1)	0,60
Extractum Alhtaeae siccum standartisatum (1:1)	0,61
Ephedrini hydrochloridum	0,84
Euphyllinum	0,70
Glucosum anhydricum	0,64
Glucosum crystalinum	0,69
Gelatina medicinalis	0,75
Gelatosum	0,73
Hexamenthylentetraminum	0,78
Iodum (in soluție de kaliu iodid)	0,23
Isoniazidum	0,72
Kalii bromidum	0,27
Kalii chloridum	0,37
Kalii iodidum	0,25
Kalii permanganas	0,36
Magnesii sulfas	0,50
Mesatonum	0,77
Methylcellulosum	0,61
Natrii acetas	0,71
Natrii acetas anhydricum	0,52
Natrii benzoas	0,60
Natrii bromidum	0,26
Natrii citras	0,48
Natrii chloridum	0,33

1	2
Natrii hydrocarbonas	0,30
Natrii hydrocitrus	0,46
Natrii iodidum	0,38
Natrii nitras	0,38
Natrii nitris	0,37
Natrii nucleinas	0,55
Natrii para-aminosalicylas	0,64
Natrii salicylas	0,59
Natrii sulfas	0,53
Natrii tetraboras	0,47
Natrii thiosulfas	0,51
Novocainamidum	0,83
Novocainum	0,81
Norsulfazolum-natrium	0,71
Osarsolum (în soluție de natriu hidrocarbonat)	0,67
Papaverini hydrochloridum	0,77
Pachycarpini hydroiodidum	0,70
Pepsinum	0,61
Phenolum purum	0,90
Phethanolum	0,79
Pilocarpini hydrochloridum	0,77
Plumbi acetas	0,30
Polivynilpyrrolidonum	0,81
Polivynolum	0,77
Protargolum	0,64
Piridoxini hydrochloridum	0,71
Resorcinum	0,79
Saccharosum	0,63
Spasmolytinum	0,86
Streptocidum solubile	0,54
Streptomycini sulfas	0,58
Sulfacylum-natrium	0,62
Tanninum	0,65
Thiamini bromidum	0,61
Trimecainum	0,89
Zinci sulfas cristalinum	0,41

La prepararea soluțiilor concentrate se folosesc baloane cotate, cilindri sau baloane, aplicând în ultimul caz tabele de calcul alcătuite pe baza densității soluțiilor.

Exempli ca usa:

De preparat 1000 ml de soluție natriu bromid 20%.

Soluția se prepară, de obicei, în balon cotate. Într-o cantitate mică de apă se dizolvă natriul bromid, ținând cont de apa de cristalizare din substanță (1,5%). Se cântăresc apoi 203,0 g de substanță, la care se adaugă apă pînă la cotă (1000 ml). Soluția rezultată se filtrează.

Dacă în farmacii lipsesc baloanele cotate, soluția se prepară prin metoda masă-volum, folosind la calcul coeficientul de mărire a volumului (tab. 16).

Coeficientul de mărire a volumului pentru natriu bromid consti-

tuie 0,26 ml/g. Volumul de soluție pe care îl vor ocupa 203,0 g natriu bromid va fi: $203,0 \text{ g} \times 0,26 \text{ ml/g} = 52,18 \text{ ml}$ (52 ml). Volumul de apă necesar pentru prepararea soluției va constitui: $1000 - 52,0 = 948,0 \text{ (ml)}$.

Dacă lipsesc vase cotate, soluția se prepară la masă. Densitatea soluției de natriu bromid constituie 1,1488 g/ml. Aflăm masa soluției: $m = V \cdot \rho = 1000 \text{ ml} \cdot 1,1488 \text{ g/ml} = 1148,8 \text{ g}$. Deci, cantitatea de apă va fi egală cu: $1148,8 - 203,0 = 945,8 \text{ (g)}$.

În funcție de rezultatul analizei cantitative, soluțiile concentrate se diluează sau se mai concentrează cu substanță medicamentoasă solidă pînă la concentrația necesară.

Exemplificarea: S-au preparat 3 l soluție de natriu bromid 20%. Concentrația de facto 23%.

Calculăm cantitatea de apă necesară pentru a obține soluție de 20%. La calcul folosim următoarea relație:

$$x = \frac{A(C-B)}{B}$$

unde x este volumul de apă necesar pentru diluarea soluției, ml; A — volumul de soluție preparat, ml; B — concentrația necesară a soluției, %; C — concentrația de facto a soluției, %.

Avem:

$$x = \frac{3000(23-20)}{20} = 450 \text{ (ml)}$$

Admitem că s-a obținut 1000 ml de soluție natriu bromid cu concentrația 18%. Calculăm cantitatea de substanță ce trebuie dizolvată pentru a primi soluție cu concentrația de 20%, folosind relația:

$$x = \frac{A(B-C)}{100 \cdot \rho - B}$$

unde x este cantitatea de substanță solidă, g; A — volumul de soluție preparat, ml; B — concentrația necesară a soluției, %; C — concentrația de facto a soluției, %; ρ — densitatea soluției, g/cm³ (g/ml).

Avem:

$$x = \frac{1000(20-18)}{100 \cdot 1,1488 - 20} = 21,04 \text{ (g)}$$

Ținînd cont de apa de cristalizare (1,5%), se vor lua 21,35 g natriu bromid.

Soluțiile rezultate după diluare sau concentrare se analizează din nou: devierile la concentrații nu trebuie să depășească $\pm 2\%$ pentru concentrația de pînă la 20% ($10\% = 9,8 - 10,2\%$), $\pm 1\%$ — pentru concentrații mai mari de 20% ($30\% = 29,7 - 30,3\%$).

REGULILE DE PREPARARE A FORMELOR MEDICAMENTOASE LICHIDE

Formele medicamentoase lichide pentru uz intern și extern se prepară prin metoda masă-volum și se livrează la volum (ml). Pentru a evita formarea incompatibilităților farmaceutice, la cantitatea de apă prescrisă se adaugă substanțele medicamentoase solide, apoi soluțiile concentrate ale substanțelor, preparatele extractive etc.

La prepararea mixturilor compuse, soluțiile concentrate se adaugă la cantitatea de apă calculată în ordinea prescrisă. Soluțiile substanțelor toxice (lista A) și puternic active (lista B) se adaugă la cantitatea de apă în primul rînd.

Preparatele extractive (tincturile, extractele lichide) soluțiile alcoolice, siropurile și apele aromatice se adaugă la soluția apoasă în ultimul rînd, respectînd următoarea consecutivitate: lichidele apoase nemirosoare și nevolatile, lichidele alcoolice în ordinea creșterii concentrației alcoolului, lichidele mirositoare și volatile.

Lichidele cu conținut de uleiuri eterice (picăturile de anason și amoniac, elixirul pectoral, soluția alcoolică de citral, tinctura de mentă etc.) se adaugă la mixtură amestecate prealabil cu sirop (dacă e prescris în rețetă) sau cu o cantitate egală de mixtură.

Volumul total al formelor medicamentoase lichide se determină prin sumarea volumelor componentelor lichide. Volumul preparatelor alcoolice extractive se sumează la volumul soluției apoase sau al apei.

Exemplu cauză: Rp.: *Codeini* 0,2
Adonisidi 2 ml
T-rae Valerianae 10 ml
Sol. Calcii chloridi 10% 200 ml
M. D. S. Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.

Volumul total va fi: 200 ml + 10 ml + 2 ml = 212 ml.

Dacă în rețetă se indică «*pînă la un anumit volum*» (ad), volumul substanțelor lichide prescrise se include în volumul soluției apoase.

Exemplu cauză: Rp.: *Codeini phosphatis* 0,2
Natrii bromidi _____
Kalii bromidi aa 4,0
T-rae Convallariae 6 ml
T-rae Belladonnae 3 ml
Sol. Nitroglycerini gtts. XII
Aquae purificatae ad 200 ml
M. D. S. Intern, cîte o lingură, în acces.

Volumul total: 200 ml.

Substanțele medicamentoase solide, prescrise în mixtură în cantitate sumară ce nu depășește 3%, în lipsa soluțiilor concentrate ale lor se adaugă la volumul măsurat de apă sau alt lichid. Volu-

mul total al mixturii va crește neesențial și nu va depăși limitele admise.

Exempli causa: **Rp.:** *Antipyrini 1,0*
Natrii bromidi 2,0
T-rae Valerianae
Extr. Grataegi fluidi aa 3 ml
Aquae purificatae 100 ml
M. D. S. Intern, câte o lingură de 3
ori/zi.

La dizolvarea 1,0 g antipirină volumul total se va mări doar cu 0,85 ml (coeficientul de creștere a volumului — 0,85 ml/g), a unei cantități similare de natriu bromid — cu 0,5 ml ($0,25 \text{ ml/g} \times 2,0 = 0,5 \text{ ml}$). Volumul total al ambelor substanțe va atinge 1,35 ml, iar al mixturii — 106 ml. Pentru el limitele de abatere admise sînt $\pm 3\%$ sau 3,18 ml, deci nu sînt depășite.

La prepararea mixturilor cu conținut de substanțe uscate în cantități ce ating 3% și mai mult, se folosesc soluțiile lor concentrate. În lipsa lor mixtura se prepară în cilindru gradat sau se determină volumul de apă necesar pentru dizolvare prin calcule, cu aplicarea coeficientului de mărire a volumului. Adăugarea substanțelor uscate la lichidul măsurat în cantități ce depășesc 3% este inadmisibilă, deoarece volumul mixturii se va schimba esențial și devierile vor depăși limitele admise.

Exempli causa: **Rp.:** *Natrii bromidi 3,0*
Glucosi 60,0
Sol. Calcii chloridi 5% 200 ml
M. D. S. Intern, câte o lingură de 3
ori/zi.

Volumul total al mixturii constituie 200 ml; ea poate fi preparată din soluții concentrate: în flaconul pentru eliberare se măsoară 45 ml apă, 15 ml soluție natriu bromid 20%, 120 ml soluție glucoză 50% și 20 ml soluție calciu clorid 50%.

În lipsa soluției concentrate de glucoză, mixtura se prepară prin metoda masă-volum. Se calculează cantitatea de apă, reieșind din coeficientul de mărire a volumului la dizolvarea a 66,0 g glucoză (cu conținutul a 10% apă de cristalizare). La dizolvare, 66,0 g glucoză vor ocupa volumul de 45,0 ml ($0,69 \times 66,0$). Cantitatea de apă necesară pentru prepararea a 200 ml de mixtură: 200 ml — (20 ml + 15 ml + 45,0 ml) = 120 ml. Se măsoară 120 ml apă, în care se dizolvă 66,0 g glucoză (la încălzire). Soluția rezultată se strecoară în flaconul de eliberare, unde se adaugă soluțiile concentrate de natriu bromid și calciu clorid.

Siropurile, apele aromatice și alcoolul etilic de diferită concentrație se măsoară și se eliberează după volum (ml), în cantitățile prescrise de medic.

Dacă apele aromatice în mixturi servesc ca solvenți, este inadmisibilă folosirea soluțiilor concentrate ale substanțelor prescrise în rețetă.

Lichidele viscoase (glicerolul, uleiurile grase, uleiul de vazeli-

Densitatea unor lichide viscoase utilizate în tehnologia medicamentelor

Denumirea	Densitatea, g/ml
Benzylîi benzoas medicinalis	1,0478
Chloroformium	1,474—1,483
Dimexidum	1,101
Ether medicinalis	0,714—0,717
Glycerolum	1,225—1,235
Methylîi salicylas	1,178—1,185
Oleum Amygdalarum	0,913—0,918
Oleum Eucalypti	0,910—0,930
Oleum Helianthi	0,920—0,930
Oleum Menthae piperitae	0,900—0,910
Oleum Persicorum	0,914—0,920
Oleum Ricini	0,948—0,968
Oleum Terebinthinae rectificatum	0,855—0,863
Oleum Vaselini	0,875—0,890
Pix liquida Betulae	0,925—0,950
Polyaethylenoxydum-400	1,125
Vinylinum	0,903—0,921

nă, siliconii, gudronul de mesteacăn etc.) și lichidele cu masă specifică mare sau mică (cloroform, eter, uleiuri eterice etc.) se eliberează la masă (g), nemijlocit în flaconul de livrare. Dacă e necesar de a determina volumul acestor lichide, se ia în considerație densitatea lor (tab. 17).

TEHNOLOGIA MIXTURILOR CU CONȚINUT DE SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE PÎNĂ LA ȘI MAI MULT DE 3%

Un moment important în tehnologia mixturilor este determinarea volumului total și calculele cantităților de apă și soluții concentrate. Volumul total se apreciază prin sumarea volumului de lichide prescrise în rețetă. Dacă cantitatea de solvent este indicată «pînă la un anumit volum» (*ad*), volumul lichidelor va fi socotit în volumul solventului.

Cînd concentrația substanțelor medicamentoase solide din prescripție depășește în sumă 3%, iar în farmacie lipsesc soluțiile concentrate, volumul de solvent poate fi calculat prin următoarea relație:

$$V_{solv.} = V_{f.m.} - (V_{conc.} + V_{lich.} + m_1 \cdot k_1 + m_2 k_2 \dots + m_n k_n),$$

în care $V_{solv.}$ exprimă volumul solventului, ml; $V_{f.m.}$ — volumul total al formeî medicamentoase, ml; $V_{lich.}$ — volumul sumar al ingredientelor lichide, ml; $m_1, m_2, m_n \dots$ — cantitățile de substanțe medicamentoase solide pentru dizolvare, g; k_1, k_2, k_n — valorile coeficienților de mărire a volumului, corespunzătoare substanțelor medicamentoase, ml/g.

Exempli causa: **Rp.: Antipyrini**
Kalii bromidi

Natrii bromidi aa 4,0
Tincturae Convallariae 5 ml
Aquae purificatae ad 150 ml
M. D. S. Intern, cite o lingură de 3
ori/zi.

În rețetă e prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — mixtură opalescentă, cu conținut de substanță puternic activă (antipirină), substanțe fotosensibile (natriu bromid și kaliu bromid), tinctură alcoolică de lăcrimioară.

Se verifică dozele prescrise de antipirină. Din calcule reiese că volumul total al mixturii va constitui 150 ml. Pentru a o prepara, folosim: 20 ml soluție natriu bromid (20%) (1:5) și 20 ml soluție kaliu bromid (20%) (1:5). Volumul apei: $150 - (20 \text{ ml} + 20 \text{ ml} + 5 \text{ ml}) = 105 \text{ ml}$; concentrația antipirinei nu depășește 3%.

Într-un balon se măsoară 105 ml apă, în care se dizolvă 2,0 g antipirină. Soluția rezultată se strecoară în flacon de livrare de culoare brună. Din sistemul de biurete se măsoară câte 20 ml de soluții concentrate natriu bromid și kaliu bromid, apoi, cu pipeta farmaceutică, 5 ml de tinctură de lăcrimioară. Flaconul se etichetează pentru uz intern cu mențiunea «A agita înainte de administrare», «A păstra la loc rece și ferit de lumină».

Exempli causa: *Rp.: Analgini 5,0*
Barbitali-natrii 2,0
Spiritus aethylici 20 ml
Natrii bromidi 3,0
Aquae purificatae 180 ml
M. D. S. Intern, cite o lingură de 3
ori/zi.

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — mixtură cu conținut de substanțe puternic active (analgină, barbital-natriu), substanță sensibilă la lumină (natriu bromid) și lichid ușor volatil (alcool etilic). Se verifică dozele prescrise de analgină și barbital-natriu. Se calculează volumul total al mixturii (va constitui 200 ml).

La prepararea mixturii se folosește soluție concentrată de natriu bromid 20% (1:5) — 15 ml. Soluțiile concentrate de analgină și barbital-natriu în farmacie lipsesc; concentrația lor sumară în mixtură depășește 3%. Deci, la calcularea volumului de apă se consideră și valorile coeficienților de mărire a volumului. Volumul apei va fi: $200 - (15 + 20) + (0,68 \times 5) + (0,64 \times 2) = 160 \text{ ml}$.

Se măsoară în balon 160 ml apă, în care se dizolvă analgina și barbitalul-natriu. Soluția obținută se strecoară în flacon de livrare de culoare brună, la ea se adaugă 15 ml soluție natriu bromid (20%) și 20 ml alcool etilic (90%). Se etichetează pentru uz intern și se eliberează cu semnătură (alcoolul etilic este la evidență cantitativă).

Exempli causa: *Rp.: Natrii hydrocarbonatis*
Natrii benzoatis aa 0,5
Liquoris Ammonii anisati 4 ml

Sirupi sacchari 10 ml
Aquae Menthae ad 100 ml
M. D. S. Intern, cite o lingură de
3 ori/zi.

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — mixtură opalescentă, cu conținut de licoare de anason și amoniac. În calitate de solvent e indicată apa de mentă.

Prin calcule aflăm că volumul total al mixturii va constitui 100 ml. În cazuri similare, folosirea soluțiilor concentrate și a coeficienților de mărire a volumului este inadmisibilă, deoarece ca solvent este prescrisă apa de mentă și volumul ei nu trebuie micșorat. Se calculează volumul apei de mentă: $100 - 10 + 4 = 86$ ml.

Se măsoară 86 ml apă de mentă, în care se dizolvă succesiv natriu hidrocarbonat și natriu benzoat. Amestecul rezultat se strecoară în flaconul de livrare, se adaugă la el siropul de zahăr și licoarea de anason și amoniac, prealabil amestecate. Preparatul se etichetează pentru uz intern, cu mențiunile: «A agita înainte de administrare», «A păstra la rece».

SOLUȚII NEAPOASE

În practica medicală sînt aplicate pe larg soluții alcoolice, glicerolice, uleioase ale diferitelor substanțe medicamentoase, mai ales pentru uz extern. La prepararea lor importă deosebit puritatea substanțelor medicamentoase inițiale, ale solventilor și vaselor folosite, deoarece filtrarea sau strecurarea soluțiilor glicerolice și uleioase este latentă, în funcție de viscozitatea mare a acestora și pierderea în procesul filtrării a unei cantități importante de soluție. Se prepară aceste soluții nemijlocit în flacoanele de livrare prealabil uscate.

Soluțiile alcoolice (*Solutiones alcoholicae*)

Alcoolul etilic se folosește pentru dizolvarea mai multor substanțe (acizi organici, baze, rășini, uleiuri eterice, iod, alcaloizi etc.), precum și ca remediu curativ, în special pentru uz extern (dezinfecant, iritant, răcoritor, pentru comprese etc.). Dacă în rețetă lipsesc indicațiile despre concentrația alcoolului, se folosește cel de 90%. Concentrația necesară, dacă lipsește în farmacie, se prepară din alcool de 96,1—96,7% prin diluție cu apă.

În practica medicală, sub formă de soluții alcoolice, dependent de solubilitate, se folosesc mai ales următoarele substanțe medicamentoase: anestezină — 1:4,5 (95%), 1:5 (90%), 1:10 (70%); camforul — ușor solubil (95%), 1:1 (90%); acidul salicilic — 1:3 (90%), 1:5,5 (70%) — latent solubil; levomicetina — ușor solubilă (95%), 1:7 (70%); mentolul — 1:0,25 (95% și 90%); eritromicina — ușor solubilă în alcool; streptomicina — 1:35 (90%), (70%) — latent solubilă.

Substanța medicamentoasă se dizolvă în alcool direct în flaco-

nul de livrare; se introduce în el pînă la turnarea alcoolului, dat fiind că gîtul flaconului umectat cu alcool dificultează procesul. Dacă substanța de dizolvat în alcool are volum mare, ea se introduce în flacon cu o pîlnie uscată, iar de conține impurități — se strecoară prin vată uscată.

Soluțiile alcoolice se prepară prin metoda masă-volum și se eliberează în ml. Alcoolul etilic se livrează în ml și în cantitățile prescrise în rețetă. La prepararea soluțiilor alcoolice coeficienții de mărire a volumului nu se iau în considerație. Valorile coeficienților de mărire a volumului se folosesc numai la analiza formei medicamentoase.

Exempli causa: *Rp.: Laevomycetini 3,0*
Acidi salicylici 1,5
Camphorae 1,0
Spiritus aethylici 50 ml
Tincturae Calendulae 10 ml
M. D. S. Extern, pentru aplicații pe
piele.

Avem o formă medicamentoasă lichidă — soluție alcoolică, cu conținut de substanțe medicamentoase solubile în alcool, fotosensibile, precum și tinctură alcoolică de calendulă.

Se prepară astfel: în flaconul de livrare de culoare brună prealabil uscat se introduc cu pîlnia uscată cantitățile de substanțe prescrise, se adaugă 50 ml alcool etilic 90% (medicul n-a indicat concentrația) și 10 ml tinctură de calendulă. Preparatul se etichetează pentru uz extern, cu mențiunea «A se păstra la loc răcoros și ferit de lumină». Se eliberează cu semnătură.

Indiferent de faptul că concentrația substanțelor medicamentoase în soluția alcoolică este mai mare de 9%, se vor elibera 50 ml alcool etilic 90% — cantitatea prescrisă în rețetă. Pentru a calcula volumul soluției alcoolice, luat în considerație la analiza formei medicamentoase, se vor folosi coeficienții de mărire a volumului (tab. 18):

$$V_{f.m.} = 50 + 10 + (3,0 \times 0,66) + (1,5 \times 0,77) + (1 \times 1,03) = 64 \text{ (ml)}.$$

Exempli causa: *Rp.: Anaesthesini 2,0*
Acidi borici 1,5
Picis liquidae 5,0
Olei Ricini 2,5
Spiritus aethylici 96% ad 50 ml
M. D. S. Extern, pentru aplicații pe
piele.

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o soluție alcoolică, cu conținut de anestezină și acid boric (solubile în alcool), cu gudron de mesteacăn și ulei de ricin (lichide vîscoase miscibile cu etanolul).

Volumul soluției constituie 50 ml. Pentru a calcula volumul de etanol, determinăm volumele ingredientelor. Volumul a 2,5 g ulei de ricin este 2,6 ml ($V=m: \rho = 2,5:0,950 = 2,6 \text{ ml}$), a 5,0 g gudron

Coeficienții de mărire a volumului soluției alcoolice la dizolvarea substanțelor medicamentoase

Denumirile substanțelor	Concentrația alcoolului, %	Coeficientul de mărire a volumului, ml/g
Acidum acethylsalicylicum	90	0,72
Acidum benzoicum	70, 90, 96	0,87
Acidum boricum	70, 90, 96	0,65
Acidum salicylicum	70, 90, 96	0,77
Analginum	30	0,67
Anaesthezium	70, 90, 96	0,85
Antipyrinum	70	0,88
Barbitalum	70	0,77
Camphora	70, 90, 96	1,03
Chlorali hidras	70, 90, 96	0,59
Dibazolum	30	0,86
Dimedrolum	70, 90, 96	0,87
Erithromycinum	70	0,84
Euphyllinum	12	0,71
Extractum Alhtaeae siccum standartisatum (1:1)	12	0,61
Hexamethylentetraminum	70, 90, 96	0,79
Iodum	70, 90, 96	0,22
Kalii bromidum	70	0,36
Laevomycesinum	70, 90, 96	0,66
Mentholum	70, 90, 96	1,10
Natrii bromidum	70	0,30
Novocainum	70, 90	0,81
Papaverini hydrochloridum	30	0,81
Resorcinum	70, 90, 96	0,77
Sulfacylum-natrium	70, 90, 96	0,65
Tanninum	70, 90, 96	0,60
Terpinum hidratum	96	0,77
Thymolum	70, 90, 96	1,01

de mesteacăn — 5,3 ml ($5 : 0,936 = 5,3$ ml); volumul substanțelor medicamentoase solide va alcătui: 2,7 ml ($2,0 \times 0,85 + 1,5 \times 0,65$).

Astfel, pentru a prepara soluția, alcool etilic se va lua: $50 - (2,6 \text{ ml} + 5,3 \text{ ml} + 2,7 \text{ ml}) = 39,4$ ml. În flacon se vor cântări uleiul de ricin și gudronul de mesteacăn, apoi se vor adăuga soluția alcoolică de anestezină și acid boric.

Soluțiile alcoolice de iod de 5% și 10% se prepară de obicei în industria medicamentului, dar în caz de necesitate pot fi preparate și la farmacie.

Soluțiile alcoolice de iod (5% și 10%) se prepară la indicațiile Farmacopeii, respectând următoarea prescripție: iod — 50,0 g, kaliu iodid 20,0 g, apă și alcool 95% — în cantități egale pînă la obținerea 1000 ml soluție. Ordinea procesului: într-o cantitate minimă de apă se dizolvă kaliu iodid, apoi iod, se adaugă cantitățile egale de alcool și apă pînă se obțin 1000 ml soluție. Conținutul de iod — 4,9—5,2%, kaliu iodid — 1,9—2,1%, alcool — nu mai puțin de 46%.

Soluția finită se păstrează în vase de culoare brună, cu dop ro-

dat, la loc ferit de lumină. Se folosește extern ca remediu antiseptic și excitant la afecțiuni inflamatorii ale pielii și mucoaselor, intern — câte 1—5 picături la administrare (cu lapte), în profilaxia aterosclerozei.

Dacă în rețetă nu este indicată concentrația, se eliberează soluție alcoolică 5%, iar dacă e prescrisă soluție alcoolică 3% de iod, ea poate fi preparată din soluție 5% prin diluare sau după următoarea prescripție (prin metoda descrisă mai sus): iod — 30,0 g, kaliu iodid — 12,0 g, alcool 95% și apă — cantități egale pînă la obținerea a 1000 ml soluție.

Soluția alcoolică 10% de iod se prepară după următoarea prescripție: iod 100,0 g și alcool etilic 96% 785,0 g (în total 885,0 g), ceea ce va corespunde cu 1000 ml soluție. Se prepară prin metoda de circulație *per descensum*: într-un vas larg se toarnă 785,0 g alcool etilic 96%, apoi se atîrnă un sac de tifon cu 100,0 g iod, astfel ca ultimul să fie acoperit cu alcool. Iodul treptat se dizolvă, iar soluția obținută, cu masa specifică mai mare, se lasă la fundul vasului, iar noile porțiuni de solvent vin în contact cu iodul. Procesul decurge pînă la dizolvarea completă a iodului.

La prepararea acestei soluții se lucrează cu precauție (se folosesc respirator și mănuși de gumă). Conținutul de iod nu trebuie să depășească limitele 9,5—10,5%. Soluția se prepară pe un termen nu mai mare de o lună și se păstrează în vase de sticlă de culoare oranj, cu dop rodat, la loc ferit de lumină; temperatura — mai sus de 0°C, întrucît iodul poate precipita (cristaliza). Termenul mic de păstrare al preparatului se datorește faptului că iodul interacționează cu alcoolul (substanță ușor oxidabilă) formînd etil iodat și acid hidriodic; prin urmare, concentrația iodului se micșorează esențial (timp de un an — cu 25%).

Deseori, în practica farmaceutică soluțiile alcoolice se prescriu împreună cu lichidele sau cu soluțiile apoase și, ca urmare, se micșorează concentrația alcoolului, pot avea loc incompatibilități fizice, condiționate de micșorarea solubilității substanțelor în mediul de dispersie. Spre exemplu, la amestecarea soluțiilor alcoolice 1—2% de acid salicilic, 1—2% de levomicetină și 1—5% de eritromicină cu soluții apoase la temperatură normală limita solubilității lor nu este depășită și, deci, ele nu precipită. Iar diluarea soluțiilor alcoolice de acid salicilic (3% și 5%), mentol, camfor și anestezină este însoțită de formarea precipitatului. Limitele de concentrații ale alcoolului pentru aceste substanțe sînt individuale: soluția 3—5% acid salicilic — 23—25%; soluțiile 1—2% mentol — respectiv 34% și 41%, camfor — 56%, anestezină — 40%.

Exemplu ca usa: Rp.: Anaesthesini 2,0

Dimedroli 0,5

Mentholi 1,0

Spiritus aethylici 70% 50 ml

Sol. Acidi borici 2% 50 ml

M. D. S. Extern, pentru aplicații pe piele.

Tabelul 19

Lista soluțiilor alcoolice standarde preparate în farmacie conform documentației tehnice de normare

Denumirea soluției, documentul tehnic de normare	Concentrația etanolului	Componența	Cantitățile de ingrediente la 1 kg de produs finit
1	2	3	4
Solutio Acidi borici spirituosa 1% M. F. 42—1512—80	70%	Acidi borici Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	11,2 665,0 335,0
Solutio Acidi borici spirituosa 2% M. F. 42—1512—80	70%	Acidi borici Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	22,0 658,0 331,5
Solutio Acidi borici spirituosa 3% M. F. 42—1512—80	70%	Acidi borici Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	34,5 654,0 330,0
Soluțio Acidi salicylici spirituosa 1% M. F. 42—2215—84	70%	Acidi salicylici Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	11,2 660,0 332,0
Soluțio Acidi salicylici spirituosa 2% M. F. 42—2215—84	70%	Acidi salicylici Spiritus aethylici Aquae purificatae	22,2 653,0 329,0
Solutio Citrali spirituosa 1% M. F. 42—2005—83	96%	Citrali Spiritus aethylici 96%	12,3 991,0
Solutio Furacilini spirituosa 1:1500 M. F. 42—2087—83	70%	Furacilini Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	0,7 669,8 337,4
Solutio Hydrogenii peroxydi spirituosa, 1,5% M. F. 42—278—72	60%	Solutio Hydrogenii peroxydi 3% Spiritus aethylici 96%	558,4 451,8
Solutio Iodi spirituosa 1% M. F. 42—2295—85	95%	Iodi Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	12,3 982,4 15,3
Solutio Iodi spirituosa 2% M. F. 42—2295—85	95%	Iodi Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	24,3 970,6 15,1

1	2	3	4
Solutio Laevomycetini spiruosa 0,25% M. F. 42-2366-85	70%	Laevomycetini Spiritus aethylici 96% Aquaе purificatae	2,6 680,0 327,0
Solutio Laevomycetini spiruosa 1% M. F. 42-2366-85	70%	Laevomycetini Spiritus aethylici 96% Aquaе purificatae	11,2 660,0 332,4
Solutio Laevomycetini spiruosa 3% M. F. 42-2366-85	70%	Laevomycetini Spiritus aethylici 96% Aquaе purificatae	32,0 648,1 326,4
Solutio Laevomycetini spiruosa 5% M. F. 42-2366-85	70%	Laevomycetini Spiritus aethylici 96% Aquaе purificatae	53,1 636,5 320,0
Solutio Mentholi spiruosa 1% M. F. 42-2294-85	90%	Mentholi Spiritus aethylici 96% Aquaе purificatae	13,0 916,5 72,4
Solutio Mentholi spiruosa 2% M. F. 42-2294-85	90%	Mentholi Spiritus aethylici 96 % Aquaе purificatae	24,0 905,1 75,3
Solutio Methyleni coerulei spiruosa 1% M. F. 42-295-72	60%	Methyleni coerulei Spiritus aethylici 96% Aquaе purificatae	11,2 590,0 410,0
Solutio Resorcini spiruosa 1% M. F. 42-2048-83	70%	Resorcini Natrii thyosulfatis Spiritus aethylici 96% Aquaе purificatae	11,2 1,0 660,0 332,4
Solutio Resorcini spiruosa 2% M. F. 42-2048-83	70%	Resorcini Natrii thyosulfatis Spiritus aethylici 96% Aquaе purificatae	22,4 1,0 653,0 328,9
Solutio Tannini spiruosa 4% M. F. 42-756-78	70%	Tannini Spiritus aethylici 96% Aquaе purificatae	41,1 648,5 326,5

1	2	3	4
Spiritus Camphoratus 2% M. F. T. 42—2483—87	70%	Camphorae Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	22,7 656,7 330,7
Spiritus Camphoratus 10% M. F. 42—2264—84	70%	Camphorae Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	113,2 596,3 300,2
Spiritus Lavandulae 1% M. F. 42—2368—85	70%	Olei Lavandulae Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	10,0 723,0 270,7
Spiritus Acidi formici 1% M. F. 42—643—72	70%	Acidi formici Spiritus aethylici 96% Aquae purificatae	14,0 656,5 330,6

În această prescripție mentolul și anestezina vor suspenda — fapt inadmisibil. Pentru a evita acest lucru, se va recomanda medicului de a schimba concentrația alcoolului, astfel ca concentrația lui finală să nu fie mai mică de 40%. Poate fi prescris alcool de 90%.

De obicei, în rețetă se indică concentrația substanței și denumirea solventului. În practica farmaceutică, însă, se întâlnesc soluții alcoolice standard, preparate conform prescripțiilor indicate în documentația tehnică de normare (tab. 19).

Soluțiile glicerolice (*Soluções gliceroicae*)

Sub formă de soluții glicerolice, în rețete se prescriu acidul boric, natriul tetraborat, anestezina, novocaina, antipirina etc. Glicerolul posedă viscozitate mare, de aceea se recurge la o mică încălzire (scade viscozitatea, se accelerează dizolvarea). Substanțele medicamentoase se dizolvă în glicerol cântărit direct în flaconul de eliberare uscat.

Exemplu cauză: **Rp.:** *Anaesthesini 0,5*

Antipyrini 1,8

Spiritus aethylici 5,0

Glyceroli 30,0

M. f. Solutio

D. S. Extern. Instalații auriculare, câte 5—10 picături din soluția ușor încălzită.

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — instilație auriculară alcool-glicerolică, cu conținut de substanțe puternic ac-

tive, anestezină (solubilă în alcool 1:5) și antipirina (solubilă în glicerol).

Anestezina se dizolvă în 5,0 g alcool 90%, antipirina — în glicerol. Soluțiile se amestecă adăugînd-o pe cea de glicerol peste cea alcoolică. Preparatul finit se eliberează în flacon brun cu picurător, și se etichetează pentru uz extern.

Deseori, în practica medicală, se aplică și soluția Lugol cu glicerol. Ea se prepară conform prescripției: iod — 1,0 g; kaliu iodid — 2,0 g; apă — 3,0 g; glicerol — 94,0 g. Kaliul iodid se dizolvă în apă, apoi se dizolvă în soluția concentrată iodul, se adaugă glicerolul. Indicații: în rino-faringite.

Exemplu ca usa: **Rp.:** *Natrii hydrocarbonatis*

Natrii tetraboratis \overline{aa} 1,0

Glyceroli ad 10,0

M. f. solutio

D. S. *Extern, pentru badijonarea cavității bucale.*

Natriul tetraborat se dizolvă în glicerol, prin încălzire la baie de apă; după dizolvare se adaugă în porțiuni mici 1,0 g natriu hidrocarbonat. Produsul se menține pe baie de apă pînă la încetarea efervescenței.

Natriul hidrocarbonat se adaugă pentru a neutraliza reacția acidă puternică, datorită acidului glicero-boric creat în urma interacțiunii natriului tetraborat cu glicerolul. Remediul se etichetează pentru uz extern.

Exemplu ca usa: **Rp.:** *Natrii tetraboratis* 8,0

Anaesthesini 2,0

Olei Lavandulae gtts II

Propylenglycoli

Glyceroli \overline{aa} 20,0

M. F. colutoria

D. S. *Extern, pentru badijonaj în stomatite.*

Se dizolvă natriu tetraborat și anestezină în amestecul de glicerol și propilenglicol, se adaugă 2 picături de ulei volatil de levănțică. Produsul finit se eliberează în flacon de culoare brună, etichetat pentru uz extern.

Exemplu ca usa: **Rp.:** *Dexamethazoni acetatis*

Neomycini sulfatis \overline{aa} 0,1

Chloramphenicoli 2,0

Lidocaini hydrochloridi 2,5

Propylenglycoli q. s. ad 100,0

M. f. solutio

D. S. *Extern, pentru instilații auriculare.*

Substanțele se dizolvă în propilenglicol la încălzire ușoară, Se eliberează în flacon de culoare brună cu picurător. Se etichetează pentru uz extern.

Soluțiile uleioase (*Solutiones oleosae*)

Soluțiile examinate se prepară de asemenea prin dizolvarea substanțelor medicamentoase în uleiul cîntărit direct în flaconul de eliberare. Uleiurile grase și parafina lichidă (uleiul de vaselină) nu se amestecă cu apa, de aceea flaconul de eliberare trebuie să fie uscat.

În scopul accelerării dizolvării se recurge la o încălzire ușoară. Dacă în soluția uleioasă e prescrisă vreo substanță volatilă (de exemplu mentol), pentru a evita pierderea ei dizolvarea se face în uleiul deja încălzit.

Exemplu ca u s a: *Rp.: Mentholi 0,1*

Olei Vaselini 10,0

M. D. S. Extern, câte 2 picături în nas.

Avem o formă medicamentoasă lichidă — soluție uleioasă, cu conținut de substanță puternic mirositoare solubilă în ulei de vaselină la încălzire. Se prepară astfel: 10,0 g ulei de vaselină se cîntăresc într-un flacon uscat, se încălzesc la baie de apă, se dizolvă apoi în vas 0,1 g mentol. Produsul se etichetează pentru uz extern.

În ultimul timp, ca solvenți neapoși pot fi prescrise și alte lichide (propilenglicolul, polietilenglicolul (PEG-400), siliconi etc.), care posedă capacitate sporită de dizolvare a multor substanțe medicamentoase.

SOLUȚII DE SUBSTANȚE MACROMOLECULARE (SOLUȚII SMM)

Substanțe macromoleculare (SMM, polimeri) sînt numite substanțele naturale, semisintetice și sintetice cu masă moleculară ce depășește cifra 10 000—15 000. Fiecare moleculă de SMM prezintă o formațiune gigantă din sute și mii de atomi, legați printre ei prin forțele de valențe principale. Majoritatea moleculelor SMM sînt anizodiametrice, adică au structură liniară, lungimea moleculelor fiind de cîteva ordine mai mare decît secțiunea transversală a lor (de exemplu, lungimea moleculei de celuloză este de 400—500 nm, secțiunea transversală — 0,3—0,5 nm).

Dintre SMM naturale folosite în practica farmaceutică pot fi enumerate: proteidele, fermenții, amidonul, gumele, dextrinele, mucilagiile vegetale, celuloza etc. Un deosebit interes prezintă SMM semisintetice ca: esterii celulozei — metilceluloza (MC), carboximetilceluloza (CMC), carboximetilceluloza-natriu (CMC-Na), polivinil-pirolidonul (PVP), polivinolul (PV), poliacrilamidul (PAA) etc. Aceste SMM oferă noi posibilități, fiind folosite pe larg la prolongarea acțiunii terapeutice a substanțelor medicamentoase, iar în unele cazuri — la sporirea biodisponibilității, crearea unor noi forme medicamentoase etc.

Soluțiile SMM sînt varietăți ale soluțiilor adevărate, cu care le aseamănă faptul că soluțiile SMM prezintă sisteme omogene moleculare sau ion-disperse, iar unitatea esențial structurală în aceste sisteme e prezentată de molecula gigantă (macromolecula sau io-

nul SMM). Ambele sisteme se formează spontan, sînt agregativ stabile în lipsa unui al treilea component, posedă proprietăți reversibile (spre exemplu, după ce soluția 2% gelatină va fi evaporată la baie de apă și la reziduul rezultat se va adăuga apă pînă la concentrația inițială, proprietățile soluției — viscozitatea, presiunea osmotică, conductibilitatea electrică etc. — se vor restabili).

Dimensiunile mari ale macromoleculilor cauzează diversitatea proprietăților soluțiilor SMM. Datorită acestui fapt, ele se apropie după unele proprietăți de sistemele coloidale. Vom menționa, însă, că soluțiile SMM sînt lipsite de indicele principal al sistemelor coloidale — eterogenitatea (lipsa suprafeței de separare a fazelor — dispersă și dispersată, datorită structurii anizodiametrice a moleculelor SMM).

Proprietățile soluțiilor SMM ce le apropie de soluțiile coloidale sînt următoarele: soluțiile SMM nu difuzează (macromoleculile posedă viteza de difuzie extrem de mică, nu se supun legii Want-Goff și se caracterizează printr-o presiune osmotică anomalie mare, cu toate că au o valoare absolută mică, posedă viscozitate mare, se supun tixotropiei (gr. *tichis* — agitare, *tropos* — a se schimba). Sub influența acțiunilor mecanice, sistemul se poate lichefia și trece în soli sau soluții ale polimerilor, iar apoi, la păstrare, se geli-fiază. Ultima proprietate relevă faptul că soluțiile SMM pot aparține la sistemele structurale.

SMM în contact cu solventul se îmbibă cu el și încep a se gonfla. Procesul de îmbibare cu solvent este termodinamic și, la valori constante de presiune și temperatură, este însoțit de micșorarea energiei Gibbs:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S,$$

unde ΔG este micșorarea energiei libere; ΔH — schimbarea efectului termic de dizolvare; ΔS — schimbarea entropiei; T — temperatura termodinamică. Efectul termic de dizolvare (ΔH) poate fi practic determinat pentru orice combinație de polimer-solvent, valoarea lui depinzînd de originea solventului.

Moleculele gigante de SMM sînt constituite din grupuri polare ($-\text{COOH}$; $-\text{OH}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{CO}$; $-\text{NH}$; $-\text{CONH}$) și nepolare

($-\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2$; $-\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R} \begin{cases} \text{COOH} \\ \text{NH}_2 \end{cases}$ — molecula proteinei). Ele prezintă

molecule difile: dacă predomină grupuri polare, moleculele SMM posedă proprietăți polare puternice.

Dizolvarea SMM este precedată de gonflarea lor. Procesul poate avea loc în două etape: solvatarea sau hidratarea (decurge repede și este însoțită de emanare de căldură, adică este legată de micșorarea energiei libere) și contracția volumetrică ($V_{smm} > V_{smm} + V_{solv}$).

Moleculele solventului pătrund în spațiul dintre macromolecule și le fac mai compacte, de aceea se micșorează și volumul. În etapa a doua, solventul se absoarbe în urma difuziei mai departe, însă fără emanare de căldură. În această etapă se absoarbe o cantitate

de solvent; ca urmare se observă o mărire esențială (de 10—15 ori) a volumului SMM turgescențe. O astfel de gonflare însă nu se termină totdeauna cu dizolvarea SMM, de aceea procesul poate fi limitat și nelimitat.

Turgescierea nelimitată se termină de obicei cu procesul de dizolvare. SMM absoarbe mai întâi solventul, apoi, la aceeași temperatură, trece în soluție. La procesul limitat SMM absoarbe solventul, însă nu se dizolvă în el; prin urmare rezultă numai un gel elastic (în acest caz e necesară o energie suplimentară, prin încălzire la baie de apă, pentru a rupe legăturile dintre macromolecule, care vor trece în soluție).

Turgescierea și dizolvarea SMM este selectivă, dependent de originea lor și a solventului. De obicei, SMM în care predomină grupurile polare se dizolvă bine în solvenți polari, iar SMM cu predominarea grupurilor nepolare — numai în solvenți nepolari.

Prepararea soluțiilor SMM cu turgescență nelimitată

În practica farmaceutică sînt folosite mai des SMM cu turgescență nelimitată (pepsina, tripsina, pancreatina, polivinil-pirolidonul, extractul de lemn dulce etc.).

Exemplu cauză: **Rp.:** *Acidi hydrochlorici 3 ml*

Pepsini 4,0

Aquae purificatae 200 ml

M. f. solutio

D. S. Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — mixtură cu conținut de SMM cu turgesciere nelimitată, pepsină și soluție farmaceutică standardă (acid clorhidric).

Pepsina este o substanță proteică cu masa moleculară 35 000 și conținut de ferment proteolitic; se obține din mucoasa stomacului de porc, este un compus labil, solubil în apă și alcool 20% (etanolul cu concentrație mai mare de 30% inactivează pepsina). Soluțiile de pepsină se prescriu de regulă cu acid clorhidric diluat 2—3% (conținutul optim de hidrogen clorid — 0,1—0,5%).

Deoarece acidul clorhidric diluat (8%) inactivează pepsina, ea se adaugă în apa acidulată. Pentru a prepara această soluție, se iau 30 ml soluție de acid clorhidric 1:10 (0,83%) și 173 ml apă. La amestec se adaugă pepsina; în caz de necesitate, soluția se strecoară prin tifon prealabil spălat cu apă fierbinte sau prin filtru de sticlă nr. 1.

Exemplu cauză: **Rp.:** *Sol. Tripsini ex 0,05—30 ml*

D. S. Extern, pentru inhalația căilor respiratorii.

În această prescripție se folosește ca solvent soluție-tampon (pH 7,5) cu componența: natriu fosfat bisubstituit (0,95 g), natriu fosfat monosubstituit (0,18 g), apă purificată (pînă la 100 ml).

Se măsoară în flaconul de eliberare 30 ml soluție-tampon, în care se dizolvă 0,05 g tripsină. Produsul finit se etichetează pentru uz extern.

Exempli causa: **Rp.:** *Sol. Pancreatini ex 2,0—100 ml*
D. S. Extern, pentru tratarea decubitusului.

Soluția de pancreatină se prepară folosind solventul cu componență: acid boric (2,48 g), soluție natriu hidroxid 0,1 N (10 ml), apă purificată (până la 100 ml). Procesul e analog cu cel al prescripției precedente.

Exempli causa: **Rp.:** *Codeini phosphatis 0,2*
Ammonii chloridi 2,0
Extr. Glycyrrhizae 6,0
Aquae purificatae ad 200 ml
M. f. solutio
D. S. Intern, câte o lingură de 3 ori/zi,
ca expectorant.

Avem o formă medicamentoasă lichidă — mixtură cu conținut de substanță puternic activă echivalentă cu stupefiantele (codeină fosfat) și extract de lemn dulce (conține SMM cu turgesciere nelimitată). Procesul de preparare: în balon cu conținut de 100 ml apă se dizolvă codeina fosfat și amoniul clorid. Extractul moale de lemn dulce se amestecă în mojar cu o cantitate mică de apă fierbinte, apoi se adaugă în el apă până la dizolvare; ambele soluții se amestecă într-un cilindru gradat și se completează cu apă până la 200 ml. Preparatul finit se strecoară în flacon de livrare de culoare brună, se etichetează pentru uz intern, se sigilează. Se scrie semnatura, medicamentul se eliberează cu mențiunile: «A agita înainte de administrare» și «A păstra la rece».

Prepararea soluțiilor SMM cu turgescență limitată la temperatură normală

În practica farmaceutică sînt utilizate frecvent soluțiile de gelatină, amidon, metilceluloză, carboximetilceluloză-natriu, polivinol etc. La prepararea lor se folosesc procedee tehnologice, cu ajutorul cărora etapa de turgesciere trece în cea de dizolvare.

Exempli causa: **Rp.:** *Gelatinae medicinales 5,0*
Sirupi sacchari 10 ml
Aquae purificatae 100 ml
M. f. solutio
D. S. Intern, câte o lingură fiecare oră, în hemoragii.

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă e o mixtură cu conținut de gelatină, SMM cu turgescență limitată.

Soluțiile de gelatină se administrează în hemoragii de stomac, intestine, plămîni, precum și în hemofilie. Gelatina conține săruri de Ca^{++} , datorită cărui fapt, probabil, se manifestă acțiunea ei de sporire a coagulării sîngelui. Substanța e de origine protidică și prezintă un produs al hidrolizei incomplete a colagenului. Datorită legăturilor chimice sub formă de podișoare, lanțurile de macromolecule în ea sînt «cusute» între ele astfel, încît la temperatură de cameră nu pot trece în soluție. Turgescierea duce în acest caz la

formarea unui gel elastic. Cu ridicarea temperaturii, legăturile cursive din nodurile rețelei moleculare a gelului de gelatină se rup, gelul se topește și trece în soluție, care se amestecă apoi nelimitat cu apă sau alți solvenți.

Prepararea: 5,0 g gelatină se hidratează într-o patentulă emailată sau de porțelan cu circa 25 ml apă, se lasă în repaus pentru turgesciere timp de 1—2 ore; la amestec se adaugă restul de apă, încălzindu-l apoi la baie de apă până la dizolvarea gelatinei. Produsul se completează la 100 ml cu apă și se strecoară în flaconul de livrare, apoi se adaugă 10 ml sirop de zahăr. Preparatul se etichetează pentru uz intern, cu mențiunea «A păstra la rece».

Exempli causa: **Rp.:** *Mucilaginis Amyli* 100,0
Chlorali hydratis 2,0
M. D. S. *Extern, pentru două clisme, ca sedativ.*

Avem prescrisă în această rețetă o formă medicamentoasă lichidă — mucilag de amidon, pentru uz extern, cu conținut de clorhidrat (substanță cu miros specific acut, ușor solubilă în apă, volatilă).

Componentele principale ale amidonului sînt amilopectina și amiloza. Amilopectina este insolubilă în apă rece, însă turgesciază puternic în apă fierbinte, rezultînd un gel dens instabil. Amiloza e solubilă în apă caldă. Conținutul ei depinde de originea amidonului și poate constitui 15—25% din masa lui; în soluții agreghează ușor și sedimentează. Amilopectina intră în componența învelișului granulelor de amidon, iar amiloza alcătuiește conținutul interior.

În practica farmaceutică se folosește amidon de diferită origine: *Amylum Tritici* (de grâu); *Amylum Maydis* (de porumb), *Amylum Oryzae* (de orez), *Amylum Solani* (de cartofi) etc.

Mucilagul de amidon se prepară după următoarea formulă: ***Amylum* 1,0 g, *Aquae frigidae* 4,0 g, *Aquae fervidae* 45,0 g.** În cazul examinat, 2,0 g de amidon se amestecă cu 8,0 g apă; suspensia fină rezultată se transvazează într-un pahar echilibrat cu circa 80,0 g apă fierbîndă și se amestecă la fierbere timp de 1 min (fierberea mai îndelungată duce la hidroliza amidonului). Separat în 10,0 g apă se dizolvă cloral hidratul, soluția căruia se toarnă peste mucilagul răcit. Amestecul se completează la 102,0 g cu apă, se strecoară în flacon de culoare brună și se etichetează pentru uz extern, cu mențiunea «A păstra la rece». Se prepară *ex tempore*.

Exempli causa: **Rp.:** *Extracti Belladonnae* 0,2
Aluminii hydroxydi 10,0
Magnesii oxydi 3,0
Mucilagynis Methylcellulosi 1% 30,0
Aquae Menthae 50,0
Sirupi Sacchari 10,0
M. D. S. *Intern, cite o lingură de 3 ori/zi, în gastrite hiperacide acute.*

Avem de preparat o formă medicamentoasă lichidă — suspensie

cu conținut de substanțe: puternic activă (extract de mătrăgună), insolubile în apă (aluminiu hidroxid, magneziu oxid), mirositoare (apă de mentă) și macromoleculară (metilceluloza).

Metilceluloza e un eter metilic al celulozei cu conținut de grupuri metoxil de la 26 până la 33%; ea prezintă fibre de culoare albă cu nuanță gălbuie sau sură. În practica farmaceutică se folosește metilceluloza cu indicii: MC-8, MC-100. La temperatura de cameră substanța formează mucilagii transparente ce coagulează la temperatură mai mare de 50°C (la răcire, gelul trece din nou în soluție). Soluțiile apoase de metilceluloză posedă proprietăți de emulgare, dispersare, umectare și capacități adezive. Se prescrie această substanță în unele picături oftalmice ca prolongator.

Se prepară separat soluția de metilceluloză: 0,3 g de metilceluloză se acoperă cu apă fierbinte ($t^{\circ}=80^{\circ}-90^{\circ}\text{C}$) — circa 0,2—0,5 părți din volumul soluției. Se adaugă apă rece prealabil ținută la rece, se amestecă până la dizolvarea metilcelulozei. Soluția rezultată se completează la masa de 30,0 g; în caz de necesitate, pentru a obține transparență, se ține la frigider.

Se dizolvă apoi prin triturare la mojar 0,2 g extract de mătrăgună moale sau 0,4 g extract de mătrăgună uscat (1:2) în apă de mentă. Separat, în alt mojar, se suspendă aluminiul hidroxid și magneziul oxid, trecute prin sită, cu mucilagul de metilceluloză. Amestecul se diluează cu apă de mentă, se adaugă la el soluția de extract de mătrăgună, 10,0 g sirop de zahăr. Amestecul rezultat se transvasează în flaconul de livrare; se eliberează cu mențiunile: «A agita înainte de administrare» și «A păstra la rece».

Soluțiile SMM se prescriu de obicei, cu diverse substanțe medicamentoase, de aceea se va ține cont de compatibilitatea lor. De exemplu, electroliții neutri, adăugați în cantități mari la soluțiile SMM, pot duce la tulburare și descreșterea viscozității — are loc salifierea, care contribuie la coacervare și structurare.

SOLUȚIILE COLOIDALE, SUSPENSIIILE ȘI EMULSIILE FARMACEUTICE CA SISTEME ETEROGENE

Sistemele disperse eterogene prezintă de obicei amestecuri alcătuite din faza dispersată și mediu de dispersie (prima, de obicei, e substanță medicamentoasă). Fazele sistemului dispers pot fi substanțe gazoase, lichide sau solide. Dependent de raportul acestor stări de agregare, pot fi posibile mai multe sisteme (tab. 20).

Formele medicamentoase, pot avea, ca dispersii eterogene, două și mai multe componente. Aceste constituenți se găsesc în amestec, în care unele pot deveni mediu de dispersie pentru celelalte, altele pot alcătui faza dispersată (suspensii, emulsii).

Prezența particulelor diverse după mărime în sistemul dispers lichid face ca sistemul respectiv să nu se mai supună sau să se supună cu aproximație legilor clasice ale soluțiilor reale. În cazul sistemului dispers apar fenomene de interfață, umectare, adsorbție etc., care comunică sistemului proprietăți calitative noi.

Clasificarea sistemelor disperse după starea de agregare

Mediul de dispersie	Faza dispersă	Caracteristica conform mărimii particulelor	Denumirea sistemelor
Gaz	Gaz	—	Amestec molecular
	Lichid	MD*	Ceață, nor
		CD*	Aerosol
Lichid	Solid	MD	Fum, praf
		CD	Aerosol
	Gaz	MD	Spume
		CD	— " — " —
	Lichid	MD	Emulsii
		CD	— " — " —
Solid	Solid	MD	Suspensii
		CD	Soli
	Gaz	MD	Spume solide
		CD	— " — " —
	Lichid	MD	Incluziuni cristaline
		CD	— " — " —
Solid	MD	Pulberi	
	CD	Soli solizi	

* MD și CD se citesc, respectiv: sistem macrodispers și sistem coloidal-dispers.

Caracteristici comune ale soluțiilor coloidale, emulsiilor și suspensiilor farmaceutice

Caracteristicile examinate prezintă interes pentru tehnologia farmaceutică și pot fi următoarele: mărimea, suprafața și mișcarea particulelor dispersate; adsorbția; tensiunea superficială; sarcina electrică și învelișul de lichid; densitatea și viscozitatea mediului de dispersie.

Mărimea, suprafața și mișcarea particulelor. Numărul de molecule din mediul de dispersie și dimensiunea particulelor fazei dispersate condiționează proprietățile sistemului dispers. Soluțiile coloidale, emulsiile și suspensiile ca sisteme disperse posedă o rezervă însemnată de energie, numită energie superficială liberă (E_s). Ea exprimă produsul dintre mărimea suprafeței totale de separație (S) a sistemului și tensiunea superficială (σ).

$$E_s = S \cdot \sigma.$$

Mărimea suprafeței totale a fazei dispersate depinde de numărul și dimensiunile particulelor constituante. Particulele coloizilor prezintă particule cu dimensiune minimă (1—100 nm), vizibile numai la ultramicroscop. În emulsii, mărimea particulelor (globulelor) dispersate variază de la 1000 pînă la 50 000 nm și ating în suspensii valoarea 100 000 nm. Atît în emulsii, cît și în suspensii, particulele sînt vizibile la microscop.

Numărul de particule din sistemul dispers este direct proporțional cu gradul de dispersie și invers proporțional cu dimensiunile particulelor. Cu cît mai mici și numeroase sînt particulele, cu atît este mai mare suprafața lor. În emulsii sau suspensii ele pot

avea aspect tulbure sau lăptos, după care poate fi apreciat preventiv gradul de dispersie a particulelor.

La formarea sistemului dispers (emulsii, suspensii) pot fi întâlnite două forțe contrar opuse: una acționează la mărunțirea fazei dispersate, alta contribuie la aglomerarea particulelor. Obișnuit, forțele de aglomerare a particulelor i se opun așa-numiții agenți de dispersie, care se adaugă la sistem pentru a facilita formarea și stabilizarea sistemelor disperse.

Particulele fazei dispersate se vor mișca într-un sistem dispers cu atât mai energetic, cu cât mărimea lor va fi mai mică, iar viscozitatea mediului mai scăzută, mișcările fiind însoțite de emanări de căldură și energie cinetică, care se transmit particulelor coloidale (de exemplu în emulsii mișcarea browniană împiedică coalescența globulelor dispersate, iar moleculele mediului se opun separării fazelor).

Fenomene de sorbție și de suprafață. Procesul de sorbție în sistemele eterogene este spontan, modifică concentrația componentelor la limita de separare dintre faze. La suprafața de separare a fazelor el poate avea loc în mod diferit (când particulele mobile de sorbat pătrund în întreaga masă a sorbantului, este numit absorbție, iar la acumularea de particule numai în stratul superficial al sorbantului — adsorbție).

Adsorbția moleculelor, atomilor și ionilor de substanțe prezente în mediul de dispersie duce la formarea unui strat superficial saturat, care se opune contopirii particulelor dispersate constituind un factor de stabilitate al acestor sisteme (fig. 66).

Substanțele capabile să umecteze suprafața (tensioactive sau superficialactive) și să extindă considerabil suprafața lichidă formează la interfață filme protectoare, dense, coerente, existența cărora a fost confirmată experimental de Reh binder (fig. 67). Mecanismul acestei acțiuni protectoare constă dintr-o adsorbție de particule ce protejează atât prin sarcina electrică, cât și prin învelișul de hidratare. Calitatea filmului protector depinde în mare măsură de concentrația adsorbatului. Adsorbția superficială duce la micșorarea esențială a tensiunii superficiale.

Tensiunea superficială. Forța ce tinde să păstreze sau să micșoreze suprafața de separație a unui lichid cu un mediu de dispersie

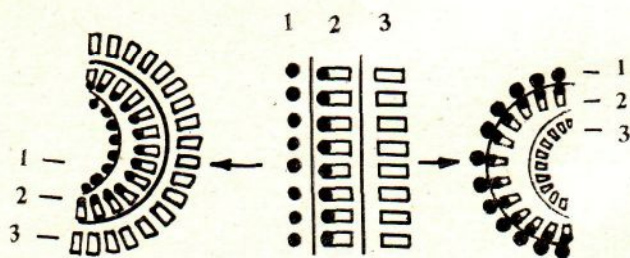


Fig. 66. Schema de formare a peliculei de adsorbție:
1 — sorbant polar; 2 — moleculă difilă de tensioactiv (sorbat);
3 — sorbant nepolar

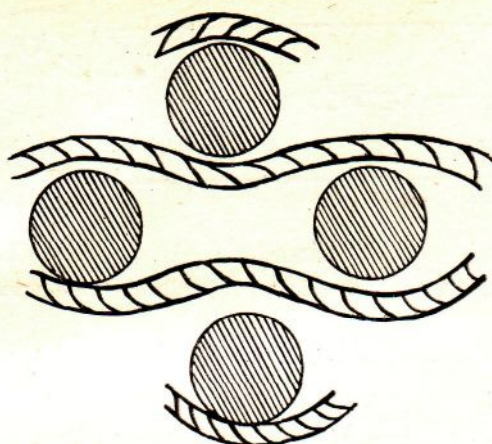


Fig. 67. Schema acțiunii de protecție în sistemele disperse

se numește tensiune superficială. Ea depinde de natura ambelor faze (dispersate și dispersante) prezente.

Valoarea tensiunii superficiale depinde de aranjamentul polar al moleculelor de la suprafață, de prezența grupelor polare pozitive sau negative, hidro- sau oleofile. Compușii, în structura cărora gruparea polară este legată de gruparea nepolară, posedă activitate de suprafață. Scăderea tensiunii superficiale favorizează formarea și stabilitatea sistemului dispers (de exemplu a unei emulsii), scăderea tensiunii superficiale, însă, nu e suficientă — mai este necesară formarea unui film de protecție la interfață (poate fi executată, cu agenți de dispersie, care se concentrează prin adsorbție la interfață, acționând contra coalescenței).

Gruparea polară din structura substanțelor tensioactive este, ca regulă, solubilă în apă, cea nepolară — insolubilă în apă și solubilă în ulei (de exemplu natriul oleat) — (fig. 68). Datorită acestei orientări vectoriale, se creează stratul de interfață ce duce la micșorarea tensiunii superficiale, asigurându-se astfel stabilitatea sistemului dispers (fig. 69). De exemplu, tipul de emulsie (U/A sau A/U) este determinat de predominarea în molecula emulgatorului a grupărilor polare sau nepolare. În conformitate cu teoria desfacerii orientate (Harkins, Langmiur, Handy), tipul de emulsie, de asemenea și mărirea globulelor fazei dispersate, sînt determinate de raportul de suprafață al secțiunii grupelor polare și nepolare, precum și de lungimea acestor grupuri.

În prezența emulgatorului cu proprietăți polare, se formează de obicei emulsii de tipul U/A, iar a emulgatorului lipofil — de tipul A/U. Bankrofft a stabilit că mediul de dispersie (faza continuă) devine fază lichidă, care dizolvă bine emulgatorul. Astfel, pentru a obține o emulsie stabilă de tipul U/A, trebuie utilizați emulgatori hidrofilii ușor solubili în apă, ce creează pe suprafața particulelor de ulei un film bine structurat și stabil (fig. 70a). Emulsiile de

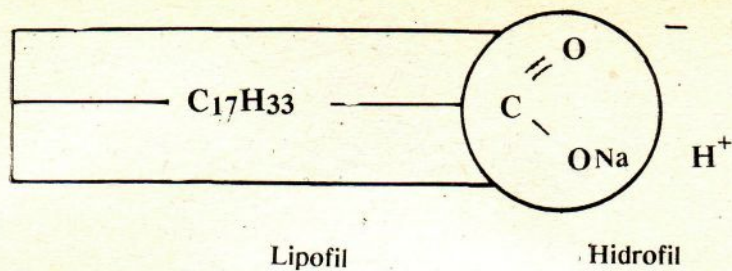


Fig. 68. Schema moleculei de natriu oleat — emulgator de tipul U/A

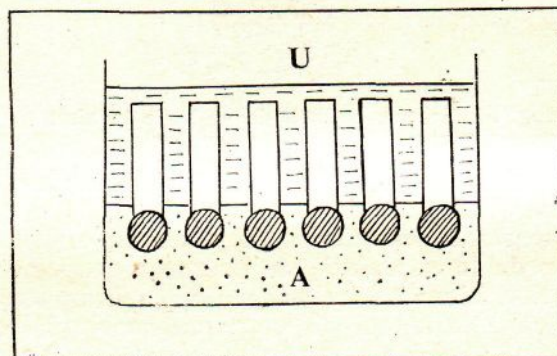


Fig. 69. Orientarea moleculelor de natriu oleat în sistemul U/A

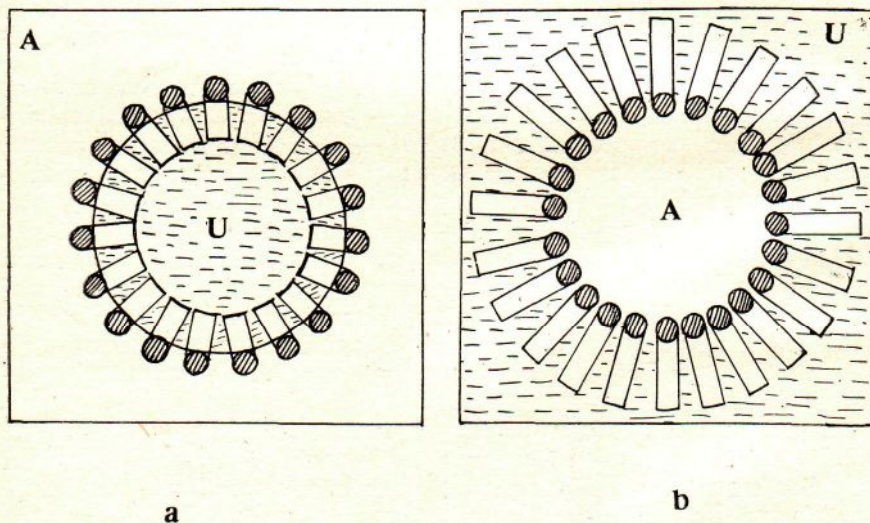


Fig. 70. Repartizarea schematică a fazelor în emulsii dependent de originea emulgatorului:
a — emulsie tip U/A; *b* — emulsie tip A/U

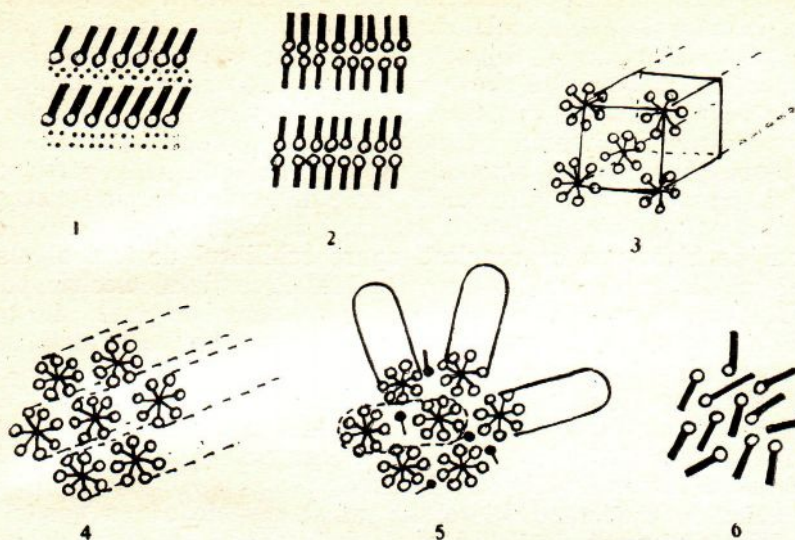


Fig. 71. Posibilități de forme ale micelui anionactivului la intermediul dintre cristal și monomer:

1 — starea cristalină (apă 0%); 2 — lamele lichid-cristaline (apă 5—22%); 3 — starea lichid-cristalină cubică (apă 23—40%); 4 — starea lichid-cristalină hexagonală împachetată compact (apă 34—80%); 5 — soluție micelară (apă 30—99%); 6 — soluție cu valoarea mai mică decât concentrația critică de formare a micelui.

tipul A/U se stabilizează cu emulgatori oleofili, bine solubili în ulei (fig. 70b).

Când tensioactivul contactează cu apa, grupurile polare se solvatează, iar cele nepolare (lanțurile alchile) se înconjoară cu o structură a apei, similară cu gheața. Schimbarea structurii apei spre mărirea stării cristaline a ei duce la micșorarea entropiei sistemului. În acest caz, apare o forță motrică ce substituie din apă partea nepolară a moleculei. Prin aceasta poate fi explicat efectul de adsorbție al tensioactivului la interfață, care duce la formarea micelilor (perioadă de trecere de la starea moleculară la starea coloido-micelară a tensioactivului), — proces ce are loc la concentrația critică de formare a micelui. Dependent de concentrația tensioactivului, forma micelui poate fi schimbată de la sferică la hexagonală, cubică și lamele lichid-cristaline (fig. 71).

Tensiunea superficială poate fi influențată esențial de temperatură; o dată cu creșterea ei, tensiunea superficială scade. Temperatura scăzută sau crescută acționează asupra stabilității filmului și poate duce la distrugerea emulsiilor.

Sarcina electrică și învelișul de lichid. La limitele de separare de interfață, în sistemele disperse pot apărea sarcini electrice (datorită ionilor de pe suprafața particulelor disperse, care pot re-

zulta fie disocieri ale moleculelor polare, fie resturi, de molecule aflate la suprafața particulelor, fie ionizării sau adsorbției ionice selective din mediul de dispersie). Adsorbția selectivă a ionilor de hidrogen sau oxhidril pe suprafața particulelor dă naștere unei diferențe de potențial la interfață. Stabilitatea sistemului depinde de raportul dintre ionii pozitivi și negativi.

Se presupune că în emulsiile diluate de tipul U/A particulele de ulei fixează grupurile oxhidrile, care determină sarcina electrică negativă a suprafeței lor. Acestui strat i se opune altul, echivalent, de ioni de hidrogen; ca rezultat, apare echilibrul de ioni al sistemului ca factor de stabilizare (fig. 72). Potențialul electric poate fi considerat sursă de stabilitate a sistemelor disperse, de rezistență a acestora la coagulare; sarcina electrică a particulelor disperse cauzează respingerile lor de la agregare.

Învelișul de lichid se întâlnește la particulele dispersate hidrofile (bismut subnitrat, magneziu oxid, magneziu carbonat, calciu carbonat etc.). Moleculele de lichid umectează particulele, creînd la suprafața lor un înveliș de solvatare.

Particulele dispersate hidrofobe nu se umectează cu apa și la suprafața lor înveliș de lichid nu se formează. Mediul de dispersie în acest caz poate fi asociat cu agenți de umectare, substanțe tensioactive anionice, cationice sau neionice, care fac ca solventul să posede proprietăți de umectare pentru o anumită suprafață, solvatarea fiind un factor de stabilizare a sistemelor disperse (Rehbin-der, Dereaghin).

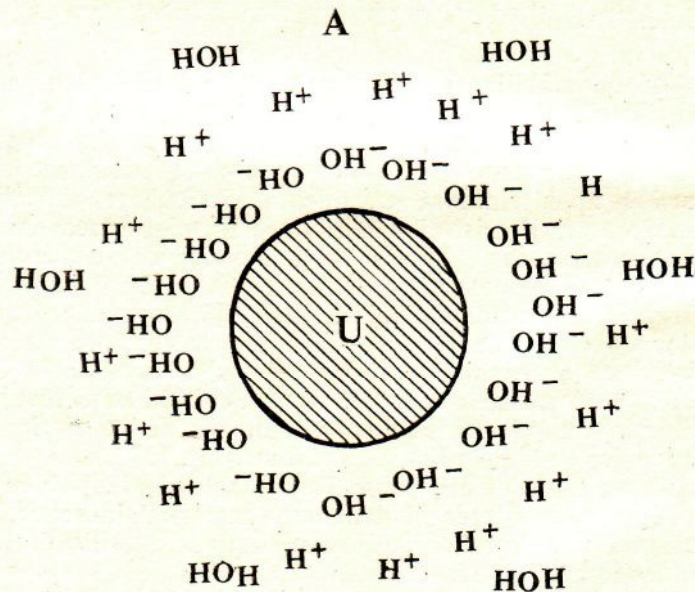


Fig. 72. Schema stabilizării emulsiilor diluate tip U/A cu ajutorul sarcinilor electrice

Densitatea și viscozitatea fazelor. Separarea fazelor în sistemul eterogen poate fi ușor produsă atunci când densitatea fazelor este diferită. Teoretic, cea mai simplă cale de împiedicare a separării ar fi egalarea densității fazelor, însă practic procesul se realizează cu mari dificultăți: agenții de dispersie nu influențează în majoritate densitatea, producând stabilizarea sistemului dispers.

Ciocnirile cinetice ale moleculelor mediului de dispersie se pot schimba în funcție de densitate. Faza dispersată mai densă sedimentează în virtutea forței de gravitație, iar cea mai puțin densă plutește. În fazele cu densitate egală particulele dispersate păstrează în interiorul mediului o poziție determinată de efectele cinetice de agitare sau de curenții de convecție.

Viscozitatea sporește rezistența la unire, scade posibilitatea de contopire a particulelor fazei dispersate în urma ciocnirilor cinetice. La sedimentarea particulelor în mediul viscos se întâlnesc două forțe: de frecare (sau de rezistență la căderea particulelor sferice) și de gravitație, datorită căreia particula cade.

Studiul reologiei sistemelor disperse eterogene (viscozitatea, deformarea și curgerea soluțiilor coloidale, suspensiilor, emulsiilor) oferă posibilitatea de a cerceta structura și schimbările stabilității lor.

Stabilitatea sistemelor eterogene disperse. Numim stabilitate capacitatea sistemului dispers de a-și păstra în timp neschimbate structura și proprietățile. Deosebim trei tipuri de stabilitate a sistemelor disperse eterogene: cinetică (sedimentativă), agregativă și de condensare.

Stabilitatea cinetică este capacitatea sistemului dispers de a păstra repartizarea uniformă a particulelor dispersate în tot volumul fazei continue. De regulă, sistemele eterogene disperse sînt cinetic instabile. Particulele, grație mărimii lor, diferenței de densități a fazelor și forței de gravitație, sedimentează. Viteza cu care se depun particulele este influențată de mărimea, forma și volumul total, de densitatea particulelor dispersate și viscozitatea mediului. Viteza de sedimentare a particulelor, considerate sferice, poate fi calculată după relația Stokes:

$$V_s = \frac{2r^2(\rho_p - \rho_m)}{9 \cdot \eta} \cdot g,$$

în care V_s exprimă viteza de sedimentare, m/s^{-1} ; r — raza medie a particulelor, m ; ρ_p — densitatea particulelor, $kg \cdot m^{-3}$; ρ_m — densitatea mediului dispersant, $kg \cdot m^{-3}$; $\rho_p - \rho_m$ — densitatea eficace, $kg \cdot m^{-3}$; g — accelerația căderii libere, $9,81 m \cdot s^{-2}$; η — viscozitatea mediului, $Pa \cdot s$.

Din relație rezultă că viteza de sedimentare crește direct proporțional cu pătratul razei particulelor fazei dispersate, cu densitatea eficace și descrește invers proporțional cu viscozitatea mediului. Densitatea și viscozitatea mediului pot fi mărite după necesitate, adăugînd la sistemul dispers agenți de dispersie.

Relația de mai sus e prevăzută numai pentru sistemele disperse

ideale, cu particule sferice absolut tari și netede. Majoritatea suspensiilor farmaceutice, însă, nu corespund acestor sisteme și, deci, relația Stokes nu reflectă fenomenele de interfață, care, la rândul lor, depind de polaritatea substanțelor medicamentoase.

Substanțele medicamentoase polare (bismut subnitrat, magneziu oxid etc.) produc suspensii destul de stabile, datorită formării învelișului de solvatare la suprafața particulelor.

Particulele substanțelor medicamentoase minerale sînt ionogene, adică capabile de a ceda ioni soluției și de a căpăta sarcină electrică: la suprafața particulelor se creează un înveliș energetic dublu, care duce la apariția unei bariere energetice. Ultima se opune alipirii particulelor la distanța unde acționează forțele moleculare de atracție.

Stabilitatea agregativă este capacitatea particulelor fazei dispersate de a se opune agregăției. Ea e asigurată grație barierei energetice (sarcinii electrice) și învelișului de solvatare adsorbat ce înconjoară particulele.

Deseori, există independență între sarcina electrică și învelișul de hidratare (apă), care se influențează reciproc (fig. 73): particula este protejată de sarcina electrică și de învelișul de apă și po-

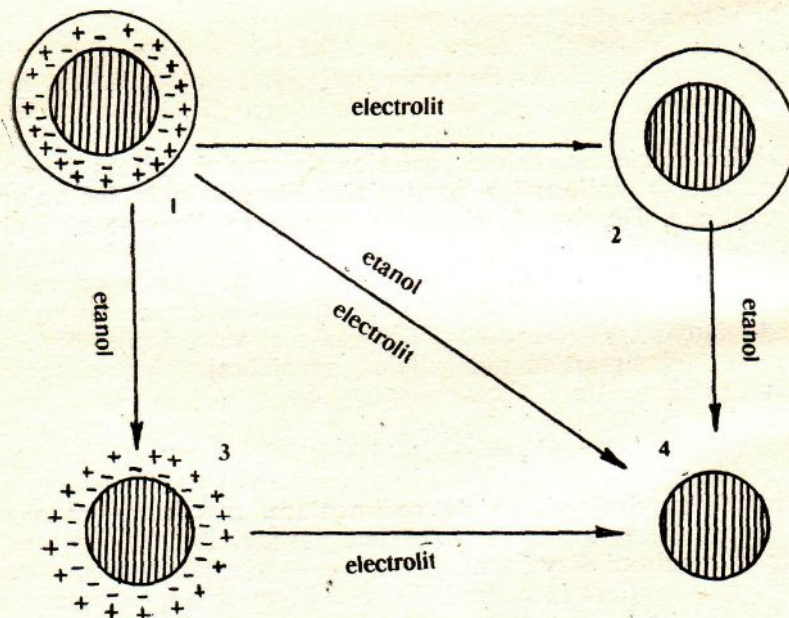


Fig. 73. Schema stabilizării particulelor coloidale (după G. Krwyt):

1 — particulă coloidală stabilă de sarcina electrică și învelișul de hidratare; 2 — particulă coloidală lipsită de sarcină electrică; 3 — particulă coloidală lipsită de învelișul de hidratare; 4 — particulă cu caracter hidrofob.

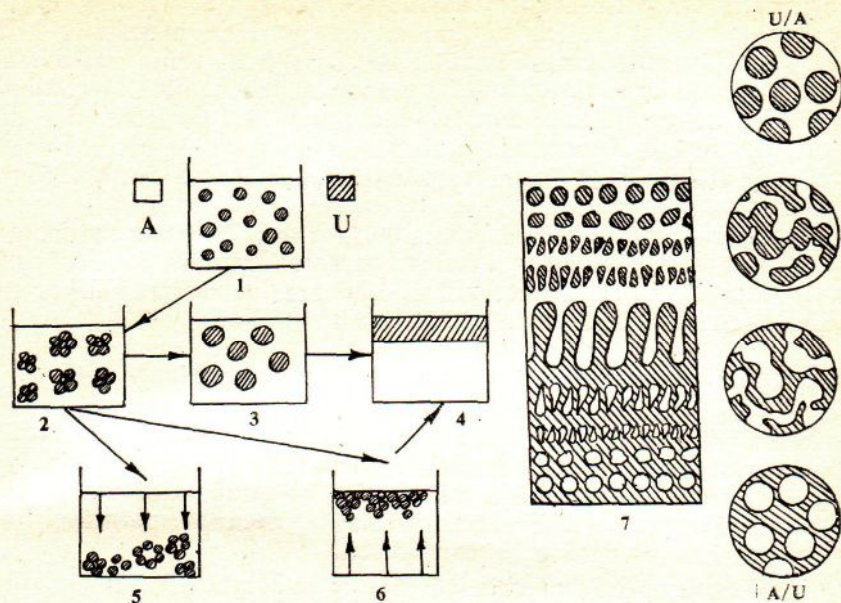


Fig. 74. Schema posibilităților de instabilitate în emulsii:
 1 — emulsie tip U/A; 2 — contopire; 3 — coalescență; 4 — separarea fazelor; 5 — sedimentare; 6 — cremare; 7 — inversia fazelor (etapele succesive)

sedă, ca urmare, stabilitate maximă. Când particula posedă numai înveliș, de lichid fără sarcină electrică sau numai sarcină electrică fără înveliș de lichid, stabilitatea este redusă, iar particulele capătă caracter hidrofob. Când particula este lipsită de lichid și de sarcină electrică, sistemul dispers este instabil. Înălăturarea învelișului de apă și a sarcinii electrice poate avea loc la adăugarea de electrolit în cantitate mare, de alcool etilic etc.

Particulele dispersate se depun cu timpul ca precipitat — proces numit coagulare. Aceasta se produce în urma contopirii și măririi particulelor coloidale, înlăturării învelișului protector.

La precipitarea particulelor deosebim două cazuri. Când fiecare particulă se depune aparte, fără a se contopi cu alta, sistemul se numește agregativ stabil (cu toate că cinetic este instabil, particulele își păstrează individualitatea). Când particulele se contopesc, coagulează creînd agregate ce sedimentează, sistemul agregativ este instabil; prin agitare, sistemul dispers poate fi restabilit (la suspensii).

Stabilitate de condensare este considerată capacitatea particulelor fazei dispersate de a se opune condensării. Când are loc instabilitatea de condensare, particulele mici pierd filmul protector de substanțe tensioactive, învelișul de solvatare (adică individualitatea) și se transformă în formațiuni compacte iregulate. De obicei, particulele se supun inițial procesului de agregare, apoi celui

de condensare, care este ireversibil.

La emulsiile putem întâlni mai multe tipuri de instabilitate (fig. 74). Instabilitatea termodinamică se observă în urma coalescenței, care se poate desfășura în două etape: la prima, numită contopire, globulele se coagulează formând agregatii, iar la cea de-a doua globulele agregate formează o singură sferă mare — are loc coalescența și starea de emulsie dispăre, rezultând cele două faze dispersate.

Instabilitatea cinetică a emulsiilor rezultă în urma sedimentării sau cremajului globulelor fazei dispersate. Inversia fazelor este o stare de instabilitate a emulsiilor, când are loc trecerea de la tipul U/A la tipul A/U și invers.

Agenți de dispersie (substanțe tensioactive, tenzide)

Substanțele tensioactive se folosesc pe larg în practica farmaceutică ca stabilizanti, emulgatori, solubilizanti, umectanti etc., pentru a ameliora proprietățile tehnologice și terapeutice ale preparatelor medicamentoase. Ele pot influența esențial permeabilitatea membranelor, țesuturilor și mucoaselor.

Indiferent de natura chimică, aceste substanțe pot fi clasificate în: ionogene (anionactive și cationactive), neionogene și amfolite, primele prezentând produse naturale sau modificate și de sinteză.

Agenții de dispersie anionactivi naturali. Cele mai importante produse naturale folosite ca agenți de dispersie și stabilizare a suspensiilor și emulsiilor sînt hidrocoloizii. Dintre ei, coloizii hidrofili vegetali includ: guma arabică, guma tragacantă, acidul alginic și alginatii, pectinele, agar-agarul etc. Conform originii, acești agenți sînt considerați anionactivi (emulgatori, stabilizatori), întrucît prezintă compuși ai acidului poli-arabic sau ai altor acizi poliuronici. Acțiunea de stabilizare se datorează formării de filme multimoleculare, coerente în jurul particulelor dispersate; în plus, o parte de substanță se dizolvă în faza continuă, contribuind la mărirea viscozității. La interfață se poate crea și un strat electric dublu — rezultat al ionizării grupurilor ionogene din moleculă.

Anionactivii naturali nu au o compoziție constantă, sînt descompuși prin hidroliză, sensibili la variații de pH și invadați de microorganismele. Utilizarea lor este în declin, dat fiind apariția numeroaselor substanțe tensioactive de sinteză cu proprietăți superioare.

Guma arabică este utilizată pentru realizarea *ex tempore* a emulsiilor de uz intern cu uleiuri fixe și volatile (emulsii de tipul U/A) și nu se folosește la prepararea emulsiilor de uz extern. Ea acționează prin formarea unui film coloidal și, într-o măsură mai mică, prin viscozitatea pe care o comunică soluțiilor (viscozitatea maximă se obține la pH=7).

Arabina, constituentul principal al gumei arabice, e prezentă sub formă de calciu arabinat, care formează prin hidroliză arabinoză, galactoză și acidul galacturonic — toate fiind produse cu func-

ții hidrofiele ce conferă proprietăți emulgatoare, deși calciul arabinat nu este amfifil.

Emulsiile preparate cu gumă arabică suportă un pH între 2 și 10 și se distrug în mediu alcalin puternic. La preparare pot fi aplicate metodele gumei uscate, gumei umede și a flaconului, care prezintă dezavantaj prin faptul că sînt eficiente numai în concentrații relativ mari (peste 5%) și că guma este lipicioasă și nu poate fi folosită în preparatele de uz extern. În plus, oxidazele și peroxidazele din gumă arabică distrug unele substanțe medicamentoase sensibile la oxidare; pentru a evita acest inconvenient, guma se desenzimează la soluție la 80° timp de o oră, după ce se evaporă. Ea mai este și incompatibilă cu săpunuri de metale polivalente, natriu tetraborat, etanol, acizi etc.

Guma tragacantă. Sub formă de pulbere compusă ce conține tragacantă (15,0 g), gumă arabică (20,0 g) și glucide (45,0 g) se utilizează în concentrație de 1—2 g amestec la 100 ml vehicul, ca agent de suspensie. Are capacitatea de a emulsiona, acționează prin mărirea viscozității ca stabilizator de emulsii U/A. Viscozitatea maximă se obține la pH=8. Emulsiile preparate cu ea sînt stabile în mediu acid și neutru, dar separă repede în mediu alcalin.

Agar-agarul sau geloza (diverse specii de Gelidium, alge de mare) posedă structura poliglucidică, fiind constituit din hidrați de carbon, în molecula cărora este prezentă gruparea -O-SO₂-OH, ca sare de calciu. Posedă sarcină negativă, datorată ionizării sării complexe. Se prezintă ca o pulbere grosieră sau fișii transparente, incolore, ionodore, insolubile în apă rece și alcool.

Agar-agarul se îmbibă în apă rece și se dizolvă în apă fierbinte; soluțiile de 1% formează la rece un gel rigid. Este stabil la anumite valori de pH. Acizii puternici diminuează proprietatea lui de gelifiere. Este un cvasiemulgator ce acționează datorită viscozității sporite (ca emulgator se folosește sub formă de mucilag încălzit la 60°C, fiind adăugat la faza uleioasă).

Pectina conține produși de condensare a hidraților de carbon, molecule de acid poligalacturonic, esterificat cu alcool metilic. Este solubilă pînă la 5% în apă la 25° și formează soluții viscoase, opalescente. Mucilagul de pectină se obține cu apă fierbinte sau prin triturarea ei cu alcool, glicerol, zahăr. Se amestecă mucilagul cu apă. Se întrebunțează la stabilizarea emulsiilor, capacitatea fiind datorată viscozității mari a soluțiilor sale (cvasiemulgator). Pentru emulsionare se folosesc 1 parte pectină pentru 40 părți de ulei fix. Pectina poate înlocui în unele emulsii farmaceutice gumă arabică.

Acidul alginic și alginatii (sărurile sale) se folosesc ca emulgatori, mai ales ca stabilizatori de emulsii. Acidul alginic se utilizează sub formă de mucilag 2—5% sau asociat cu alți emulgatori ori pseudoemulgatori (gumă arabică, gelatină etc.). Soluția de 1% poate emulsiona o cantitate egală de ulei vegetal, se obțin emulsii de tipul U/A.

Natriul alginat este o pulbere albă sau brun-gălbuie, so-

lubilă în apă (Kelgin MV, V sau XL). Formează dispersii apoase neutre, cu viscozitate maximă la pH=7; ultima crește o dată cu concentrația și prezența ionilor de calciu, scade cu creșterea temperaturii, fiind la 90° de 10 ori mai mică decât la 10°C. Substanța este folosită ca agent de suspensie ce acționează prin mărirea viscozității.

Propilenglicolul alginat este un ester al acidului alginic cu propilenglicolul. Conținând și grupări carboxilice libere, se comportă ca un coloid hidrofili, anionic, stabil la pH=3 (Kelcoid HX, LVF). Ca agent de suspensie, poate acționa atât prin mărirea viscozității, cât și prin proprietățile de coloid protector. Se folosește sub formă de mucilag, în concentrația 0,6—0,8%.

Agenții de dispersie anionactivi sintetici. Săpunurile au în structură o grupare lipofilă, formată dintr-un lanț lung de hidrocarbură solubilă în ulei. Este total lipsit de proprietăți emulsive și anionul — grupare polară, căreia se datorește capacitatea de emulgator. Anionul, avînd proprietăți hidrofiele, se acumulează la suprafață, micșorează tensiunea superficială formînd un film coerent.

Săpunurile alcaline au formula generală RCOOMe, în care R este un lanț hidrocarbonat, radical al unui acid gras cu 12—18 atomi de C, iar Me — natriu, kaliu sau amoniu. Săpunurile cu un număr de peste 18 atomi de C în moleculă nu sînt eficiente, deoarece sînt practic insolubile în apă. Mai des utilizate sînt săpunurile de natriu (natriu stearat — $C_{17}H_{35}COONa$; natriu oleat — $C_{17}H_{33}COONa$; natriu palmitat — $C_{15}H_{31}COONa$; kaliu oleat — $C_{17}H_{33}COOK$ etc.). Folosirea acestor agenți este acceptabilă doar pentru prepararea emulsiilor de uz extern (gust neplăcut, alcalinitate, efect laxativ).

Săpunurile de metale polivalente au formula generală $(RCOO)_2$ Me, în care R este lanț hidrocarbonat, iar Me metal bivalent sau trivalent (Ca, Zn, Mg, Al). Sînt insolubile în apă și solvenți polari, solubile în uleiuri și solvenți nepolari. Se folosesc la prepararea emulsiilor de tipul A/U, numai pentru uz extern. Reprezentanții tipici pot fi: calciul stearat — $(C_{17}H_{35}COO)_2Ca$; magneziul sau aluminiul stearat.

Săpunurile organice prezintă derivați de acizi grași (stearic, lauric, oleic) și amine organice (mono-, di- și trietanolamină). Spre deosebire de săpunurile alcaline, ele irită mai puțin pielea. Se utilizează la prepararea emulsiilor de tip U/A. Reprezentanții tipici: etanolamina oleat și trietanolamina stearat.

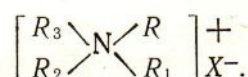
Compușii sulfați și sulfonați se obțin în urma reacției dintre alcoolii grași și nesaturați cu acid sulfuric (cînd rezultă derivați alchilsulfați — $(R-O-SO_3^-)$) sau cu acid sulfuric fumans, acid clorosulfonic (cînd se formează derivați alchilsulfonați — $(R-SO_3^-)$). Esterii rezultați sînt transformați în săruri de natriu.

Dintre alchilsulfații utilizați mai frecvent la obținerea emulsiilor de uz extern de tip U/A pot fi menționați natriul laurilsulfat (*Duonal C*), natriul cetilsulfat (*Lanette*). Printre compuși alchilsulfonați se numără natriul cetilsulfonat (*Jgepon T*), natriul diocilsulfosuccinat (*Aerosol OT*) etc. Se utilizează alchilsulfații ca

emulgatori cu reacție aproape neutră, insensibili la electroliți.

Carbopolii sînt niște polimeri de carboxivinil, cu grupuri de carboxil repartizate de-a lungul catenelor. Proprietățile tensioactive pot fi imprimare moleculei prin neutralizare dublă. Grupurile carboxil neutralizate cu amină sînt solubile în ulei, iar cele neutralizate cu natriu hidroxid — în apă. *Carbopolii* 934, 940, 941 sînt utilizați ca agenți de dispersie și stabilizare a suspensiilor și emulsiilor.

Agenții de dispersie cationactivi. Cationactivii sînt substanțe ale căror molecule au un pol hidrofil anionic și altul hidrofob cationic încărcat pozitiv, responsabil de capacitatea tensioactivă. Prin disociere, el formează un cation complex, care conferă întregii molecule calități de emulgator. Cele mai importante sînt sărurile de amoniu cuaternar, cu formula generală:



Porțiunea cationică a moleculei constă din: R_1 — grup alifatic scurt — CH_3 , — C_2H_5 , — C_3H_7 ; R_2 — grup aromatic — C_6H_5 , — $C_6H_5CH_2$; R_3 — piridină, piperidină; X — anion anorganic sau organic scurt (Cl^- , Br^- , I^- , SO_4^{--} , CH_3COO^-).

Sărurile de amoniu se mai numesc săpunuri cationice sau inverse, posedă proprietăți detergentă puternică și antiseptică ce se accentuează în mediu alcalin. Emulgatorii cationactivi dau emulsii U/A, aplicate mai ales extern, sînt incompatibili cu tensioactivii anionici, formînd cu ei steați inactivi. Ca exemple vom numi: cetiltrimetilamoniu bromid — amestec de tetradeciltrimetilamoniu bromid cu mici cantități de dodecil și hexadeciltrimetilamoniu bromid (*Cetavlon*), benzalconiul clorid (*Zephirol*), benzetoniul clorid (*Phemerol*) etc.

Agenții de dispersie neionogeni. Aceste substanțe bipolare nu disociază în mediu apos în ioni și sînt stabile în medii acid și bazic; partea hidrofilă a lor prezintă grupuri hidroxilice libere. Proprietățile hidrofiele cresc în funcție de grupările OH ale compușilor folosiți, iar natura, orientarea și numărul grupărilor hidrofiele și hidrofobe sînt exprimate de balanța hidrofil-lipofilă (BHL).

Dintre *neionogenii naturali*, cel mai frecvent utilizat este amidonul. El conține amiloză, solubilă în apă, și amilopectină, insolubilă; produse prin hidroliză *d*-glucoză, stabilizează bine emulsiile (pentru a emulsiona 10,0 g ulei sînt suficiente 5,0 g amidon sub formă de mucilag sau gel cu pH 4—7). Capacitatea de gelifiere a substanței depinde de procentul de amiloză; cînd pH depășește limitele indicate, ea nu se va încălzi mai mult de 5 min, deoarece viscozitatea scade și amidonul se va depolimeriza. În prezența alcalilor, gelul fluidifică; el este și tixotrop.

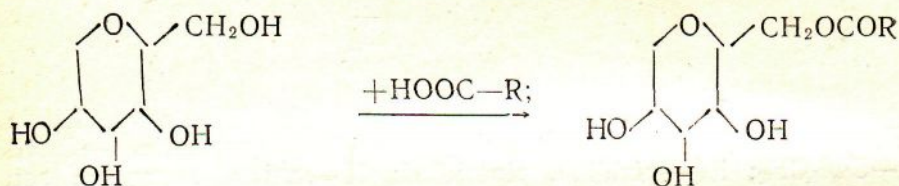
Neionogenii sintetici pot fi caracterizați la general de substanțele următoare: esterii acizilor grași cu polialcoolii (glicerol, etilen-

glicol sau propilenglicol), sorbitan sau glucide, derivații celulozei etc.

Esterii acizilor grași cu polialcoolii se obțin prin esterificarea parțială a grupelor hidroxil, de exemplu, glicol monostearat (*Tegin*, *Tegin M*, *Tegin 515*) sau propilenglicol monostearat (*Tegin P*).

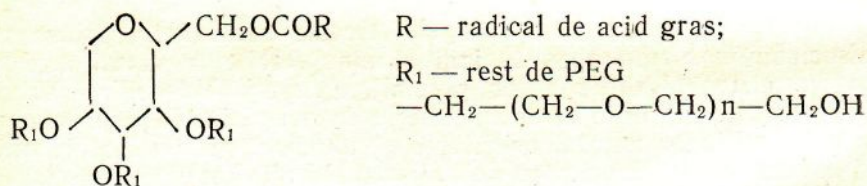
Diesterul triglicerolului este cunoscut sub denumirea *Emulgator T-2* și se obține la esterificarea la 200°C a triglicerolului cu acizi grași, ultimii având 16—18 atomi de carbon (acid stearic). La prepararea a 100,0 g emulsie stabilă de 10% se utilizează 1,5 g emulgator.

Esterii acizilor grași cu sorbitan se realizează prin esterificarea parțială a anhidridei sorbitolului cu acizi grași. Prin esterificare cu acid lauric, palmitic, oleic, stearic se formează mono-, di- și triesteri, conform numărului de hidroxili esterificați:



Aceștia se numesc spanuri, sînt lipofili și favorizează formarea emulsiilor de tip A/U. Denumirea este urmată de un număr, care corespunde convențional acidului gras de esterificare: *Span-20*—sorbitan monolaurat, *Span-40*—sorbitan monopalmitat, *Span-60*—sorbitan monostearat; *Span-80*—sorbitan monooleat.

Esterii spanului cu polietilenglicoli rezultă din esterificarea grupelor hidroxil reziduale ale spanurilor cu polietilenglicol (PEG). Denumirea compușilor obținuți—*Tween* sau *Polisorbat*, formula generală:



Cei mai utilizați esteri de acest tip sînt produsele din seria 80. *Tween-80*—are rest oleic și 20 de resturi etilenglicol—sorbitan monooleat polihidroxilat (20), este un lichid galben-brun, vîscos, cu miros caracteristic slab și gust amar săpunos și neplăcut. Soluția apoasă a lui reacționează neutru, se amestecă cu apă, alcool, cloroform și uleiuri grase. *Tween-81* are rest oleic și circa cinci resturi de etilenglicol, *Tween-85*—trei resturi oleice.

Polisorbații sînt emulgatori de tip U/A și prin asociere cu *span* (emulgator secundar), în proporții dependente de valoarea BHL cerută de formulă, dau rezultate practice bune.

Esterii acizilor grași cu polietilenglicoli sînt cunoscuți sub de-

numirea *Myrj*. Mai utilizați sînt esterii acidului stearic cu PEG: *Myrj-45* (monostearat de PEG 400), *Myrj-51* (monostearat de PEG 1350), *Myrj-52* (monostearat de PEG 1800).

Esterii alcoolilor grași superiori cu polietilenglicoli au genericul *Brij*: *Brij-52* — eter cetilic al PEG (2); *Brij-78* — eter stearic al PEG (20); *Brij-96* — eter oleic al PEG (10).

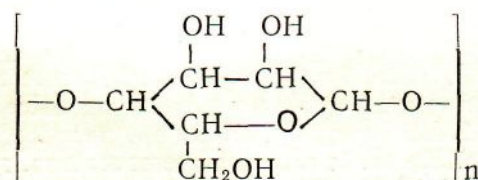
Polietilenglicolii. În anumite condiții, pot fi considerate mai multe molecule de oxid de etilen și glicol, obținind compuși ca: $\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$. Cei cu masa moleculară pînă la 700 sînt lichizi, vîscoși, iar peste ea — moi sau solizi ca ceara.

Polietilenglicolii sînt solubili în apă, foarte hidrofili, slabi emulgatori de tipul U/A, dar buni stabilizanți ai emulsiilor ce conțin deja agent emulgator primar, mărind viscozitatea fazei apoase. Soluțiile apoase ale lor au reacție neutră. Cifrele dintre paranteze indică numărul de molecule de oxid de etilen, condensate cu alcoolul gras.

Esterii acizilor grași cu glucidele (lipoglucidele). Glucidele pot esterifica cu acid lauric, palmitic, oleic, stearic, miristic. Monoesterii prezintă pulberi de culoare albă, sînt inodori și fără gust, solubili în apă. Diesterii — substanțe sub formă de pulberi sau uleioase — sînt puțin solubili în apă, ușor solubili în uleiuri vegetale și monoalcooli.

Polivinilpirolidona (PVP, Polyvidone, Luviskol) este un polimer sub formă de pulbere albă sau albă-gălbuie, solubilă în apă și în solvenți organici. Datorită proprietăților de agent de îngroșare și coloid protector, poate fi utilizată în prelucrarea și stabilizarea suspensiilor. Dispersiile se prepară triturînd mai întîi pulberea cu o parte din apa purificată fiartă și răcită. Amestecul se lasă în repaus 48 ore, apoi se diluează la concentrațiile necesare. PVP, deși este neionică, dă dispersii cu caracter acid, soluțiile ei avînd $\text{pH} = 5,7$.

Derivații de celuloză sînt produși de policondensare a glucozei. Formula lor e următoarea:



Structura derivaților de celuloză include grupări — OH primare și secundare. Printre cei mai des utilizați se numără metilceluloza și carboximetilceluloza natriu.

Metilceluloza (Methocel, Cellogel, Thilose) este un eter metilic al celulozei, cu catenă lungă, în care de obicei două grupuri hidroxil din fiecare unitate de hexoză sînt metilate; produsul final conține 25—33% grupuri metoxi. În practica farmaceutică este utilizată metilceluloza MC-8, MC-100 etc. Substanța este solubilă în apă

rece după hidratare și insolubilă în apă fierbinte, umectarea fiind mai activă la cald. Hidratează metilceluloza prin formarea unui compus oxonic; oxigenul punții eterice poate fixa prin legături de oxoniu o moleculă de apă, iar de aceasta se pot lega alte molecule prin forțe Van der Waals.

Metilceluloza se folosește ca agent de dispersie în prepararea suspensiilor și emulsiilor la receptură sub formă de mucilag 2—5%. Mucilagul de 2% prezintă un gel vâscos, incolor sau slab-gălbui, translucid sau ușor opalescent, fără miros și gust. Se amestecă cu apă și alcool în concentrații până la 40%, nu este miscibil cu alcool concentrat sau eter.

Viscozitatea dispersiilor de metilceluloză scade în mediu acid ($\text{pH}=2,5$), crește în mediul alcalin și în prezența glicerolului, natriului clorid, propilenglicolului. Electroliții, la concentrații mari, pot precipita complet metilceluloza din soluție sub formă de gel continuu sau discontinuu. Sărurile de concentrații mari produc, datorită deshidratării, flocularea metilcelulozei.

Dat fiind capacitatea de îngroșare și proprietățile sale tensioactive, metilceluloza este un stabilizator de suspensii cu comportare pseudoplastică. Ea acționează ca un coloid protector, împiedicând aglomerarea particulelor și sedimentarea, de aceea este utilizată la stabilizarea diferitelor suspensii de sulfamide. Cu ajutorul ei pot fi realizate dispersii de camfor sau mentol, amestecând soluția alcoolică a acestor componente cu un volum egal de soluție de metilceluloză 2% până se produce o suspensie fină și diluând-o treptat cu soluție de metilceluloză la volumul necesar.

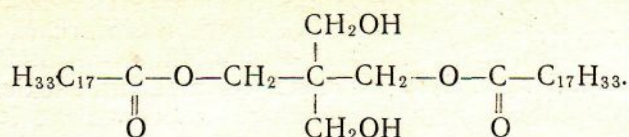
Metilceluloza acționează mai ales ca stabilizator de emulsii, decât ca emulgator propriu-zis, efectul ei asupra tensiunii superficiale fiind moderat. Se folosește în concentrații 0,5—2,5% față de cantitatea totală a emulsiei, soluțiile având tendința de a spumifica la agitare. Se prepară emulsiile cu mucilag.

Carboximetilceluloza natriu (CMCNa) prezintă sarea de natriu a unui eter carboximetilic al celulozei, rezultată prin substituirea atomilor de hidrogen din grupul hidroxil cu grupul carboximetil. Se dizolvă atât în apă rece, cât și la cald, dând soluții viscoase clare.

Mucilagul de carboximetilceluloză natriu 2% este un gel vâscos, translucid sau ușor opalescent. Se amestecă în orice proporție cu apa și glicerolul. E un agent de suspensie pseudoplastic și tixotrop, al cărei viscozitate scade o dată cu temperatura, revenind după răcire la valorile inițiale. Electroliții precipită carboximetilceluloza din soluție, iar însăși *CMCNa* manifestă tendințe de a forma complecși cu unele substanțe medicamentoase, pe care le floculează sau le precipită. În concentrații de 1—3%, acest agent poate fi folosit la prepararea suspensiilor cu sulf; este eficace și la stabilizarea emulsiilor.

Pentolul este un amestec de eteri ai acidului oleic cu pentaeritritul. Reacția de esterificare decurge la raportul molecular al pentaeritritului și acidului oleic 1:1,5, cu formare, în majoritatea ca-

zurilor, de dieteri:



Pentolul conține 55% dieteri, 20% monoeteri, 17% trieteri ai acidului oleinic cu pentaeritritul, prezentînd o soluție viscoasă, opalescentă, de culoare brună-deschisă. Se amestecă bine cu grăsimile, hidrocarburile, stabilizează emulsiile de tipul A/U.

Emulgator T-2 — eter al glicerolului polimerizat cu acidul stearic — prezintă o masă solidă de culoare gălbuie sau brună-deschisă, cu temperatura de topire 60°C. Se utilizează ca stabilizator în emulsii, linimente-unguente.

Agenții de dispersie amfoteri sînt substanțe care pot funcționa în soluție sub formă de anioni sau cationi, dependent de pH; la punctul izoelectric coexistă ambele forme. Moleculele lor prezintă concomitent aminogrupe (caracter bazic) și grupe sulfoeterice, carboxile și sulfonice (cu caracter acid). Majoritatea amfoterilor prezintă produse naturale.

Gelatoza, spre exemplu, este un produs al hidrolizei incomplete a gelatinei cu apa în raportul 1:2, petrecut în autoclavă timp de 2 ore la presiunea 2 atmosfere. În urma hidrolizei, **gelatina pierde** capacitatea de gelificare, păstrîndu-și, însă, proprietatea de emulsionare, și poate substitui guma arabică. Este ușor atacată de microorganisme, de aceea se utilizează la prepararea emulsiilor *extempore*. Poate fi folosită și ca stabilizator în suspensie.

Cazeina este un produs căpătat din cazeinogenă, proteina laptelui. Substanța, precum și sarea sa de natriu se folosesc ca emulgatori, dar sînt sensibili la acizi și săruri de calciu. La folosirea cazeinei pot rezulta emulsii cu dispersie înaltă.

Laptele praf este un emulgator natural (U/A) ce conține ca agent de emulsie cazeina. Se folosește în proporția 5—10% la prepararea emulsiilor.

Gălbenușul de ou este o emulsie concentrată de trigliceride în apă datorită vitelinei și colesterolului, utilizați la prepararea emulsiilor U/A. Cu un gălbenuș de ou pot fi emulsionate 10,0—15,0 g ulei. Practic, gălbenușul de ou se aduce la mojar cu apă în cantitate de 2—3 ori mai mare ca masa lui, se amestecă și se adaugă treptat uleiul sub agitare. Se recomandă adăugarea conservanților (10—20% alcool etilic, 0,35% acid benzoic sau natriu benzoat).

Lecitinele din ou sau din soia prezintă mase galbene, translucide, higroscopice. Caracterul amfoter al moleculei lor permite obținerea emulsiilor de ambele tipuri, acestea fiind dependente de raportul fazelor și compoziția fazei uleioase. Se dispersează lecitina într-o cantitate egală de apă la mojar și se lasă în repaus cîteva minute, după ce se adaugă treptat uleiul și se emulsionează. Emul-

siile posedă stabilitate redusă, deoarece lecitina hidrolizează.

Ceara de albine este un emulgator de tipul A/U, conține palmitat și cerobot de miricil, acizi grași liberi, hidrocarburi, alcooli liberi și fitosterină. Se folosește la prepararea emulsiilor de uz extern. Dintre toți agenții de dispersie, cei mai puțin toxici sînt tensioactivii neionici, urmați de anionactivi; cei mai toxici sînt cationactivii.

Sistemul de balanță hidrofil-lipofil (BHL). Considerînd că o moleculă de tensioactiv este dipolară, adică formată dintr-o grupare lipofil-hidrofilă, s-a stabilit un mijloc convenabil de selectare a emulgatorilor. În acest sistem, propus de M. C. Griffin, se atribuie o valoare numerică fiecărui emulgator, în funcție de balanța hidrofil-lipofilă (Hidrofile Lipophile Balance — HLB).

Fiecare emulgator tensioactiv are valoare numerică ce rezultă din calculul raportului stoichiometric dintre porțiunile hidrofilă și lipofilă ale moleculei respective. Inițial, aceste valori au fost stabilite la tensioactivii neionici, fiind apoi fixate empiric și cifrele pentru celelalte tipuri de emulgatori. Cunoașterea valorilor BHL oferă posibilitatea de a caracteriza tensioactivii — ele reflectă solubilitatea în apă sau ulei, tensiunea superficială, constanta dielectrică etc.: cu cît este mai mare valoarea BHL, cu atît substanța este mai hidrofilă. Scara numerică a valorilor BHL a fost stabilită între 1 și 40, punctul de echilibru la care hidrofilia este egală cu lipofilia fiind 10 (fig. 75).

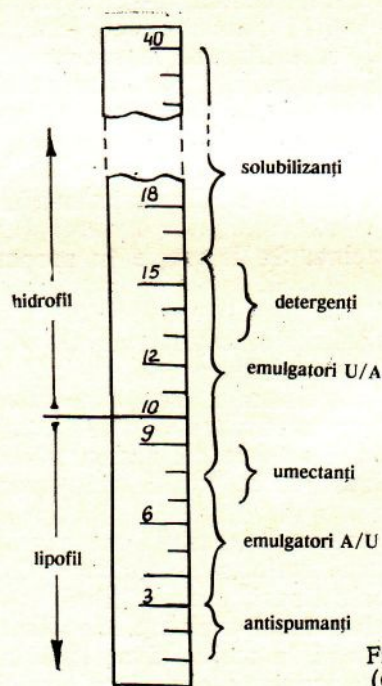


Fig. 75. Scara valorilor BHL (după M. C. Griffin)

Tensioactivii cu valoarea BHL 3—6 pot fi utilizați la obținerea emulsiilor A/U, iar cei cu valori 8—18 sînt adecvați în prepararea emulsiilor U/A.

Substanțele cu valori BHL scăzute au proprietăți antispumante. Tensioactivii cu valori cuprinse între 13 și 16 spumifică cu apa fiind detergenți, iar tensioactivii cu valori BHL peste 16 sînt solubilizanți pentru sistemele apoase.

Pentru a căpăta sisteme disperse stabile, se recomandă folosirea amestecului tensioactivilor cu diferite caractere, de aceea o aplicație importantă a sistemului BHL este determinarea concentrației în cazul asociațiilor de emulgatori. Calculul se face prin sumarea valorilor dependent de proporții, după formula Griffin:

$$\text{BHL al amestecului de tensioactivi} = \frac{\rho_1(\text{BHL}_1) + \rho_2(\text{BHL}_2)}{100},$$

unde ρ_{S1} și ρ_{S2} exprimă concentrațiile tensioactivilor în amestec.

Pentru a obține un amestec optim de emulsionare, se recomandă folosirea a doi tensioactivi, dintre care unul să fie emulgator de tip A/U, altul — de tip U/A. Se prepară o serie de emulsii cu conținut fix al fazei uleioase și concentrația sumară fixă a emulgatorilor, variind numai raportul dintre emulgatori. Proprietățile emulsiilor și stabilitatea lor vor depinde de valoarea BHL (tab. 21) și de structura moleculelor emulgatorilor.

Selectarea agenților de dispersie. Tensioactivii utilizați la prepararea sistemelor disperse trebuie să fie eficace în concentrații mici (1—2%), să nu posede acțiune farmacodinamică proprie, să nu reacționeze cu substanțele medicamentoase sau antisepticele cu care se asociază, să fie stabili în timp. Selectarea lor este dictată de tipul sistemului dispers, modul de administrare a substanței

Tabelul 21

Valorile aproximative ale BHL pentru unii tensioactivi

Denumirea chimică	Denumirea comercială	Valoarea BHL
Sorbitantrioleat	Span-85	1,8
Sorbitantristearat	Span-65	2,1
Sorbitanmonooleat	Span-80	4,3
Sorbitanmonostearat	Span-60	4,7
Gumă arabică	—	8,0
Polietilenglicollaurileter	Brij-30	9,5
Polietilenglicolsorbitanmonooleat	Tween-81	10,0
Metilceluloză	Methocel-15	10,5
Polietilenglicolsorbitantrioleat	Tween-85	11,0
Polietilenglicolmonostearat	Myrj-45	11,1
Trietanolamină oleat	—	12,0
Tragacanta	—	13,2
Polietilenglicolsorbitanmonostearat	Tween-60	14,9
Polietilenglicolsorbitanmonooleat	Tween-80	15,0
Natriu oleat	—	18,0
Kaliu oleat	—	20,0
Natriu aurilsulfat	Duponal	40,0

medicamentoase, precum și de utilajul disponibil, considerentele economice.

SOLUȚII COLOIDALE (SOLUȚIONES COLOIDALAE)

Coloizii prezintă forme intermediare între soluțiile molecular-ionice și microeterogene. Ei pot fi clasificați în trei grupuri, dependent de atracția dintre particulele fazei dispersate și moleculele mediului de dispersie: coloizi hidrofili, hidrofobi și amfifili (de asociere).

Soluțiile coloidale hidrofile posedă afinitate bine exprimată față de mediul de dispersie, formînd ușor cu el dispersii coloidale, care mai sînt numite soli. Astfel de sisteme rezultă prin dizolvarea simplă în urma hidratării. Din coloizii hidrofili fac parte: guma arabică, gelatina, tragacanta, metilceluloza, pectina, alginatii, alte gume sau substanțe macromoleculare. Toți coloizii hidrofili sînt standardizați ca soluții ale substanțelor macromoleculare.

Coloizii hidrofobi nu posedă afinitate față de mediul de dispersie și sînt practic insolubili în el; viscozitatea mediului de dispersie este puțin influențată. Ei se deosebesc prin sensibilitatea deosebită față de electroliți, sub influența cărora se coagulează ireversibil, efectul fiind datorat neutralizării sarcinii de particule. Acești coloizi prezintă de obicei particule de substanțe anorganice dispersate în apă: sulf, argint, aur, argint iodid etc.

Particulele de soluții coloidale se găsesc sub formă de micle, compuse dintr-un număr mare de molecule de substanță și molecule de electrolit. O premisă pentru existența particulei coloidale hidrofile este solubilitatea extrem de mică a fazei disperse în solvent. Aglomerarea de molecule formează agregatul miclei, iar straturile de ioni ce înconjoară nucleul (învelișurile de adsorbție și difuzie) apar în urma adsorbției ionilor sau disocierii moleculelor de la suprafața nucleului sub influența mediului extern. Se prepară coloizii hidrofobi prin dispersare, condensare sau agregare.

Coloizii amfifili sînt molecule sau ioni amfifili ai agenților tensioactivi. Aceste substanțe dau în soluții diluate omogene; la concentrații mai mari moleculele se asociază formînd micle, iar dispersia capătă unele caracteristici ale dispersiilor coloidale. Micelizarea apare peste o anumită concentrație, numită concentrație micelară critică.

Porțiunea hidrofilă sau lipofilă a moleculei amfifile este solvatată, indiferent de faptul dacă mediul de dispersie este apos sau neapos. Viscositatea sistemului crește o dată cu sporirea concentrației amfifile (miclele cresc ca număr și devin asimetrice). În soluții apoase, concentrația micelară critică este redusă prin adăugarea electroliților.

Proprietățile soluțiilor coloidale

Conform aspectului exterior și unor proprietăți, soluțiile coloidale se aseamănă cu soluțiile adevărate de săruri și alte substanțe. Ele sînt translucide după filtrare prin hîrtia compactă de filtru,

nu lasă pe ea precipitat, pot fi diluate cu apă sau concentrate pînă la o anumită limită, fără a precipita etc. Dar, cu toate acestea, soluțiile coloidale se deosebesc esențial de cele reale prin alte proprietăți. Spre deosebire de soluțiile moleculare (reale), la fel de transparente atît în lumina directă, cît și în cea reflectată, soluțiile coloidale sînt translucide în prima și opalescente în cea de a doua (fenomenul Faraday—Tindall). Ele pot fi adsorbite de membrana semiimpermeabilă în dializă și se mai deosebesc de soluțiile reale prin presiune osmotică mică.

Una dintre proprietățile caracteristice ale soluțiilor coloidale este instabilitatea. Adesea e de ajuns ca la o soluție coloidală să se adauge o anumită cantitate de soluție de electrolit sau ca ea să fie încălzită pînă la o anumită temperatură, ca să înceapă agregarea fazei dispersate (coagularea): particulele, ajungînd la o anumită mărime, nu mai pot suspenda și precipita (sedimentarea coloidului).

O trăsătură specifică a tuturor soluțiilor coloidale este modificarea spontană a lor în timp (învechirea coloizilor), care termină cu coagularea spontană. Produsul de învechire a majorității coloizilor e condiționat de scăderea gradului de dispersie al particulelor coloidale și de micșorarea sarcinii electrice.

Solii coloizilor liofili sînt mai stabili față de electroliti decît solii coloizilor liofobi, de aceea adăugarea unui coloid liofil la o dispersie liofobă poate contribui la mărirea stabilității acesteia. Prezența coloidului hidrofil contribuie, totodată, la mărirea gradului de dispersie.

Substanța adăugată la un coloid hidrofob este numită protector, iar procesul — protejare (se realizează prin adsorbția coloidului protector pe suprafața particulelor de coloid hidrofob). În protejare, particula coloidului hidrofob e înconjurată de un înveliș de solvent și capătă stabilitate sporită. Din coloizii protejați folosiți în practica farmaceutică fac parte, de exemplu, unii compuși ai argintului cu proteinele (colargol, protargol), care conțin și un exces de proteină, pentru a stabili soluția coloidală după preparare. Datorită protejării, unii coloizi capătă noi proprietăți importante: dizolvare spontană, reversibilitate, stabilitate.

Din punct de vedere biologic, coloizii sînt deosebit de importanți, întrucît toate formele vitale pot fi considerate avînd loc în sisteme coloidale. Administrarea soluțiilor este mai preferabilă în comparație cu medicamentele sub formă cristaloidă: spre exemplu, protargolul și colargolul cu acțiune antiseptică (argintul se află sub formă neionizată) sînt mai puțin iritanți decît sărurile ionice de argint, iar sulful coloidal este mult mai activ decît cel brut pulverizat.

Prepararea soluțiilor coloidale

În practica farmaceutică, mai frecvent sînt utilizate soluțiile de ihtiol, protargol și colargol.

Soluția de ihtioli. Ihtioliul este un lichid siropos, aproape negru, iar în strat subțire — brun, cu gust și miros specific puternic. Este un coloid protejat natural, prezintă o soluție apoasă de uleiuri tiofenice, peptizate în soluție de săruri amoniacale ale acizilor sulfonici.

Exempli ca usa: **Rp.:** *Sol. Ichthyoli 10% 200 ml*
Kalii iodidi 5,0
M. D. S. Extern, câte 2 linguri la o clismă.

Pentru a evita acțiunea coagulantă a kaliului iodid (electrolit), se recomandă de a-l adăuga la soluția de ihtioli sub formă de soluție: într-o patentulă de porțelan se cîntăresc 20,0 g ihtioli, la care se adaugă treptat apă purificată pînă la 150 ml. Soluția rezultată se strecoară în flaconul de eliberare, în care se adaugă apoi 50 ml soluție de kaliu iodid 10%; totul se amestecă.

Soluția de protargol. Protargolul prezintă o pulbere galbenă-brună sau cafenie, fără miros, cu gust amar și puțin strigent. Rolul de coloid protector îl joacă produsele de hidroliză ale protidelor (albuminații de natriu). Protargolul conține 7,7—8,3% argint oxidat, restul fiind constituit de compusul macromolecular protector, din care cauză procesul de peptizare este precedat de etapa de turgesciere, care decurge mai lent.

Exempli ca usa: **Rp.:** *Sol. Protargoli 0,5% 200 ml*
D. S. Extern, pentru spălarea vezicii urinare.

Apa purificată (aproximativ 150 ml) se toarnă într-un vas cu suprafață mare (patentulă de porțelan pentru evaporare). Protargolul se presară în strat subțire pe suprafața apei și se lasă pînă la dizolvare completă. Soluția nu trebuie agitată, întrucît procesul provoacă aglutinarea în cocoloși, iar spuma formată implică particulele de protargol, încetinind peptizarea.

Soluția rezultată se strecoară prin vată în flaconul de eliberare, apoi, prin aceeași vată, se adaugă restul cantității de apă, pînă la volumul necesar. Preparatul este fotosensibil: argintul oxidat se descompune sub acțiunea luminii, transformîndu-se în argint metalic și oxidînd produsele de hidroliză ale protidelor. Se prepară soluția de protargol *ex tempore* și se eliberează în flacoane de culoare oranj.

Protargolul este incompatibil cu sărurile metalelor grele: se formează albuminate insolubile. Soluțiile lui, posedînd reacție alcalină, sînt incompatibile cu sărurile de alcaloizi și compuși organici azotici — precipită bazele.

Soluția de colargol. Colargolul sau argintul coloidal prezintă plăci de culoare verde-închisă sau albastră-închisă cu luciu metalic; conține 70% argint (restul — albuminate).

Exempli ca usa: **Rp.:** *Sol. Collargoli 1% 100 ml*
D. S. Extern, pentru spălarea plăgilor.

Colargolul se toarnă într-un mojar curat de porțelan, se adaugă

la el o parte din apa purificată. Amestecul se lasă 3—5 min, pentru îmbibarea colargolului, apoi, amestecînd treptat, se adaugă restul de apă. Soluția se strecoară prin vată sau prin filtrele de sticlă nr. 1, nr. 2. Se prepară aceste soluții *ex tempore* și se eliberează în flacoane de culoare închisă. Incompatibilitățile sînt aceleași ca și la protargol.

Exempli causa: Rp.: Collargoli 2,5

Glyceroli

Aquae purificatae aa gtts. XX

M. D. S. Extern, pentru tonometrie
în practica oftalmologică.

Colargolul se trece în mojar, se triturează cu glicerol, apoi se adaugă apa. Solii de colargol coagulează ușor sub acțiunea acizilor și sărurilor metalelor grele, substituind ionul de natriu în stratul difuz al particulei coloidale cu ioni de hidrogen sau metale grele (pot fi stabiliți cu ajutorul bazelor). Soluția de natriu hidroxid 0,1 N poate regenera stratul protector al coloidului (10 picături soluție 0,1 N natriu hidroxid la 100 ml soluție colargol).

SUSPENSII FARMACEUTICE (SUSPENSIONES)

Suspensiile prezintă sisteme disperse, în care particulele insolubile de substanțe solide sînt repartizate în lichid. Sînt destinate pentru uz intern, extern sau parenteral. Pot sedimenta, dar la agitare (1—2 min) trebuie să dea o dispersie omogenă și să permită o prelevare corectă a dozelor prescise.

Substanțele medicamentoase dispersate pot fi nu numai pulberi insolubile, dar și pulberi cu solubilitate limitată în mediul de dispersie. Mărimea particulelor variază între 0,1—100 μm ; mediu dispersant pot fi apa, alcoolul, glicerolul, uleiurile, extractivele apoase etc. Vehiculul se asociază uneori, conform indicațiilor, cu coloizi protectori, aromatizanți, conservanți, eductoranți etc.

În practica farmaceutică, dependent de proprietățile fizice și metodele de preparare, suspensiile sînt clasificate convențional în două grupuri: mixturi agitante (*Mixturae agitandae* — suspensii **grosiere**), mixturi opalescente și tulburi (*Mixturae turbidae* — suspensii fine, în care, spre deosebire de primele, particulele solide nu sedimentează rapid și nu formează precipitate.

Suspensiile se formează atunci cînd:

substanța medicamentoasă prescrisă este insolubilă în lichidul dispersant;

cantitatea de substanță medicamentoasă prescrisă depășește solubilitatea sa în lichidul dat;

în urma interacțiunii dintre substanțele medicamentoase prescise rezultă o substanță insolubilă;

substanța solubilă în lichidul dat precipită după adăugarea unui alt lichid, în care substanța este insolubilă (adăugarea soluțiilor alcoolice la soluțiile apoase și viceversa).

În funcție de proprietățile substanțelor medicamentoase solide

prescrise, există: suspensii de substanțe superficial hidrophile insolubile (se umectează ușor; de exemplu suspensiile apoase de zinc oxidat, calciu carbonat) și suspensii de substanțe insolubile superficial hidrofobe (se umectează puțin sau nu se umectează deloc: de exemplu suspensiile apoase de camforă, mentol, sulf etc.).

Pulberile hidrophile nu prezintă dificultăți la dispersare în apă. Ele atrag moleculele de apă, care formează un înveliș de solvatare ce protejează particulele, împiedicând procesul de aglomerare și sedimentare rapidă a lor. La suprafața particulelor hidrofobe aderă un strat de aer, ceea ce duce la flotare (de exemplu sulf, sulfamidele, talcul etc.). Dependent de proporțiile substanțelor medicamentoase, se selectează și metodele de preparare a suspensiilor.

Suspensiile ca formă medicamentoasă oficială posedă unele avantaje: substanțele insolubile se absorb mai bine și mai deplin decât în pulberi (datorită gradului mărit de dispersie); poate fi prolongată acțiunea substanțelor medicamentoase; pot fi utilizate pe larg corectivele (siropurile, uleiurile eterice, esențele, apele aromatice etc.).

Din dezavantaje vom menționa: posibilitatea de descompunere hidrolitică a substanțelor; imposibilitatea prescrierii în suspensii-mixturi a substanțelor puternic active (ultimele se prescriu numai în cantitate ce nu depășește doza unică maximă).

Prepararea suspensiilor

Suspensiile se prepară prin dispersare și prin condensare. Prin dispersare suspensiile se formează în urma micșorării treptate a particulelor până la mărimea particulelor coloidale. Dispersarea mecanică poate fi efectuată la mojar sau folosind dispozitive de pulverizare adecvate.

Pentru a mări gradul de dispersie, pot fi folosite lichide cu acțiune de despicare de pană (efectul Rebinder). Rolul principal în proces aparține raportului optim dintre faza dispersată solidă și faza lichidă, care a fost determinat experimental de B. V. Dereaghin și este egal cu $1,6 \div 2,5$ (adică, la 1,0 g de substanță trebuie luate 0,4—0,6 ml lichid). Prin dispersare rezultă suspensii agitante.

Prin condensare, suspensiile rezultă datorită măririi particulelor substanțelor inițiale ce se aflau în stare de ioni sau moleculară. Mixturile obținute se numesc opalescente.

Prepararea suspensiilor din substanțe hidrophile. În practica farmaceutică, mai frecvent pot fi întâlnite suspensiile următoarelor substanțe medicamentoase hidrophile, care nu turgescează în apă: **aluminu hidroxid, magneziu hidroxid, magneziu oxid, magneziu carbonat bazic, calciu carbonat, zinc oxidat etc.**

Suspensiile pot fi preparate prin două metode: suspendare obișnuită și turbulență. Prin suspendare, substanța medicamentoasă solidă se toarnă în mojar, unde se triturează minuțios la uscat; se

adaugă apoi o cantitate mică de lichid umectant (0,4—0,6 ml la 1,0 g de substanță). Pasta rezultată se spală din mojar cu restul de lichid în flaconul de eliberare.

Metoda de preparare prin turbulență e preferabilă numai în cazul unor substanțe hidrofile, mai ales a lichidelor neviscoase, care umectează substanțele solide. Substanța medicamentoasă se triturează la mojar cu o mică cantitate de lichid, apoi se adaugă o porțiune nouă de lichid într-o cantitate mai mare; amestecul se tulbură, se lasă pe câteva minute pentru a sedimenta, suspensia fină se decantează atent în flaconul de livrare. Precipitatul rămas în mojar se triturează din nou, se adaugă la el o nouă porție de lichid etc.—operațiile se repetă, pînă cînd se transformă în suspensie fină tot precipitatul.

Exemplu ca usa: Rp.: *Bismuthi subnitrat* 6,0
Sirupi Althaeae 20 ml
Aquae purificatae 200 ml
M. D. S. Intern, cîte o linguriță de 5 ori/zi.

Avem o formă medicamentoasă lichidă (suspensie — mixtură agitantă), cu conținut de substanță hidrofilă (bismut subnitrat) și sirop. Ea poate fi preparată prin metoda de turbulență. Pentru aceasta, 6,0 g bismut subnitrat se triturează la uscat în mojar, apoi se adaugă 3 ml apă purificată. Pasta rezultată în câteva etape, sub formă de suspensie fină, se transvasează cu restul de apă în flaconul de eliberare. La sfîrșit, se adaugă 20 ml sirop de nalbă-mare. Dacă în componența suspensiei este prescris vreun sirop, glicerol sau alt lichid vîscos, triturarea poate fi efectuată mai întîi cu aceste lichide.

Suspensia poate fi preparată și prin dispersare: bismutul subnitrat se dispersează minuțios în mojar cu o cantitate mică de sirop (3 ml), pasta obținută se diluează cu restul siropului, apoi, sub formă de suspensie fină, se transvasează cu apă în flaconul de livrare. Prezența siropurilor sporește viscozitatea mediului dispersant, mărind și stabilitatea suspensiilor la substanțele hidrofile.

Se etichetează aceste preparate pentru uz intern și se eliberează cu mențiunea: «A agita înainte de administrare», «A păstra la rece».

Exemplu ca usa: Rp.: *Sol. Natrii hydrocarbonatis* 1% 150 ml
Magnezii oxydi 3,0
M. D. S. Intern, cîte o lingură de 3 ori/zi.

Avem de preparat o formă medicamentoasă lichidă (suspensie — mixtură agitantă), cu conținut de substanță hidrofilă (magneziu oxid).

Se măsoară 120 ml apă și 30 ml soluție 5% natriu hidrocarbonat. Se triturează minuțios la mojar 3,0 g magneziu oxid cu 1,5—2,0 ml soluție. Pasta obținută se trece cu restul soluției, sub formă de suspensie fină, în flaconul de eliberare. Preparatul se etichetează

ză pentru uz intern și se eliberează cu mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Prepararea suspensiilor din substanțe hidrofobe. Deosebim substanțe cu caracter hidrofob puternic pronunțat (camfora, mentolul, timolul, sulful) și puțin pronunțat (terpinul hidrat, fenilul salicilat, benzonaftolul, sulfamidele: streptocidul, norsulfazolul, sulfadimezina, sulfadimetoxina etc.). Prepararea suspensiilor va depinde în cazul acestor substanțe de proprietățile hidrofobe ale lor. Pentru a obține suspensii stabile cu substanțe hidrofobe, se folosesc agenți de dispersie (tensioactivi), care pot avea și funcții de umectanți, atunci când reduc hidrofobia particulelor, favorizează dispersarea, reduc viteza de sedimentare și permit o redispersare ușoară.

De obicei, agenții de suspendare sporesc viscozitatea mediului dispersant și formează pe suprafața particulelor dispersate un strat protector. În acest scop pot fi utilizați agenți naturali: guma arabică, tragacanta, algiinați, pectinele, gelatoza, derivații celulozei (metilceluloza, carboximetilceluloza-natriu), polimerii sintetici (polivinilolul, polivinilpirolidona, carbopoli) etc.

Cantitatea agenților de dispersie nu trebuie să depășească masa substanțelor supuse suspendării. Pentru a suspenda 1,0 g de substanță cu caracter hidrofob puțin pronunțat, se utilizează 0,5 g agent de dispersie, iar pentru aceeași cantitate de substanță cu caracter hidrofob puternic pronunțat agentul se ia în proporție egală.

Suspensia cu fenil salicilat.

Exempli ca usa: **Rp.:** *Phenylii salicylatis 3,0*
Aquae purificatae 200 ml
M. D. S. Intern, câte o lingură de 3 ori/zi.

În rețetă e prescrisă o formă medicamentoasă lichidă (suspensie — mixtură agitantă), conținând o substanță cu caracter hidrofob puțin pronunțat. Procesul de preparare a ei va fi următorul: la mojar, se vor pulveriza fin 3,0 g de fenil salicilat cu 20 picături de alcool, apoi se vor adăuga 1,5 g gelatoză (sau alt agent de dispersie) și 2—3 ml apă, continuând dispersarea; amestecul rezultat se va suspenda cu restul cantității de apă și se va trece în flaconul de livrare. Preparatul finit se va eticheta pentru uz intern și se va elibera cu mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Dacă ca agent de dispersare se va folosi metilceluloză, fenilul salicilat fin pulverizat se va suspenda direct în mojar cu 75 ml mucilag de metilceluloză 2%. Suspensia obținută se va transvaza cu restul de apă (125 ml) în flaconul de livrare.

Suspensia cu camfor.

Exempli ca usa: **Rp.:** *Adonizidi 10 ml*
Camphorae 1,5
Natrii bromidi 2,0
Aquae purificatae 150 ml
M. D. S. Intern, câte o lingură de 3 ori/zi.

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o suspensie —

mixtură agitantă, conținând o substanță cu caracter hidrofob puternic pronunțat (camfor), una puternic activă (adonizid) și alta fotosensibilă (natriu bromid).

Se prepară remediul astfel: 1,5 g camfor se triturează la mojar cu 20 picături de alcool etilic pînă la o pulbere fină; la pulberea umedă se adaugă 1,5 g gelatoză și 1,5 ml soluție de natriu bromid 20%, apoi se triturează minuțios amestecul. Pasta obținută se diluează treptat cu restul de soluție natriu bromid (8,5 ml) și se suspendă cu 140 ml apă. Suspensia rezultată se transvazează în flaconul de livrare, în care se adaugă 10 ml adonizid. Se etichetează pentru uz intern, cu mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Dacă camforul se stabilizează cu metilceluloza, la camforul pulverizat fin la mojar cu etanol se adaugă treptat 75 ml hidrogel de metilceluloză 2%; se triturează minuțios. Amestecul obținut se suspendă cu 75 ml apă și 10 ml soluție natriu bromid 20%. Suspensia se trece în flaconul de livrare, unde se adaugă 10 ml adonizid.

Suspensii cu sulf. Sulful precipitat prezintă o pulbere amorfă galbenă-palidă, fără miros, practic insolubilă în apă. Substanța are o suprafață pronunțat hidrofobă, însă se umețează ușor cu alcool etilic și glicerol.

Suspensiile de sulf obținute la triturarea cu aceste lichide sînt puțin stabile. Prin agitare, în suspensia de sulf se încorporează bule mici de aer, suprafața cărora este de asemenea hidrofobă; sulful e adsorbit ușor pe suprafața acestor bule și se separă sub formă de strat spumos.

La prepararea suspensiilor cu sulf nu se recomandă folosirea agenților de dispersie ce sporesc viscozitatea mediului dispersant, deoarece scad din activitatea farmacologică a sulfului, efectul terapeutic al căruia e condiționat de sulfizi și acidul pentationic, rezultați în reacția de oxidoreducere cu substanțele organice. Prezența agenților de dispersie dificultează reacția.

Sulful precipitat, folosit numai pentru uz extern (pentru uz intern, este inadmisibil, deoarece este redus în intestin pînă la hidrogen sulfurat, care cauzează acțiuni nedorite) poate fi stabilizat cu săpun (0,1—0,2 g la 1,0 g de sulf).

Suspensia stabilă de sulf se obține și prin utilizarea agentului de dispersie *glucan* (poliglucid produs de fungii *Aureobazidium pullulans*). Soluția apoasă de glucan 0,4% a fost propusă de Institutul de chimie și farmacie din Sanct-Peterburg (N. I. Elinov și alții), pentru stabilizarea suspensiei de sulf 5%. Suspensia trecută prin dispergator și cu conținut de conversant (Sol. mertiolat 1:100 000) este stabilă timp de un an.

Particulele de sulf pot fi de asemenea solvatate (hidrofilizate) cu alcool etilic în concentrație nu mai mică de 54% (se evită flotarea sulfului). Acțiunea hidrofilizantă a alcoolului este remarcată și la alte substanțe: xeroform — nu mai puțin de 20—21%; etazol — 46—49%; norsulfazol — 24%; streptocid — 23—24%; sulfadimezin — 18%.

Exempli causa: Rp.: *Sulfuris praecipitati* 2,0
Glyceroli 5,0
Aquae purificatae 90 ml
M. D. S. *Extern, pentru aplicare pe
pielea miinilor.*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o suspensie agitantă, conținând substanță cu caracter hidrofob puternic pronunțat (sulf precipitat).

Sulful (2,0 g) se triturează în mojar cu câteva picături de glicerol, care umectează bine suprafața particulelor de sulf. Se adaugă apoi 0,4 g săpun, restul cantității de glicerol; se triturează minuțios. Amestecul rezultat se suspendă cu 90 ml apă și se trece în flaconul de livrare. Preparatul finit se etichetează pentru uz extern, cu mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Exempli causa: Rp.: *Sulfuris praecipitati* 5,0
Camphorae 3,0
Glyceroli 10,0
Spiritus aethylici 90% 50 ml
M. D. S. *Extern, pentru aplicări pe
piele.*

Avem de preparat o formă medicamentoasă lichidă — suspensie agitantă, conținând substanțe cu caracter hidrofob puternic pronunțat (sulf precipitat, practic insolubil în apă și alcool) și camforă (solubilă în alcool).

Se triturează la mojar sulful pulverizat (5,0 g) împreună cu 25 ml alcool, se adaugă soluția alcoolică de camforă (25 ml), preparată separat, și, în mici porțiuni, glicerol (10,0 g). Suspensia rezultată se transvasează în flaconul de livrare, se etichetează pentru uz extern, cu mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Prepararea suspensiilor prin condensare. La prepararea suspensiilor prin condensare, precipitatul rezultă din amestecarea unei soluții apoase sau lichid apos cu soluția unui solvent miscibil cu apa (etanol, propilenglicol, polietilenglicol), în care se dizolvă substanța solubilă în solventul dat și insolubilă în apă. De exemplu, la amestecarea soluțiilor apoase cu soluțiile alcoolice extractive (tincturi, extracte fluide), din aceste soluții se scot substanțele extractive ce precipitează fin (*Mixturae turbidae*). Asemenea mixturi pot fi formate și prin amestecarea soluțiilor de substanțe care își scad reciproc solubilitatea datorită interacțiunii substanțelor dizolvate sau a unor soluții ce dau naștere la o a treia substanță insolubilă în apă.

Suspensii-mixturi cu tincturi și extracte lichide. Tincturile prezintă soluții alcoolice extractive (40%; 60%; 70%). În urma diluării alcoolului la amestecare cu soluții apoase, substanțele extractive suspendă sub formă de particule hidrofile foarte mici, rezultând mixturi opalescente. Mixturile cu extracte lichide sînt mai tulburi, fiind mai bogate în substanțe extractive (1:1, 1:2).

Exempli causa: Rp.: *Sol. Natrii bromidi* 3% 200 ml
T-rae Covallariae

T-rae Valerianae aa 8 ml

M. D. S. Intern, cîte o lingurã de 3 ori/zi.

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o mixtură opalescentă, cu conținut de tincturi alcoolice. Se prepară astfel: în flaconul de livrare (de culoare brună) se măsoară 170 ml apă purificată, la care se adaugă 30 ml soluție natriu bromid 20% și cîte 8 ml tinctură de lăcrimioară și de odolean. Preparatul finit se etichetează pentru uz intern, cu mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Suspensii-mixturi cu conținut de uleiuri eterice. În practica farmaceutică este folosit frecvent uleiul de anason în diferite compoziții. Ca exemplu pot servi licoarea de anason și amoniac (ulei de anason—2,81 g, soluție de amoniac 10%—1,5 ml, etanol 90%—pînă la 100 ml), elixirul pectoral (extract dens de lemn dulce—60,0 g, apă purificată—180,0 g, soluție de amoniac 10%—10,0 g, ulei de anason—1,0 g, etanol 90%—49,0 g, ca expectorant).

Exemplu ca usa: **Rp.:** *Codeini phosphatis 0,2*

Sol. Calcii chloridi 2% 200 ml

Ellixiris pectorales 5 ml

M. D. S. Intern, cîte o lingurã de 3 ori/zi.

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o mixtură opalescentă, cu conținut de substanță puternic activă (codeină fosfat) și lichid ce include ulei de anason.

Prepararea: în 192 ml apă purificată se dizolvă 0,2 g codeină fosfat, care se strecoară în flacon, de culoare brună; se adaugă 8 ml soluție calciu clorid 50% și 5 ml elixir pectoral. Flaconul cu preparat finit se etichetează pentru uz extern, se sigilează (conține codeină fosfat) și se eliberează cu semnătură, avînd mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Suspensii-mixturi obținute prin interacțiunea reciprocă a substanțelor. Substanțele ce formează compuși greu solubili sau își scad reciproc solubilitatea se dizolvă separat într-o parte de solvent, apoi soluțiile rezultate se întrunesc. Aceasta oferă posibilitatea de a evita precipitarea și de a obține un precipitat fin dispersat.

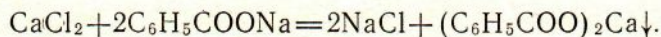
Exemplu ca usa: **Rp.:** *Natrii benzoatis*

Calcii chloridi aa 4,0

Aquae purificatae 200 ml

M. D. S. Intern, cîte o lingurã de 3 ori/zi.

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă (suspensie-mixtură), rezultată prin interacțiunea natriului benzoat cu calciu clorid și formarea calciului benzoat, insolubil în apă. După adăugarea natriului benzoat la soluția concentrată de calciu clorid, rezultă calciu benzoat greu solubil, care precipită:



Natriul benzoat și calciul clorid se dizolvă separat în jumătate din cantitatea de apă purificată. Pot fi folosite soluțiile lor concentrate, diluate prealabil cu apă și strecurate împreună în flaconul de livrare: calciul benzoat format în aceste condiții rămâne în soluție. Preparatul finit se etichetează pentru uz intern, cu mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Exempli causa: Rp.: *Ammonii chloridi*

Plumbi acetatis aa 2,0

Spiritus aethylici 10 ml

Glyceroli 5,0

Aquae purificatae 150 ml

M. D. S. *Extern, pentru aplicări pe pielea capului.*

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă în rețeta examinată e o suspensie agitantă, rezultată din interacțiunea amoniului clorid și plumbului acetat, cu formarea plumbului clorid, insolubil în apă și alcool.

În mojar se toarnă câte 2,0 g de amoniu-clorid și plumb acetat, amestecul se triturează minuțios în prezența a 2 ml apă purificată proaspăt fiartă (pentru a evita formarea plumbului carbonat). Triturarea precipitatului de plumb clorid rezultată permite obținerea unor particule fine, care dispersează ușor. Se adaugă apoi treptat restul cantității de apă, suspensia rezultată se transvasează în flaconul de livrare. Se adaugă 5,0 g glicerol și 10 ml alcool etilic 90%. Preparatul se etichetează pentru uz extern, cu mențiunea: «A agita înainte de administrare».

Controlul calității suspensiilor

Conform Farmacopeii de Stat, suspensiile lăsate în repaus separam particulele de substanțe, dar la o agitare de 15—20 s după 24 ore de păstrare și de 40—60 s după 3 zile preparatul trebuie să omogenizeze (are loc resuspendarea).

Suspensiile trebuie să posede un grad de dispersie uniform, ultimul putând fi stabilit prin mai multe metode: numărarea la microscop, controlul sedimentării prin centrifugare etc. Cea mai simplă metodă este numărarea la microscop a particulelor de mărimi diferite.

Cu ajutorul cilindrilor gradați, poate fi determinată viteza de sedimentare a suspensiilor prin măsurarea periodică a înălțimii sedimentului, fără a agita sistemul.

Nu se admite ca suspensiile să conțină impurități mecanice. Dacă faza dispersată e mai mare de 5%, se verifică și abaterile de la masă.

EMULSII FARMACEUTICE (EMULSIONES)

Emulsia (Emulsus-muls) prezintă un sistem dispers, compus din două lichide nemiscibile. Ea poate fi destinată pentru uz intern, extern sau parenteral.

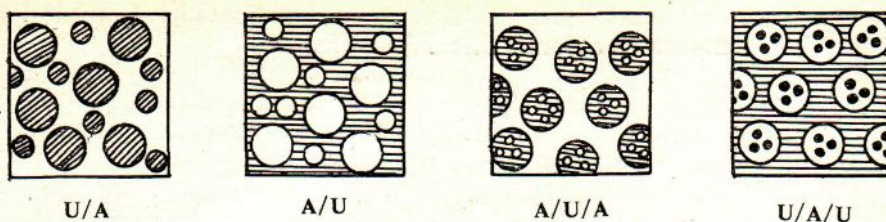


Fig. 76. Tipurile posibile de emulsii farmaceutice

Ca și suspensiile, emulsiile sînt sisteme eterogene. Ele sînt formate din două faze — lichide nemiscibile. Una dintre aceste faze, sub formă de globule mici, se repartizează uniform în cealaltă, iar particulele de lichid divizate fin constituie faza dispersată a emulsiei, numită și faza discontinuă sau internă. Lichidul în care sînt dispersate fazele suspensiei prezintă mediul de dispersie (faza continuă sau externă).

După aspectul exterior, emulsiile se aseamănă cu laptele. Intrucît primele emulsii preparate de farmaciștii antici erau constituite din ulei și apă, în practica farmaceutică s-au menținut pînă astăzi expresiile: «fază uleioasă», «fază apoasă».

În funcție de fază dispersată, pot exista două tipuri distincte de emulsii: unul în care uleiul este dispersat în apă (U/A) și altul în care apa este dispersată în faza uleioasă (A/U). Pe lîngă emulsiile obișnuite, pot fi obținute emulsii cu mai multe faze (fig. 76). De exemplu, la dispersarea unui ulei în faza apoasă a unei emulsii de tipul A/U cu trei faze distincte.

Substanțele medicamentoase solubile în apă și cu gust neplăcut (amar) implică mai multe dificultăți decît uleiurile, deoarece rămîn în faza discontinuă apoasă a emulsiei U/A. Gustul unor astfel de medicamente solubile poate fi mascat prin emulsionare dublă: substanța medicamentoasă se încorporează în faza internă a unei emulsii U/A — rezultă o emulsie de tipul A/U/A, preferabilă mai ales pentru uz pediatric.

Tipurile de emulsii diferă esențial atît după condițiile preparării, cît și conform proprietăților. Tipul emulsiei poate fi determinat prin diferite probe: diluare, colorare, conductibilitate electrică, cu ajutorul plăcii parafinate etc.

Proba de diluare se efectuează astfel: pe o lamă de sticlă se picură două picături adiacente — una de emulsie și alta de apă. Dacă ele la atingere se amestecă, emulsia este de tipul U/A, iar dacă picătura de apă se înlocuiește cu cea de ulei și ambele se amestecă, emulsia este de tipul A/U (*Pekering*).

Proba de colorare se execută cu aplicarea soluțiilor de albastru de metilen și de sudan III. Dacă emulsia se amestecă cu soluția de albastru de metilen și apare colorație omogenă, ea este de tipul U/A. Procesul în aceleași condiții cu soluția de sudan III, dacă emulsia se colorează uniform, ea este de tipul A/U (*Robertson*).

Proba de conductibilitate electrică este mai ridicată în cazul emulsiilor U/A, comparativ cu emulsiile A/U (*Gleyton*).

Proba cu placa parafinată se efectuează astfel: pe o lamă de sticlă acoperită cu un strat subțire și uniform de parafină se pune o picătură de emulsie: dacă ultima umețează parafina, emulsia este de tipul A/U, iar dacă nu — de tipul U/A.

Emulsionarea este determinată de necesitatea folosirii unor asocieri de uleiuri cu apă sau soluții apoase, în care uleiurile se dozează mai precis. Administrarea substanțelor medicamentoase sub formă de emulsii permite:

mascarea gustului dezagreabil al senzației uleioase care însoțește administrarea orală a uleiurilor;

atenuarea acțiunii iritante a unor substanțe asupra mucoaselor;

sporirea absorbției grăsimilor de către mucoasa intestinală (grăsimile emulsionate sînt hidrolizate mai ușor de sucul pancreatic);

mărirea biodisponibilității unor substanțe medicamentoase insolubile în apă, dar solubile în uleiuri.

Dacă diametrul particulelor este mai mic de 1 nm, administrarea în emulsii a unor uleiuri sau grăsimi permite absorbția directă.

Emulsiile pot fi recomandate ca bază la crearea preparatelor combinate, rezultate din asocierea substanțelor medicamentoase hidrofiele, precum și celor hidrofobe. Ele nu sînt lipsite, însă, și de unele dezavantaje: instabilitate fizică, chimică și microbiologică, preparare dificilă. Sub acest aspect, emulsiile se întîlnesc în practica farmaciei mai rar decît alte preparate și ocupă circa 1% din receptura extemporală. Pe bună dreptate, ele sînt trecute în forme medicamentoase preparate la uzină, unde se aplică mai pe larg agenți de emulsionare de tip nou, conservanți și dispozitive de emulsionare. Spre exemplu, folosirea instalațiilor speciale cu oscilații ultrasonore permite obținerea ultraemulsiilor cu un înalt grad de dispersie (mărirea particulelor e micșorată pînă la 0,5 nm), care pot fi administrate și parenteral.

Clasificarea emulsiilor

Clasificarea tradițională distinge emulsii naturale și artificiale. Emulsiile naturale sau din semințe (*emulsia ex seminibus*) sînt obținute din semințe de plante ce conțin uleiuri, emulsionarea fiind datorată prezenței în semințe a unor emulgatori. Emulsiile artificiale (*emulsa ex oleis*) se prepară din uleiuri cu ajutorul emulgatorilor și mai sînt numite emulsii uleioase.

Conform modului de administrare, emulsiile pot fi grupate în: emulsii pentru uz intern, emulsii pentru uz extern și emulsii parenterale (injecții intravenoase). Emulsiile pentru uz intern sînt exclusiv de tipul U/A. Cele pentru uz extern pot fi aplicate pe suprafața pielii și pe mucoamebrane (pot fi atât de tipul U/A, cît și de tipul A/U), administrarea lor asigurînd fie o acțiune superficială, fie o anumită resorbție a substanțelor active, dependent de tipul de emulsie. Emulsiile parenterale prezintă preparate administrate intrave-

nos, sub formă de perfuzie (trebuie să corespundă restricțiilor monografiei «Injecții»).

Prepararea emulsiilor

Emulsiile din semințe se prepară, după cum s-a menționat, din semințe oleanginoase umectate prealabil cu apă, spălate și cojite prin triturare la mojar. Se adaugă în ele apoi restul de apă, totul se strecoară prin tifon dublu. Dacă în rețetă nu sînt indicate raporturile, pentru a prepara 100,0 g de emulsie se iau 10,0 g semințe.

Uneori, semințele se spală cu apă încălzită la 60—70°C, iar triturarea inițială are loc în prezența zahărului luat în cantitate egală cu masa lor, și cu a zecea parte de apă din masa semințelor. Dacă semințele se triturează fără zahăr și apă, o parte din ulei se elimină sub formă de picături mici, ceea ce dificultează emulsionarea.

Exempli causa: Rp.: *Emulsi seminis Cucurbitae 100,0*

D. S. Intern, câte o lingură de 3 ori/zi.

Rețeta indică prepararea unei forme medicamentoase lichidă — emulsie din semințe, pentru uz intern, de tipul U/A.

Semințele de dovleac conțin circa 40% ulei gras siccativ și emulgator sub formă de albumine, pectine, globuline (0,43%). Ele se curăță numai de coajă (tegumentul seminal intern de culoare verde e lăsat intact, întrucît conține peporetină, care posedă acțiune antihelmintică).

Semințele curățate de coajă (10,0 g) se zdrobesc la mojar și se triturează cu o cantitate egală de zahăr cristalizat, pînă se obține o pastă. Se adaugă apă, a zecea parte din masa semințelor; totul se triturează minuțios, pînă rezultă o pastă fină și omogenă, care se diluează apoi cu restul de apă. Emulsia obținută are aspect lăptos alb-verzui; ea nu se strecoară prin tifon, pentru a evita înlăturarea tegumentului semințelor. Deoarece emulsia examinată alterează ușor, ea se prepară *ex tempore*, fiind administrată ca medicament antihelmintic în teniază.

Exempli causa: Rp.: *Emulsi seminis Amygdali dulcis 100,0*

D. S. Intern, câte o lingură de 3 ori/zi.

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — emulsie de semințe, pentru uz intern, de tipul U/A. Cantitatea de semințe nu este indicată în rețetă, de aceea, pentru a prepara 100,0 g emulsie, se iau 10,0 g semințe de migdal dulce (conțin 50—60% ulei gras și nuclealbumină — emulgator natural).

Semințele de migdal dulce se curăță de coajă și tegumentul colorat bogat în tanin, pentru a evita colorarea emulsiei (tegumentul se înlătură prin macerarea semințelor timp de cîteva minute în apă caldă la 50—60°C). După curățare, semințele se toarnă în mojar de porțelan adînc și, adăugînd la ele 20 picături de apă, se zdrobesc, apoi se triturează pînă la obținerea unei mase păstoase omogene, la care se adaugă restul de apă. Emulsia rezultată se stre-

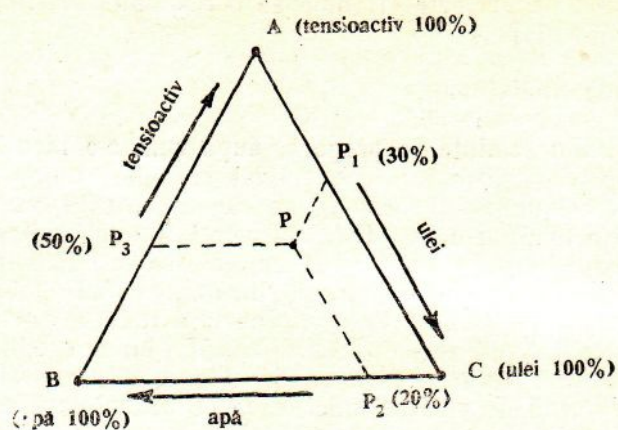


Fig. 77. Raportul componentelor din emulsie

coară în flacon calibrat printr-un strat dublu de tifon, se adaugă apă pînă la masa totală 100,0 g.

Emulsiile uleioase sînt constituite de obicei din trei componente de bază (ulei, apă și emulgator), la care pot fi adăugate diferite substanțe medicamentoase, conservanți, aromatizanți etc. Relațiile reciproce și raportul dintre componentele de bază ale emulsiei, care influențează procesul de emulsionare și stabilitatea sistemului, pot fi prezentate prin diagramă ternară, în care orice punct de pe suprafața triunghiului echilateral corespunde cu proporțiile determinate ale celor trei componente (fig. 77).

Emulsii stabile pot fi obținute doar cu anumite proporții de ulei, apă și emulgator, zona acestor emulsii fiind foarte limitată. Faptul poate fi ilustrat prin sistemul *apă—ulei de parafină—tensioactiv neionic* (BHL 8,5) (fig. 78).

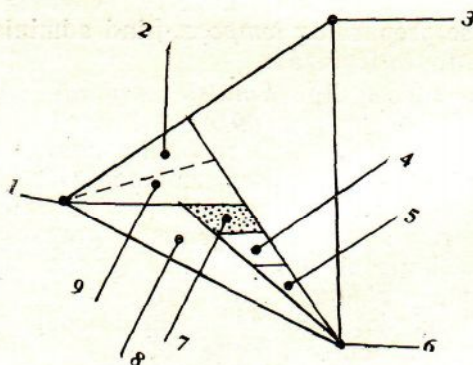


Fig. 78. Diagrama ternară a formelor de emulsii și a stabilității lor:

1 — apă; 2 — dispersii micelare; 3 — tensioactiv neionic; 4 — emulsii grosiere; 5 — emulsii instabile; 6 — ulei de parafină; 7 — emulsii fine; 8 — cremare; 9 — emulsii.

Metoda de preparare a emulsiilor se alege dependent de modul de asociere a emulgatorului cu fazele lichide — uleiul și apa. Pentru a obține emulsii stabile cu dispersare fină a emulgatorului între cele două faze, este necesar a transforma energia mecanică aplicată la emulsionare în energie superficială.

La prepararea emulsiilor în farmacii pot fi aplicate mai multe metode, dependent de natura și cantitatea agentului emulsiv, substanța de emulsionat și calea de administrare a emulsiei. Printre ele vom menționa: metoda gumei uscate, metoda gumei umede, metoda flaconului, metoda rusească, metoda seringii etc. Raportul dintre cele trei componente pentru prepararea emulsiei primare vor fi indicate astfel: E:U:A.

Metoda gumei uscate — $(E+U)+A=(1+2)+1,5$ — este cunoscută și sub numirea *metoda continentală* (Bodrimon), fiind aplicată de obicei la prepararea emulsiilor U/A, mai ales când în calitate de emulgator sînt utilizați gelatoza, guma arabică, guma tragacantă și altele.

După metoda gumei uscate se realizează în primul rînd emulsia primară (*corpus emulsi*), constituită din 10 părți ulei, 5 părți gumă și 7,5 părți apă. Într-un mojar cu fund plat, pereții aproape verticali și volum de 3—4 ori mai mare decît cel al emulsiei primare se triturează minuțios uleiul cu gelatoză (gumă arabică, lapte uscat) fin pulverizată, pînă la obținerea unui amestec omogen. La amestec se adaugă apă, fie imediat, fie în porțiuni mici; totul se triturează energic pînă la obținerea unei paste albe vîscoase, care constituie emulsia primară.

La finele procesului se aude un sunet specific, emulsia are aspect omogen și lucios, iar în caz de nereușită amestecul este puțin uniform avînd aspect perlat, dat fiind prezența în el a picăturilor de ulei nefixate. Pistilul trebuie mișcat numai într-un sens — altfel emulsia primară se va distruge. Sub acțiunea forței de forfecare are loc subțierea emulsiei și divizarea în particule mai mici, intervalele fiind aproape regulate (fig. 79). Emulsia primară rezultată se diluează cu restul cantității de apă adăugată în mici porțiuni, agitînd bine amestecul pentru a-l omogeniza.

Metoda gumei umede — $(E+A)+U=(1+1,5)+2$ — este cunoscută și sub numele *metoda engleză*. În ea agenții de dispersie sînt utilizați exclusiv sub formă lichidă: mucilag de gumă, de metilceluloză, soluție de gelatoză, gălbenuș de ou etc. Proporțiile de ulei, gumă (emulgator) și apa sînt echivalente cu cele din metoda continentală. Se prepară mai întîi mucilagul omogen de emulgator, la care se adaugă în porțiuni mici uleiul. Totul se triturează minuțios după fiecare adăugare; emulsia primară se diluează cu restul cantității de apă, adăugată în porțiuni mici.



Fig. 79. Mecanismul de formare a particulelor fazei dispersate la emulsionare (după Taylor)

O deosebită importanță la prepararea emulsiei primare are cantitatea optimă de apă. Când se adaugă o cantitate de apă mică, emulsia este prea viscoasă și se taie. Acest lucru poate fi evitat lăsînd emulsia în repaus pe 1—3 min și adăugînd apoi la ea cîteva picături de apă, după ce se continuă triturarea și adăugarea uleiului. Dacă se adaugă o cantitate mare de apă, emulsia devine fluidă, ceea ce face imposibilă emulsionarea ulterioară a uleiului.

Metoda flaconului sau metoda agitării — $(U+E) + A = (1+1) + 1$ — se aplică în cazul cantităților mici de emulsie, mai ales în emulsionarea uleiurilor volatile și compușilor similari. Emulsiile se realizează în flacon uscat, dat fiind că apa aderentă la sticlă provoacă aglomerarea gumei.

Uleiul se amestecă în flacon cu emulgatorul fin pulverizat, pînă la umectarea gumei. La amestecul omogen se adaugă imediat o cantitate de apă egală cu cea de ulei, se agită viguros (mișcări de biciuire), pînă la formarea emulsiei primare. Ultima se diluează cu restul cantității de apă, agitînd energic după adăugarea fiecărei porțiuni de apă.

Emulsiile cu uleiuri volatile sau alte lichide similare necesită o cantitate mai mare de emulgator decît în cazul folosirii uleiurilor grase fixe. Obișnuit, se folosesc părți egale de gelatoză și ulei volatil. O cantitate mai mare de emulgator compensează viscozitatea mică a uleiurilor volatile.

Metoda rusească — $(A+U) + E = (1,5+2) + 1$. Într-un pahar se cîntărește apa, se adaugă peste ea uleiul. Ambele lichide se toarnă în mojar, unde a fost prealabil triturată cantitatea necesară de emulgator. Amestecul se triturează minuțios pînă la formarea emulsiei primare, care se diluează apoi cu restul cantității de apă, adăugată treptat.

Metoda seringii — $(E+U) + A = (1+2) + 1,5$ — se aplică la prepararea cantităților mici de emulsii. Guma și uleiul se amestecă pînă la omogen, se adaugă apa. Amestecul rezultat se aspiră într-o seringă și se împinge afară (operația se repetă de 8—10 ori; emulgatorul se ia fin pulverizat, pentru a evita obstrucția orificiului seringii).

Cauze de nereușită a emulsiilor. O emulsie nu reușește atunci cînd:

se schimbă raportul optim dintre componente (în special cînd există insuficiența cantității de emulgator);

se utilizează un agent de emulsionare neadecvat;

se aplică o ordine nepotrivită de amestecare sau triturare a emulgatorului cu uleiul;

se triturează fără răbdare, precum și în ambele sensuri, ceea ce face posibilă ciocnirea dintre globule și contopirea lor;

se triturează cu viteză mare, ceea ce duce la distrugerea (rupearea) emulsiei;

se diluează prematur emulsia primară sau peste limita de încorporare a fazei de dispersat.

Raportul fază-volum mai mare de 60% provoacă obținerea emul-

siilor instabile. O influență negativă asupra stabilității emulsiilor pot avea și schimbările accentuate ale temperaturii: creșterea temperaturii în cazul prezenței în sistem a unui emulgator termolabil poate duce la separarea fazelor, iar la înghețare cristalele de gheață din faza apoasă pot distruge pelicula interfacială de emulgator.

Nu se recomandă de adăugat la emulsii agenți de coagulare (electroliti, deshidranți etc.), care pot provoca în anumite condiții distrugerea lor. Electroliti în cantități mari, dat fiind efectul de salifiere provoacă spargerea emulsiei.

Se vor aplica cu precauție și diferite siropuri. Spre exemplu, siropul simplu de zahăr posedă efect de deshidratare și distruge emulsia, iar cele corective cu mediu acid (de zmeură, vișine etc.) provoacă coagularea ei.

Aparatul utilizat la emulsionare. Pentru a obține emulsii fine stabile, sînt necesare o amestecare și o agitare suficiente. Triturarea la mojar nu permite totdeauna realizarea unor așa emulsii, de aceea în practica farmaceutică se recurge la aplicarea aparatului (malaxoare sau agitatoare, omogenizatoare).

Agitatoarele utilizate la amestecarea fazelor emulsiilor posedă dispozitive de forfecare și măcinare, constituite dintr-o elice cu palete, care pot avea diferite configurații (fig. 80). Ultimele execuții lovituri puternice, mărunțind materia supusă emulsionării; gradul de dispersie depinde de viteza cu care se mișcă elicea.

Obișnuit, agitatoarele pot asigura numai o dispersie grosieră. Alte dezavantaje ale acestor mașini constau în faptul că ele favorizează încorporarea aerului în emulsie, precum și dimensiuni mari și neuniforme ale globulelor fazei dispersate.

Pentru a desăvîrși calitatea emulsiilor grosiere rezultate, ele trebuie omogenizate. Principiul funcționării omogenizatoarelor se bazează pe agitarea emulsiei grosiere sub presiune și trecerea for-

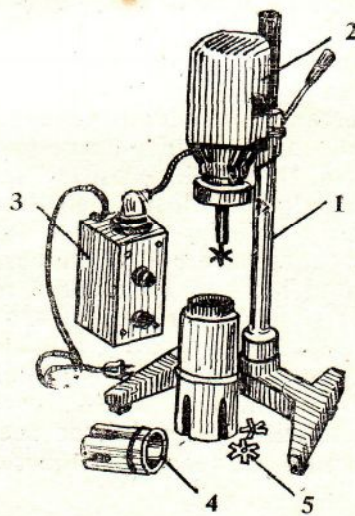


Fig. 80. Malaxor tip MR-302:
1 — tijă cu suport; 2 — motor electric cu agitator; 3 — dispozitiv de reglare a turății agitatorului; 4 — vase de emulsionare; 5 — elice de rezervă

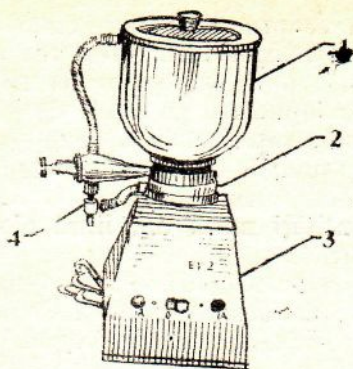


Fig. 81. Omogenizator electric pentru prepararea suspensiilor și emulsiilor tip EV-2:

1 — pîlnie de alimentare; 2 — dezintegrator; 3 — motor electric; 4 — robinet de evacuare.

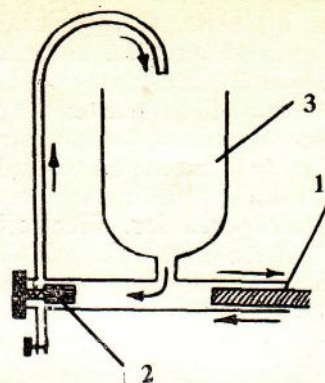


Fig. 82. Schema omogenizatorului cu valvă pentru prepararea emulsiilor:

1 — piston; 2 — duză; 3 — pîlnie de alimentare.

țată printr-un orificiu foarte fin al unei valve (fig. 81, 82). Emulsia se aspiră cu un piston dintr-o pîlnie de alimentare și se împinge cu presiune mare prin duze extrem de înguste: la trecerea prin orificiul apar forțe de desfacere și forfecare a emulsiei.

Includerea substanțelor medicamentoase în emulsii. În componența emulsiilor pot fi prescrise diferite substanțe medicamentoase. Includerea acestora în formele medicamentoase este influențată de o serie de factori și condiții.

Substanțele hidrosolubile se dizolvă în 1/3—1/4 din cantitatea de apă destinată pentru diluarea emulsiei primare, iar soluția obținută se adaugă la emulsia finită. Substanțele liposolubile (camforul, mentolul, anestezina, vitaminele liposolubile, hormonii etc.), cu excepția fenilului salicilat și benzonaftolului, se dizolvă prealabil în ulei, măbind cantitatea emulgatorului proporțional cu cea a substanțelor dizolvate, apoi se emulsionează după cum s-a descris mai sus.

Substanțele insolubile în apă și ulei (sulfamidele) trebuie transformate mai întâi în pulbere foarte fină, apoi triturate cu emulsia rezultată. În caz de necesitate, la amestec se adaugă o cantitate mică de emulgator folosit în emulsia primară.

Fenilul salicilat și benzonaftolul dizolvate în ulei hidrolizează greu în intestin, proprietățile curative ale lor fiind la fel mai slabe. În mediul bazic al intestinului fenilul salicilat hidrolizează în acid salicilic și fenol, care acționează puternic asupra florei microbiene: acidul salicilic și fenolul se elimină parțial din organism prin rinichi și pot acționa căile urinare ca dezinfecanți. Benzonaftolul hidrolizează în acid benzoic, care posedă aceleași proprietăți ca și acidul salicilic și fenolul, de aceea substanțele sus-menționate trebuie incluse sub formă de pulbere foarte fină, prin triturare cu emulsia obținută.

Lichidele (tincturile, extractele fluide, soluțiile alcoolice, siropurile etc.) se adaugă la emulsia rezultată direct în flaconul de livrare. Siropurile se diluează prealabil cu apa.

Emulsiile cu lichide se prepară în condiții igienice deosebite, deoarece pot fi ușor contaminate de microorganisme, care cauzează alterarea lor. Se pregătesc *ex tempore* și se livrează cu mențiunile: «A agita înainte de administrare», «A păstra la rece».

Exemple de preparare a emulsiilor uleioase. Conform indicațiilor Farmacopeii, emulsiile uleioase se prepară de obicei din ulei de piersic sau floarea-soarelui. În lipsa altor indicații, din 10,0 g ulei se prepară 100,0 g emulsie. Dacă în rețetă nu este indicat emulgatorul, selectarea lui rămâne pe seama farmacistului.

Exemplu cauză: **Rp.: Emulsi oleosi 200,0**

D. S. Intern, câte o lingură de 3 ori/zi.

Avem prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — emulsie uleioasă de uz intern. Pentru a o prepara, se iau 20,0 g ulei, 10,0 g gelatoză (gumă arabică, lapte uscat etc.) și 15,0 g apă pentru emulsia primară. Cantitatea de apă pentru diluarea emulsiei va constitui: $200 - (20 + 10 + 15) = 155,0$ g.

Emulsia primară poate fi preparată după metoda gumei uscate: se toarnă în mojar 10,0 g pulbere de gelatoză, care se triturează minuțios; se adaugă 20,0 g ulei de piersic, totul se amestecă imediat pînă la obținerea unei mase omogene dense, apoi la masa rezultată se adaugă 15,0 g apă și se triturează energic pînă rezultă o pastă albă viscoasă — emulsia primară (momentul final se apreciază după sunetul caracteristic). Se diluează emulsia cu restul cantității de apă, adăugată în porțiuni mici, agitînd energic pentru omogenizare.

Dacă emulgatorul se utilizează sub formă de mucilag, la prepararea emulsiei se va folosi metoda gumei umede.

Exemplu cauză: **Rp.: Olei Ricini 10,0**

Sol. Methylcellulosae q. s.

U. f. emulsum 100,0

M. D. S. Intern, câte o lingură de desert de 3 ori/zi.

În rețeta examinată e prescrisă o formă medicamentoasă lichidă — emulsie uleioasă pentru uz intern, cu conținut de metilceluloză în calitate de emulgator.

Mai întîi se prepară hidrogelul de metilceluloză: se cîntăresc 5,0 g metilceluloză, la care se adaugă 50,0 g apă la temperatura de 80° — 90° C; se lasă în repaus, apoi se adaugă 35,0 g de apă rece și se amestecă pînă la soluție omogenă translucidă. O parte de hidrogel se trece în mojar, unde se adaugă în porțiuni mici 10,0 g ulei de ricin; totul se triturează pînă la obținerea emulsiei primare, care se diluează apoi cu restul de hidrogel.

Exemplu cauză: **Rp.: Mentholi 1,0**

Olei Amigdalorum 20,0

Aquae purificatae ad 200,0

M. D. S. Intern, cite o lingură de 3 ori/zi.

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă e o emulsie uleioasă pentru uz intern, cu conținut de mentol, solubil în ulei.

La încălzire ușoară (40—50°C), mentolul se dizolvă în uleiul de migdale, deci faza uleioasă va constitui 21,0 g. Se mai iau încă 1,0 g emulgator; pentru emulsionare se vor lua în total 11,0 g gelatoză (gumă arabică, lapte uscat etc.). Cantitatea de apă pentru prepararea emulsiei primare va alcătui 16,0 g; pentru diluare se vor lua 152,0 g apă.

Emulsia primară se prepară prin metoda gumei uscate: într-un mojar uscat se triturează gelatoza, se adaugă la ea uleiul cu conținut de mentol, se continuă triturarea pînă la obținerea unei mase omogene, apoi se adaugă apa, mestecînd energic pînă se obține emulsia primară. Ultima se diluează cu restul de apă și se omogenează.

Exempli causa: **Rp.:** *Emulsi ex oleis Ricini 100,0*

Phenylis salicylatis 1,0

M. D. S. Intern, cite o linguriță de 5 ori/zi.

Forma medicamentoasă lichidă prescrisă prezintă o emulsie-suspensie, cu conținut de fenil salicilat încorporat sub formă de suspensie. Din 10,0 g ulei de ricin, 5,5 g gelatoză (0,5 g gelatoză se utilizează la stabilizarea fenilului salicilat) și 10,0 g apă se prepară prin metoda gumei uscate emulsia primară. La ea se adaugă fenilul salicilat fin pulverizat, se triturează minuțios. Sistemul combinat rezultat (suspensia-emulsie) se diluează cu apă pînă la masa 101,0 g. Preparatul se etichetează pentru uz intern, cu mențiunea: «A agita înainte de administrare», «A păstra la rece».

Exempli causa: **Rp.:** *Emulsi Benzylis benzoatis 100,0*

D. S. Extern, în tratamentul scabiei și în pediculoză.

Formă medicamentoasă lichidă prescrisă e o emulsie pentru uz extern, cu conținut de benzil benzoat — lichid uleios, practic insolubil în apă. Pentru a prepara 100,0 g emulsie se iau 20,0 g benzil benzoat, 2,0 g săpun medicinal sau emulgator T-2 și 78,0 g apă caldă. Săpunul (emulgatorul T-2) se dizolvă în apă caldă, se adaugă benzilul benzoat, se agită intens. Preparatul finit se eliberează cu mențiunea «A agita înainte de administrare». Valabilitate — 7 zile.

Emulsia poate fi preparată și după alte prescripții. Spre exemplu, în Farmacopeea Britanică se menționează următoarea formulă: benzil benzoat 5,69 g, trietanolamină 0,178 g, acid stearic 0,65 g, apă la 28,41 g. Emulsionarea se produce datorită trietanolaminei stearat, obținută pe parcursul preparării medicamentului. Procesul de preparare e următorul: se topește la baie de apă acidul stearic împreună cu benzilul benzoat; trietanolamina se dizolvă în apă și se încălzește la aceeași temperatură cu faza uleioasă; se amestecă cele două faze și se agită pînă la răcire. Emulsia rezultată conține 20% benzil benzoat.

Stabilitatea emulsiilor

Stabilitatea emulsiilor poate fi de trei tipuri: fizică, chimică și microbiologică.

Stabilitatea fizică se caracterizează prin menținerea aspectului omogen al emulsiilor și lipsa coalescenței globulelor fazei interne. Instabilitatea emulsiilor se poate manifesta prin inversia fazelor, dezemulsionare și cremare — fenomene ce se pot influența reciproc.

Pentru a mări stabilitatea fizică a emulsiilor pot fi utilizate diferite procedee tehnologice, spre exemplu metoda de inversie a fazelor. La aceasta, emulgatorul se topește pe baia de apă la 70—75°C împreună cu faza uleioasă, se adaugă treptat o parte de apă fierbinte și se emulsionează pînă se obține o emulsie A/U. La emulsie se adaugă restul de apă, care duce la inversia fazelor, apoi se continuă emulsionarea, răcind emulsia pînă la 25°C: rezultă o emulsie U/A.

Stabilitatea chimică prevede atât stabilitatea substanțelor medicamentoase, cît și lipsa interacțiunilor chimice între componentele emulsiei. Instabilitatea chimică se poate reflecta asupra stabilității fizice a emulsiilor, care se pot distruge în urma oxidării, saponificării, hidrolizei ingredientelor, interacțiunii între ele.

Uleiurile și hidrocarburile folosite la prepararea emulsiilor se discompun ușor în urma oxidării și hidrolizei. Se știe că uleiurile, cu excepția celui de vaselină, prezintă trigliceride cu conținut sporit de acizi grași nesaturați, ușor supuși autooxidării, ce are loc sub formă de reacție în lanț catalizată de lumină, căldură, metale grele etc. Ca urmare, rezultă aldehide, cetone, peroxizi, hidroperoxizi, care schimbă aspectul emulsiei și duc la apariția unui miros neplăcut. Viteza de oxidare a fazei uleioase e influențată și de gradul de dizolvare în sistem a oxigenului, care poate fi încorporat la emulsionare.

Cu scopul de a mări stabilitatea chimică a emulsiilor poate fi recomandată păstrarea la loc rece și ferit de lumină, închiderea etanșă a flaconului de eliberare, folosirea antioxidanților (butiloxitoluol, butiloxianizol, propil galat, ascorbil palmitat etc.). Este necesar de folosit și procedee tehnologice ce reduc la minimum încorporarea oxigenului.

Discompunerea hidrolitică poate fi micșorată prin alegerea mărimii optime a pH-ului mediului, iar substanțele ușor oxidabile și ușor saponificate pot fi protejate prin solubilizare cu miclele de emulgatori.

Stabilitatea microbiologică. Emulsiile prezintă o formă medicamentoasă ce poate fi ușor contaminată de microorganisme, care produc diferite transformări: apariția gazelor, modificări reologice, de culoare, miros etc. Condiții favorabile dezvoltării bacteriilor, mucegaiurilor și fermenților creează prezența în emulsii a proteinelor, tensioactivilor neionici, hidraților de carbon, sterolilor și a mediului apos. Indicații cu privire la puritatea microbiologică a emulsiilor farmaceutice nesterile lipsesc, însă unele recomandatii

pot fi date: la 1,0 g de emulsie nu trebuie să revină mai mult de 100—1000 bacterii aerobe nepatogene, 100 fungi de mucegai; microorganismele patogene trebuie excluse.

Creșterea microorganismelor influențează și tensiunea interfațială, pH-ul fazei apoase, tipul de emulsie, prezența oxigenului și a corectorilor de gust și miros, modul de ambalare etc. Iată de ce apare necesitatea ca emulsiile să fie preparate în condiții aseptice și ca la ele să se adauge conservanți și antiseptice (esterii acidului parahidroxibenzoic: nipagin, nipasol; acizii benzoic și sorbinic; fenoli etc.), eficacitatea antibacteriană a cărora depinde de hidrofobicitatea relativă a conservanților, care determină capacitatea de trecere din mediu apos și de fixare la suprafața microorganismelor, precum și de concentrația conservanților în mediul apos.

Vom menționa că o dată cu mărirea hidrofobicității efectul de conservare scade din cauza repartizării și acumulării conservantului în faza uleioasă, în micellele tensioactivului. De aceea se recomandă, spre exemplu, folosirea unui amestec de nipagin, ușor solubil în apă, și de nipasol, puțin solubil, însă mai activ.

În mediu bazic, parabenii hidrolizează și devin inactivi, iar pH-ul poate interveni și influența activitatea conservanților, care disociază. În stare neionizată, substanțele antiseptice penetrează membrana bacteriană, de aceea prin modificarea gradului de disociere o dată cu creșterea pH-ului fazei apoase, activitatea antisepticilor, care au caracter de acizi slabi, scade. Se recomandă, deci, ca acizii benzoic și sorbinic să fie utilizați la valoarea pH-ului mai mică de 5.

Cu micșorarea pH-ului crește procentul formei nedisociate mai active, însă, ca și în cazul parabenilor, efectul de conservare scade datorită mării solubilizării în micellele tensioactivului și solubilității în uleiuri.

Moleculele substanței conservante nu trebuie să reacționeze cu componentele emulsiei: formarea de complecși cu agenții tensioactivi neionici duce la descreșterea activității conservantului. Actualmente se caută prin experimente așa conservanți, care se vor dizolva bine în apă și vor poseda activitate antibacteriană sporită. Din grupul de conservanți ce corespund acestor cerințe se recomandă sărurile cuaternare ale compușilor de amoniu și piridină. De menționat că conservantul e considerat activ dacă timp de 3 săptămâni distruge 99% de bacterii sau în decurs de 6 luni nu permite creșterea numărului de fungi.

Aspectul biofarmaceutic al emulsiilor

Disponibilitatea biologică a substanțelor medicamentoase reflectă cantitatea relativă de substanță ce s-a absorbit în sistemul sanguin și viteza cu care a decurs procesul. Pentru a ajunge în sistemul sanguin, substanța medicamentoasă trebuie să dilueze mai întâi din forma medicamentoasă, apoi să interacționeze cu țesuturile biologice și să fie transportată prin membranele biologice.

Emulsiile, dependent de scopul lor, trebuie să elibereze rapid și deplin substanța medicamentoasă sau să exercite o acțiune prolongată a ei.

Pentru a regla disponibilitatea biologică a substanțelor medicamentoase din emulsii, se vor lua în considerație următoarele momente:

natura substanței medicamentoase (hidrofilă sau hidrofobă);
starea substanței medicamentoase (soluție moleculară, suspensie sau emulsie în cazul lichidelor);

faza în care este localizată substanța (apoasă, uleioasă sau fază lichid-cristalină a tensioactivului).

Tipul de emulsie influențează considerabil difuzia substanțelor hidrofile și hidrofobe. În difuzia substanțelor din faza internă a emulsiei există o barieră energetică, constituită din mediul dispersant, în care substanțele nu se dizolvă sau umectează slab, ceea ce duce la micșorarea vitezei de difuziune. Pentru a prolonga acțiunea substanțelor hidrofobe pot fi recomandate emulsiile de tipul A/U, iar dacă e nevoie de a o accelera — emulsiile U/A.

Faza uleioasă prezintă o barieră mai dificilă pentru transportul substanțelor hidrofobe în comparație cu faza apoasă pentru hidrofilii. Faptul poate fi explicat prin prezența în mediul apos a tensioactivului, care, datorită proprietăților umectante și solubilizante, asigură transportul substanțelor hidrofile către biomembrane. Spre exemplu, sulfamidele hidrosolubile, antibioticele își manifestă acțiunea antibacteriană numai în emulsiile U/A, iar antisepticii hidrofobi sînt activi în ambele tipuri.

Pentru a prolonga acțiunea substanțelor medicamentoase se recomandă folosirea emulsiilor multiple (U/A/U sau A/U/A). Substanțele localizate în faza cea mai adîncă, pentru a contacta cu membranele biologice, trebuie să străbată cîteva faze. Efectul maxim de prolongare poate fi atins și cu ajutorul substanțelor osmotice active (natriu clorid sau sorbit), care se încorporează în faza internă a emulsiei A/U/A. Acest tip de emulsii este preferabil pentru substanțele anticancerogene (5—floruracil, bleomicină etc.), care prolongează acțiunea emulsiilor și micșorează toxicitatea.

Proprietățile mediului dispersant pot influența biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase. Dacă substanța este solubilă în mediul dispersant, ea difuzează mai bine către membranele biologice, deoarece lipsește bariera energetică. Asupra difuziei poate influența în acest caz viscozitatea mediului dispersant, care poate fi mărită prin introducerea în componența emulsiei U/A a substanțelor ce formează geluri (derivații celulozei și acidului alginic, diferite poliglucide care leagă apa).

Biodisponibilitatea emulsiilor U/A poate fi reglată și prin adăugarea solvenților hidrofilii neapoși (propilenglicoli, polietilenglicoli, glicerol, dimexid etc.), care sporesc viscozitatea și stabilitatea lor. Spre exemplu, adăugarea a 15—20% propilenglicol mărește biodisponibilitatea steroizilor la aplicarea pe piele, iar 30—35% de această substanță pot menține timp îndelungat concentrația

sanguină a steroizilor. La concentrații mai mari de 60% propilenglicolul distruge membrana biologică și ca rezultat steroizii se absorb în cantități mari în sânge.

Originea emulgatorului poate modifica biodisponibilitatea emulsiilor. De exemplu, tensioactivii cationactivi, spre deosebire de tensioactivii neionogeni și anionactivi, micșorează acțiunea bacteriostatică a substanțelor hidrofobe cu conținut de nitrogrupă (nitrofuranele, nitazolul, ciminalul etc.); fapt ce poate fi explicat prin interacțiunea dipolionică dintre ele.

Dispersitatea influențează biodisponibilitatea și efectul terapeutic al emulsiilor pentru uz intern și parenteral, care, cu micșorarea globulelor fazei uleioase, absorb mai ușor. Pentru emulsiile cu conținut de compuși de carbon complet sforați, utilizați ca substituenți ai sîngelui, mărirea gradului de dispersie duce la scăderea toxicității și sporirea perioadei de semieliminare din organism.

Verificarea calității emulsiilor și căile de perfecționare a lor

Emulsiile trebuie să aibă aspect lăptos, omogen și să fie lipsite de impurități mecanice. În caz de necesitate, se determină tipul de emulsie, prin una dintre metodele descrise anterior. Emulsiile nu trebuie să separe la centrifugare (1,5 mii rotații pe minut). Ele se socot stabile dacă rezistă la încălzire la 50°C și nu dezemulsionează.

Se verifică și abaterile de la masa prescrisă în rețetă. Emulsiile nu trebuie să aibă miros neplăcut. Flaconul de livrare trebuie eliberat cu mențiunea: «A agita înainte de administrare», «A păstra la rece».

Emulsiile pot fi desăvârșite prin mai multe căi, dintre care vom menționa: folosirea pe larg a emulgatorilor de tip nou, a conservanților, antioxidanților și altor substanțe auxiliare; utilizarea aparatelor de emulsionare cu intensificarea procesului (omogenizatoare cu ultrasunete); căutarea unor noi metode obiective de verificare a calității.

SOLUȚII EXTRACTIVE APOASE (INFUZII ȘI DECOCTURI)

Infuziile și decocturile prezintă soluții extractive apoase, obținute din produse vegetale sau soluții apoase preparate din extracte standardizate. Condițiile de preparare și restricțiile privind calitatea soluțiilor extractive apoase sînt menționate în monografia farmaceutică «Infusa et decocta».

Soluțiile extractive apoase se folosesc atât pentru uz intern (mixturi), cît și extern (comprese, spălături). După originea lor fizico-chimică, ele pot fi considerate sisteme polidisperse alcătuite din soluții adevărate ale principiilor active, soluții coloidale și soluții de substanțe macromoleculare extrase din produse vegetale. Acest fapt trebuie prevăzut la adăugarea substanțelor medicamen-

toase în soluții, pentru a evita interacțiunile nedorite dintre componente.

Deja Galenus menționa preparate ce conțineau principii active din produse naturale. Secole la rând au fost folosite pe larg în medicină așa-numitele extracte galenice: infuzii, decocturi, tincturi și extracte fluide, moi sau uscate obținute din plante, precum și preparate clasice, care s-au bucurat de popularitate. Însă dat fiind dificultățile în procurarea unor produse vegetale cu compoziție constantă, în standardizarea produselor finite și folosirea unor metode de control reproductibile, interesul față de aceste preparate, cu regret, a scăzut.

Actualmente utilizarea unor substanțe active rezultate fie prin extracție, fie prin sinteză a devenit mai avantajoasă, deoarece acțiunea terapeutică poate fi determinată cu exactitate, iar stabilizarea preparatelor poate fi realizată mai ușor. Concomitent, importanța preparatelor obținute prin extracție nu poate fi neglijată, în favoarea utilizării lor mai pe larg fiind faptul că prin extracție poate fi obținut un total de principii active, deseori preferabil substanțelor izolate sau sintetizate, deoarece posedă o acțiune completă și fină. De exemplu, o infuzie din foi de digitală acționează mai amplu datorită saponozidelor extrase o dată cu heterozidele cardiotonice, comparativ cu heterozidele izolate sau sintetizate. Din punct de vedere biofarmaceutic aceste preparate sînt mai avantajoase, deoarece principiile active ale lor se află în stare dizolvată. Un avantaj deosebit prezintă și faptul că astfel de medicamente pot fi preparate ușor în farmacie sau chiar de către bolnav.

Infuziile și decocturile sînt instabile fizic, chimic și microbiologic. Atît în procesul de preparare, cît și la păstrare în soluțiile extractive apoase pot surveni schimbări (coagularea substanțelor macromoleculare și a coloizilor; modificarea chimică a principiilor active; contaminarea cu microorganisme etc.), ceea ce reduce esențial termenul de păstrare. Dificultățile enumerate pot fi evitate prin folosirea diferitelor procedee tehnologice, precum și a substanțelor auxiliare (peptizatori, conservanți, stabilizanți etc.). Nu sînt rezolvate definitiv și problemele legate de individualizarea procesului tehnologic de preparare a soluțiilor extractive apoase dependent de proprietățile fizico-chimice ale principiilor active.

Scopul extracției constă în obținerea preparatelor farmaceutice care ar conține principiile active cele mai importante din produsele vegetale (alcaloizi, heterozide, vitamine, saponozide, uleiuri volatile, substanțe tanante, mucilagii etc.). Alături de aceste substanțe, produsele vegetale conțin în cantități apreciabile substanțe farmacologic inerte, care pot influența la rîndul lor procesul de extracție și constituie un balast. Din această categorie pot fi menționate: glucidele, amidonul, gumele, albuminele, proteinele, pectinele și celuloza.

Rolul extracției este de a separa substanțele active de cele inerte și de a obține din produsele vegetale un preparat mai concentrat

și mai stabil, precum și cu o acțiune farmacologică sigură, de aceea extracția substanțelor solubile trebuie să fie selectivă.

Infuziile și decocturile sînt forme de receptură specifice: se prepară în farmacie și se eliberează la cerere. Avînd ca vehicul apa, aceste preparate posedă stabilitate limitată.

Extracția din produse vegetale

Procesul examinat e alcătuit din mai multe etape, care au drept scop separarea cantitativă a principiilor active. Solventul folosit în extracție este numit extractiv sau menstruum, iar soluția rezultată — extract, produsul epuizat — reziduu. Extracția principiilor active din produsele vegetale este un proces complicat: substanțele active din celulă și solventul sînt separate de membrana celulei, starea fiziologică a căreia poate fi diferită.

Pentru prepararea soluțiilor extractive apoase se folosește numai produs vegetal uscat. În procesul uscării protoplasma se strînge în strat subțire, iar substanțele active din interiorul celulei precipită sub formă amorfă sau cristalizată; peretele celulozic este la fel lipsit de lichid și se zbircește. Deși celulele moarte pierd capacitatea osmotică, în prezența solventului ea se restabilește. Peretele celular se transformă în membrană poroasă permeabilă pentru lichid, iar procesul de extracție capătă caracter de difuziune.

Extracția se desfășoară prin două mecanisme principale: dizolvare directă și extracție propriu-zisă. Prima se produce atunci cînd lichidul de extracție vine în contact cu celulele de produs vegetal sfărîmate și depinde de gradul de fragmentare a produsului, ter-

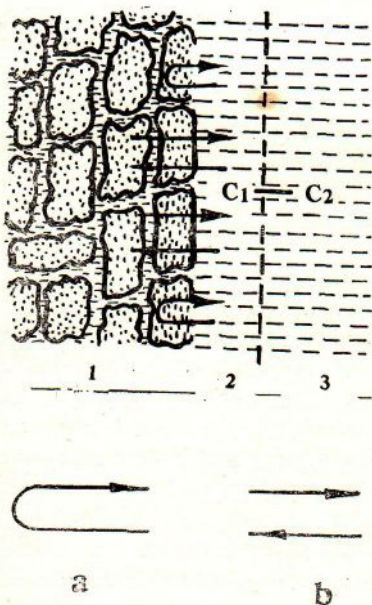


Fig. 83. Schema procesului de extracție:

a — dizolvare directă; *b* — extracție prin difuziune; 1 — produs vegetal; 2 — strat de frontieră solid-lichid; 3 — solvent; C_1 — C_2 — gradientul de concentrație a principiilor active

minîndu-se o dată cu epuizarea materialului format din celulele rupte. La extracția propriu-zisă solventul acționează asupra celulelor intacte (fig. 83).

Peretele celulozic al celulelor uscate, venind în contact cu lichidul (la macerare), absoarbe moleculele de solvent și se îmbibă, măriindu-se în volum. Prin legarea moleculelor de dizolvant de către rețeaua celulozică a peretelui celular, iau naștere spații intercelulare, care permit solventului, datorită dializei, să ajungă în interiorul celulei. Pătruns în celulă, solventul umectează principiile active (procesul depinde de polaritatea solventului și a substanțelor) și le dizolvă. Concomitent cu dizolvarea se desfășoară desorbția substanțelor legate cu substratul. Datorită diferenței de concentrații între soluția formată în celulă și solventul din afară, începe procesul de difuziune a substanțelor dizolvate prin peretele celular în solventul din spațiul intercelular, apoi în cel din macro- și microfisurile produsului vegetal și în solventul ce spală particulele materialului vegetal. Extracția e prevăzută, astfel, ca proces complex, alcătuit din câteva etape: dializă, dizolvare, desorbție și difuzie, care decurg particular și, concomitent, ca un tot întreg.

În extracție predomină procesele de difuzie, care se bazează pe egalarea concentrațiilor de principii active între soluția intracelulară și cea extracelulară. Deosebim difuziune moleculară și difuziune prin convecție.

Difuziune moleculară este numit procesul de pătrundere reciproc treptată a substanțelor de la frontiera de contact și a celor aflate în repaus macroscopic, el fiind determinat de energia cinetică a moleculelor: cu cât este mai mare energia, cu atât mai intens decurge difuzia (se observă mai ales la ridicarea temperaturii). Forța motrice a procesului de difuziune este gradientul de concentrație a principiilor active dizolvate în lichidele ce contactează: cu creșterea diferenței de concentrații sporește cantitatea de substanțe extrase.

Viteza de difuziune depinde și de masa moleculară a substanțelor, suprafața de contact a fazelor, grosimea stratului de difuzie. Cu cât e mai mare suprafața de contact și cu cât e mai mică grosimea stratului de difuzie, cu atât va fi mai mare cantitatea de substanță difuzată. Procesul decurge în timp, durata lui fiind direct proporțională cu cantitatea de substanță ce va trece dintr-o fază în alta. Influența acestor factori asupra procesului de difuziune poate fi exprimată matematic prin următoarea relație:

$$dm_s = -D_s \frac{d\rho}{dl} \cdot dS \cdot d\tau,$$

unde dm_s este masa substanței difuzate în extragent (kg) în timpul $d\tau$ (s) prin suprafața dS (m^2) cu grosimea stratului de difuzie dl (m) în direcția scăderii densității soluției $d\rho$ (kg/m^3); $\frac{d\rho}{dl}$ — gradientul densității soluției ($kg \cdot m^{-4}$); D_s — coeficientul de difuziune al substanței ($m^2 \cdot s^{-1}$).

Conform legii Șciukarev—Fikk, cantitatea de substanță difuzată este direct proporțională cu gradientul densității soluției, suprafața de contact a fazelor, timpul de difuziune, coeficientul de difuziune.

Difuziunea moleculară are loc, de obicei, în repaus macroscopic. Prin convecție ea decurge ca urmare a schimbărilor de temperatură, a mestecării și a altor procese ce duc la mișcări de lichid în torentul turbulent. Mecanismul acestui tip de difuziune constă în transportarea substanțelor sub formă de volume mici de lichid, în interiorul cărora are loc și difuziunea moleculară.

Difuziunea prin convecție se supune unei legi, conform căreia viteza procesului crește o dată cu mărirea suprafețelor de contact dintre lichide, precum și cu sporirea gradientului densității, timpului de extracție și coeficientului difuziunii convective. Matematic, această dependență poate fi exprimată prin relația:

$$dm_s = -\beta \cdot d\rho \cdot dS \cdot d\tau,$$

unde β este coeficientul difuziunii convective, ce indică partea de masă a substanței (kg) transportată timp de $1 s$ prin suprafața de $1 m^2$; $d\rho$ — gradientul de concentrații de $1 kg/m^3$; dm_s — masa substanței difuzate (kg).

Un moment important pentru procesul de difuziune prin convecție este viteza de mișcare a lichidului. Transportul molecular și convectiv al principiilor la difuziune se deosebește nu numai prin mecanismul de extracție, dar și prin faptul că viteza cu care se desfășoară aceste procese depinde de diferiți factori. Vom menționa și faptul că la difuziunea prin convecție lipsește peretele celular, ceea ce influențează esențial procesul de transport.

Factorii ce influențează extracția

Procesul de extracție este influențat de o serie de factori, printre care pot fi menționați: gradul de fragmentare a produsului vegetal; diferența de concentrații și raportul dintre cantitatea de produs vegetal și solvent; calitatea produsului vegetal; starea de îmbibare a produsului vegetal; timpul de extracție și temperatura; reacția mediului.

Gradul de fragmentare a produsului vegetal. Randamentul extracției este influențat în mare măsură de gradul de fragmentare a produsului vegetal. Prin fragmentare avansată se ajunge la o suprafață mare de contact solid-solvent, sporindu-se randamentul. Gradul de finețe nu trebuie să depășească, însă, anumite limite, deoarece se distruge un număr mare de celule, are loc dizolvarea neselectivă a conținutului celular, iar o serie de substanțe-balast (amidonul, pectina, mucilagiile) trec direct în solvent și pot sedimenta. În plus, e dificilă și strecurarea.

Mărirea particulelor se selectează în funcție de structura produsului vegetal și de originea substanțelor active. La prepararea soluțiilor extractive apoase Farmacopeea de Stat indică următorul

grad de fragmentare a produsului vegetal: pentru flori, frunze, părți aeriene — nu mai mult de 5 mm, pentru rădăcini, rizomi, scoarțe — nu mai mult de 3 mm, pentru fructe și semințe — pînă la 0,5 mm.

Gradul de fragmentare indicat de Farmacopee este convențional, deoarece în fiecare caz aparte trebuie stabilit un grad optim, determinat experimental. Astfel, conform datelor G. Mihailova, conținutul de substanțe tanante extrase din scoarța de stejar crește o dată cu fragmentarea produsului vegetal și atinge optimul la mărimea particulelor 0,2 mm. După datele experimentale indicate de I. Muraviov, gradul optim de fragmentare pentru iarba de linte lanceolată constituie 0,3—1 mm, pentru scoarța de crușin și rădăcina de lemn dulce — 0,33—0,60 mm.

Gradientul densității. Conform Farmacopeii, la prepararea soluțiilor extractive apoase are loc amestecarea produsului vegetal și a solventului. Gradientul extractivului sporește, dat fiind că noi porțiuni de solvent vin în contact cu produsul vegetal.

Raportul dintre cantitatea de produs vegetal și extractiv. Cantitatea de apă folosită la prepararea infuziilor și decocturilor trebuie să asigure extracția deplină a principiilor active, volumul optim de solvent fiind menționat, de obicei, în prescripție. Conform raportului de produs vegetal și extractiv, toate soluțiile extractive apoase sînt grupate în Farmacopeea de Stat în trei categorii:

pentru prepararea infuziilor și decocturilor din produse vegetale obișnuite sau anodine, dacă medicul nu indică altfel, se iau în lucru 1,0 g produs vegetal și apă în cantitate necesară pentru a obține 10 părți de extractiv;

pentru soluțiile extractive preparate din rizomi și rădăcini de odolean, partea aeriană de rușcuță-de-primăvară, flori de lăcrimioară, corn de seară se ia în lucru 1,0 g produs vegetal pentru a obține 30 părți de extractiv;

pentru soluțiile extractive obținute din produse vegetale cu conținut de substanțe puternic active, în special ce figurează în tabelele *Venena* și *Separanda* (frunze de mătrăgună, digitală, iarbă de linte lanceolată etc.), se ia în lucru 1,0 g produs vegetal cu scopul de a obține 400 părți extractiv, iar dacă medicul menționează în prescripție alt raport, farmacistul este obligat să verifice dozele.

Calitatea produsului vegetal. Raportul dintre cantitatea de produs vegetal și extractiv menționat anterior prevede utilizarea unui produs vegetal cu conținut de principii active bine determinat, Farmacopeea de Stat indicînd conținutul minim de substanțe ce trebuie să fie prezente în produsul vegetal. Dacă produsele vegetale au valori ale substanțelor active mai mici decît cele indicate în monografiile din Farmacopee, ele nu sînt valabile pentru prepararea soluțiilor extractive, iar în cazul valorilor mărite cantitățile de produs se calculează conform conținutului *de facto* al principiilor active, aplicînd relația:

$$x = \frac{a \cdot b}{c},$$

unde x este cantitatea necesară de produs vegetal cu conținutul de principii active mărit; g ; a — cantitatea de produs vegetal prescrisă în rețetă; g ; b — conținutul standard de principii active în 1,0 g produs vegetal; C — conținutul *de facto* de principii active în 1,0 g produs vegetal.

Starea de îmbibare a produsului vegetal. Apa prezintă un solvent ce permite gonflarea celulelor vegetale uscate. Datorită conținutului de celuloză, hemiceluloză, pectină, albumine, pereții celulari absorb apa și o rețin. Cantitatea de apă îmbibată depinde de textura produsului vegetal; raportul poate varia de la 1:1 până la 1:4.

Cunoașterea cantității de apă reținută de produs este necesară pentru a afla volumul inițial de solvent. Coeficientul de îmbibare exprimă cantitatea de solvent reținută de o parte de produs vegetal după stoarcerea în decolator; valorile lui variază simțitor și depind de originea produsului vegetal, care poate atinge 1,1 la fructele de măceș și 3,4 la florile de tei și cele de mușețel (tab. 22).

Dacă valoarea de îmbibare a produsului vegetal nu este cunoscută, cantitatea de apă surplus va fi: pentru rădăcini — de 1,5 ori mai mare decât masa produsului, pentru scoarțe, partea aeriană și flori — de 2 ori, pentru semințe — de 3 ori mai mare.

Durata extracției și temperatura. Aceste elemente principale ale

Tabelul 22

Coeficienții de îmbibare a diferitelor produse vegetale

Produsul vegetal	Valoarea coeficientului, ml/g
Cortex Frangulae	1,6
Cortex Guercus	2,0
Cortex Viburni	2,0
Flores Chamomillae	3,4
Flores Tiliae	3,4
Folia Farfarae	3,0
Folia Menthae piperitae	2,4
Folia Salviae	3,3
Folia Sennae	1,8
Folia Urticae	1,8
Folia Uvae ursi	1,4
Fructus Rosae	1,1
Herba Adonidis vernalis	2,8
Herba Artemisiae absinthii	2,1
Herba Convallariae	2,5
Herba Equiseti arvensis	3,0
Herba Gnaphalii uliginosi	2,2
Herba Hyperici	1,6
Herba Leonuri	2,0
Radices Glycyrrhizae	1,7
Radices Polygalae	2,2
Rhizomata Bistortae	2,0
Rhizomata cum radicibus Valerianae	2,9
Rhizomata cum radicibus Sanguisorbae	1,7
Rhizomata Tormentillae	1,4

procesului în cauză condiționează în mare măsură randamentul lui. O importanță aparte are temperatura: o dată cu creșterea ei sporește viteza de extracție, întrucât se măresc viteza de difuziune și solubilitatea principiilor active. În plus, la temperatură înaltă multe celule se desfac, accelerând extracția. Concomitent are loc și inactivarea fermenților, coagularea proteidelor și inactivarea microorganismelor — procese ce ameliorează stabilitatea soluțiilor extractive apoase.

Mărind temperatura trebuie, însă, să se aibă permanent în vedere posibilitatea degradării unor substanțe termolabile, pierderea principiilor active volatile și trecerea în soluție a unor substanțe balast (pectine, amidon, inulină etc.). Prelucrarea îndelungată a produsului vegetal cu apă la temperatură de fierbere duce la obținerea soluțiilor extractive apoase cu conținut schimbat de principii active, durata de extracție fiind limitată dependent de originea produsului vegetal și a principiilor active.

Conform indicațiilor Farmacopeii de Stat, produsul vegetal fragmentat se acoperă în infuzor cu apă de temperatura camerei, se închide cu capac și se infuzează la baie de apă fierbîndă amestecînd intens (infuziile — timp de 15 min, decocturile — 30 min). După expirarea termenelor indicate, infuziile și decocturile se iau de pe baia de apă și se răcesc respectiv 45 min și pînă la 10 min, apoi se strecoară.

Dacă infuzia trebuie preparată imediat (după rețeta cu inscripția «Cito!»), infuzarea la baie de apă se face timp de 25 min, însă după aceasta infuzia se răcește artificial. Iar dacă volumul soluțiilor extractive apoase alcătuiește 1000—3000 ml, durata de extracție se prelungește: la infuzii — pînă la 25 min; la decocturi — pînă la 40 min.

Se prepară infuziile de obicei din părțile cu structură laxă ale plantei (frunze, părți aeriene, flori) sau din cele ce conțin principii active instabile și volatile (rizomi, rădăcini). Decocturile, din contra, se prepară din produse vegetale cu structură compactă și greu permeabilă pentru apă, ce conțin substanțe stabile și nevolatile (scoarță, fibre lemnoase, unele rădăcini, frunzele scorțoase). Prin aceasta și se explică durata diferită a încălzirii stabilită de Farmacopee pentru prepararea infuziilor și decocturilor. În plus, spre deosebire de infuzii, decocturile conțin mai mult amidon și substanțe pectinice, însă mai puține substanțe proteidice, iar fermenții sînt inactivați în decocturi mai intens.

Infuziile trebuie răcite cel puțin 45 min, deoarece extracția principiilor active în majoritatea cazurilor nu se termină în timpul încălzirii, continuînd pe parcursul răcirii. Afară de aceasta, la răcire unele substanțe-balast din infuzie, solubile în apă fierbinte, dar insolubile în rece, precipită.

Prescripția din Farmacopee referitor la strecurarea decocturilor în stare semirece (adică după răcire timp de 10 min), iar a unor decocturi chiar imediat după luarea de pe baia de apă, se explică prin faptul că diferite substanțe coloidale din decoct sporesc după

răcire viscozitatea lui, dificultând strecurarea. În sfârșit, ca urmare a răcirii decocturilor, unele substanțe, mai ales cele greu solubile în apă rece, precipită uneori din decoct.

Reacția mediului. pH-ul mediului de extracție influențează randamentul în principii active extrase. În funcție de natura și proprietățile fizico-chimice ale substanțelor din produsele vegetale, extracția poate fi efectuată cu apă acidulată sau alcalinizată. Adăugarea de acizi, de exemplu, favorizează extracția cu apă a produselor vegetale ce conțin alcaioizi.

Alcaioizii sub formă de baze sau combinații cu substanțe tanante mai greu solubile trec, la tratare cu acizi, în săruri solubile. Pentru extracție se folosesc acid clorhidric, citric sau tartric, în cantitate echivalentă cu cea de alcaioizi prezenți în produsul vegetal luat în lucru.

Produsele vegetale cu conținut de saponozide acide (rădăcină de senegă, ciuboșica-cucului etc.) se extrag în mediu alcalin cu natriu hidrocarbonat (1,0 g pentru 10,0 g produs vegetal).

Aparatul folosit la prepararea soluțiilor extractive apoase. Infuzia și decoctia se efectuează în dispozitive speciale, numite infuzoare. Infuzorul clasic prezintă un vas cu pereți groși de porțelan, de formă cilindrică, dotat cu mâner lateral și capac, pe care este montat un recipient metallic perforat (decolator) din oțel inoxidabil și un disc pentru stoarcere (fig. 84). Procesul decurge astfel: produsul vegetal fragmentat și cernut se pune în recipientul metallic perforat, se acoperă cu discul de stoarcere, se închide capacul recipientului. Ultimul se introduce în infuzor unde a fost turnată cantitatea calculată de apă; se închide etanș infuzorul.

Infuzoarele se instalează în aparate de infuzare, construite în formă de băi cu cuiburi pentru infuzoare. Actualmente, sînt utilizate mai ales aparate de infuzare cu încălzire electrică și agitator magnetic (fig. 85), alcătuite din corp de oțel inoxidabil, fixat de

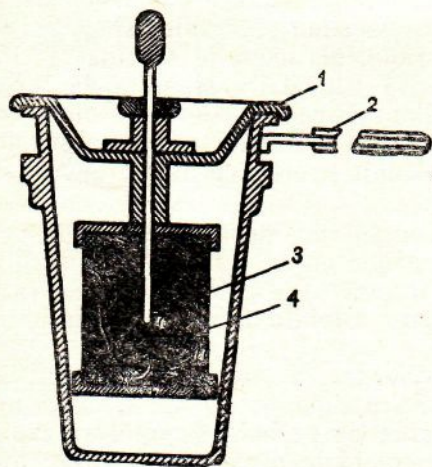


Fig. 84. Schema infuzorului:

1 — capac; 2 — mâner; 3 — recipient metallic perforat; 4 — disc pentru stoarcere

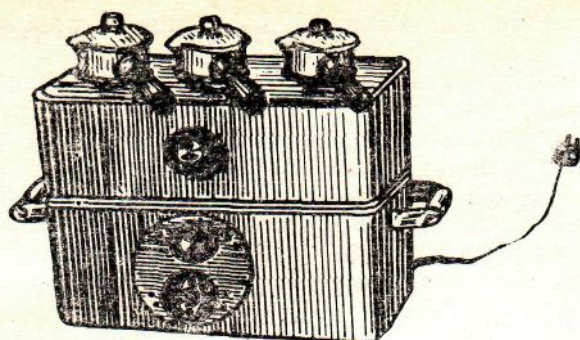


Fig. 85. Aparat de infuzare cu încălzire electrică și agitator magnetic

bază, și șase infuzoare de schimb cu capacitatea 250 și 500 ml. În partea superioară corpul e acoperit cu un capac, care are trei cuihuri pentru infuzoare. În interiorul corpului (în partea de jos) se află două elemente electrice de încălzire, pe peretele anterior al bazei e montat sistemul de dirijare al aparatului. Pe căptușeala bazei sînt fixate trei agitatoare magnetice cu motor, pe fundul infuzoarelor se pun pivoturile magnetice: magnetele, care se rotesc sub fundul corpului, antrenează pivoturile din infuzoare și extragentul se amestecă.

Farmacopeea recomandă să se folosească numai infuzoare emailate, de porțelan sau de oțel inoxidabil, deoarece extracția în vase de metal cositorit poate provoca modificarea compoziției soluțiilor extractive, în special cînd extracțiile se prepară din produs vegetal ce conține acizi organici, baze și substanțe tanante. Infuzoarele trebuie să aibă capace ce pot fi închise etanș, să fie bine ajustate la cuiburile aparatului și să aibă pereți destul de groși, pentru a se răci după infuzare cît mai lent

Prepararea soluțiilor extractive apoase din produse vegetale

Infuziile și decocturile se prepară după metoda masă-volum, adică produsul vegetal e luat la masă, iar extragentul (apa)—la volum. Cît privește volumul soluției extractive rezultate, acesta se aduce cu solvent la indicele respectiv prescris în rețetă.

Există cîteva procedee de preparare a acestor remedii. Conform procedului general, se verifică dozele principiilor active cu acțiune puternică și toxică, precum și compatibilitatea componentelor, se calculează cantitatea de produs vegetal și cea de apă luînd în considerație valoarea coeficientului de imbibare. Produsul vegetal se fragmentează și se cerne conform restricțiilor în vigoare, se încălzește apoi recipientul timp de 15 min, se pune în recipientul metalic perforat produsul vegetal, peste care se toarnă volumul de apă calculat. Dispozitivul se închide etanș cu capac și se pune în funcțiune, respectiv pe 15 min în caz de preparare a infuziilor și pe 30 min pentru decocturi. Dacă nu sînt alte indicații, soluția extractivă re-

zultată se răcește după cum s-a menționat anterior, apoi se stoarce, iar lichidul se strecoară în cilindru gradat. În caz de necesitate volumul se aduce la indicele prescris, adăugând extragent.

Dacă în componența infuziilor și decocturilor sînt prescrise și alte substanțe (săruri, siropuri, tincturi, extracte etc.), acestea se adaugă la infuzia și decoctul strecurat și răcorit.

Sărurile se adaugă la infuzii și decocturi numai în stare uscată, deoarece sub formă de soluții concentrate ele diluează. Soluția rezultată după dizolvarea sărurilor și altor substanțe medicamentoase în infuzie sau decoct trebuie strecurată o dată în plus, pentru a evita impuritățile mecanice.

Substanțele medicamentoase insolubile sau nemiscibile cu apa se adaugă la infuzii și decocturi sub formă de suspensii sau emulsii, preparate cu soluția extractivă apoasă deja obținută. Volumul total al soluției extractive apoase va fi constituit din volumul infuziei sau decoctului obținut, volumul ocupat de substanțele medicamentoase la dizolvarea lor și volumul siropurilor, tincturilor, extractelor etc.

În rețetă soluțiile extractive apoase pot fi prescrise cu indicația cantității de produs vegetal și volumul de infuzie sau decoct ce trebuie obținut sau numai cu indicația volumului de infuzie sau decoct necesar de preparat. În cazul al doilea cantitatea de produs vegetal se calculează conform indicațiilor Farmacopeii.

Exempli causa: **Rp.:** *Codeini phosphatis 0,15*
Adonizidi 4 ml
Natrii bromidi 8,0
Infuzi rhizomatis cum
radicibus Valerianae 180 ml
M. D. S. Intern, cite o lingură de
3 ori/zi.

Exempli causa: **Rp.:** *Infuzi fol. Digitalis ex 0,6 200 ml*
Camphorae 3,0
Natrii bromidi 2,0
T-rae Valerianae 5 ml
M. D. S. Intern, cite o lingură de
3 ori/zi.

Exemple de soluții extractive apoase

Soluțiile extractive apoase din produs vegetal cu conținut de alcaloizi. Conform indicațiilor Farmacopeii, în prepararea infuziilor și decocturilor din produs cu conținut de alcaloizi la extragent se adaugă soluție de acid citric sau tartric 1% sau, în lipsa lor, soluție de acid clorhidric 0,83%. Acidul se selectează depedent de natura alcaloizilor, iar cantitatea lui trebuie să fie egală cu cantitatea de alcaloizi ce se află în produsul vegetal luat pentru preparare. Compușii complecși greu solubili ai alcaloizilor cu substanțele tanante se transformă în citrați sau tartrați ușor solubili, sporind randamentul.

Din grupul produselor vegetale cu conținut de alcaloizi fac parte linte lanceolată (*Herba Thermopsidis*), cornul de secară (*Secale cornutum*) etc. În practica farmaceutică se prescriu mai ales infuziile din linte lanceolată, întrebuintată de obicei ca expectorant*. Partea aeriană de linte lanceolată conține alcaloizi (citizină, metil-citizină, pahicarpină, anaghirină, termopsidină), precum și saponozide, uleiuri eterice etc. Conținutul de alcaloizi în sumă trebuie să atingă cel puțin 1,5%.

Exempli causa: **Rp.:** *Codeini phosphatis 0,12*
Infusi herbae Thermopsidis 200 ml
Elixiris pectoralis 20 ml
M. D. S. Intern, câte o lingură de
masă de 3 ori/zi, ca expectorant.

Avem prescrisă o soluție extractivă apoasă — infuzie de linte lanceolată, cu conținut de alcaloizi, în componența căreia trebuie inclusă o substanță cu acțiune puternic activă, egalată cu stupefiantele (codeină fosfat).

Se verifică dozele prescrise ale substanțelor puternic active. În cazul dat, conform indicațiilor din Farmacopee, infuzia se prepară din 0,5 g linte lanceolată cu conținutul de alcaloizi de 1,5% (dacă concentrația depășește 1,5%, se ia o cantitate respectiv mai mică de produs vegetal).

Fie că conținutul de alcaloizi e de 1,7%. Pentru a prepara infuzia se vor lua 0,44 g parte aeriană de linte lanceolată:

$$\left(x = \frac{a \cdot b}{f \cdot c} = \frac{0,5 \cdot 1,5}{1,7} = 0,44 \text{ g}\right).^{**}$$

Pentru a pregăti remediul, se pune într-un infuzor de porțelan prealabil încălzit produsul vegetal, se toarnă peste el 200 ml apă, amestecul se infuzează timp de 15 min și se răcește 45 min.*** Infuzia rezultată se strecoară prin filtru de vată într-un vas, apoi se dizolvă în ea codeina fosfat. Soluția obținută se strecoară în flacon de livrare de culoare brună, adăugând la ea 20 ml elixir pectoral (volumul total — 220 ml). Preparatul finit se etichetează pentru uz intern, cu mențiunea: «A păstra la rece». Se livrează cu semnătură.

Soluții extractive apoase din produs vegetal cu conținut de heterozide cardiotonice. Remediile în cauză se prepară numai din produse ce corespund după activitatea biologică restricțiilor indicate în monografiile respective ale Farmacopeii. Asemenea produse vegetale se livrează farmaciilor având activitate biologică stabilită, notată prin unități de acțiune broască (UAB) sau pisică (UAP). Dacă

* În doze mai mari poate avea acțiune emetică, dependent de doza unică.

** Conform unor date experimentale, nu este necesar de adăugat acid la prepararea acestei infuzii, deoarece alcaloizii din produsul vegetal, atît sub formă de bază, cît și sub formă de săruri, sînt solubili în apă în raportul 1:50, iar cantitatea lor prescrisă în rețete nu depășește această limită de solubilitate.

*** Coeficientul de îmbibare nu se ia în considerație, deoarece produsul vegetal e prescris în cantitate mică.

produsul natural posedă activitate biologică mare, în lucru se ia o cantitate respectiv mai mică.

La prepararea infuziilor cu randament de heterozide sporit importă în mod deosebit următorii indici: gradul de fragmentare a produsului vegetal, regimul de temperatură, durata răcirii infuziei. Randamentul în heterozide al produselor vegetale pulverizate este scăzut, dat fiind că acestea sînt absorbite de substanțele-balast.

Heterozidele cardiotonice sînt termolabile, de aceea devierea de la regimul de extracție duce la degradarea lor pînă la genine, care posedă acțiune biologică mai scăzută. Micșorarea duratei de răcire a infuziilor preparate dificultează trecerea în infuzia de digitală a digitoxinei, insolubilă în apă (fiind solubilizată de saponozide), iar în infuzia de rușcuță-de-primăvară — a adonitoxinei.

Dintre produsele vegetale cu conținut de heterozide cardiotonice din care se prepară frecvent soluții extractive apoase fac parte: frunzele de digitală (*Folia Digitalis*), partea aeriană de rușcuță-de-primăvară (*Herba Adonidis vernalis*), florile de lăcrimioară (*Flores Convallariae*) etc.

Exempli causa: **Rp.:** *Antipyrini* 1,5
Coffeinum — natrii benzoatis 1,0
Infuzii herbae Adonidis vernalis
6,0:180 ml
Kalii bromidi 4,9
Tincturae Leonuri
Tincturae Convallariae aa 5 ml.
M. D. S. Intern, cîte o lingură de
3 ori/zi.

În rețetă e prescrisă o soluție extractivă apoasă — infuzie de rușcuță-de-primăvară, cu conținut de heterozide cardiotonice. În componența remediului mai sînt prescrise substanțe cu acțiune puternic activă (antipirină, cafeină — natriu benzoat) și una fotosensibilă (natriu bromid). E necesar deci de a verifica dozele substanțelor puternic active.

E cunoscut că rușcuța-de-primăvară e bogată în heterozide și saponozide: de obicei, 1,0 g parte aeriană conține 50—66 UAB sau 6,3—8,0 UAP. Produsul vegetal cu activitate biologică mărită se va lua într-o cantitate mai mică, efectuînd calculele conform formulei de mai sus. Pentru a prepara medicamentul prescris se vor lua 6,0 g parte aeriană de rușcuță-de-primăvară cu conținut standard de heterozide cardiotonice. Produsul vegetal se introduce în infuzor încălzit, apoi se toarnă 197 ml apă (se ia în considerație coeficientul de îmbibare — $6,0 \times 2,8 = 17$ ml; volumul apei: $180 + 17 = 197$ ml). Produsul vegetal se infuzează la baie de apă fierbîndă 15 min, se răcește 45 min. După răcirea deplină infuzia se strecoară prin vată într-un cilindru gradat, reziduul se stoarce. Dacă e nevoie, se adaugă apă pînă la obținerea a 180 ml soluție, în care se dizolvă antipirina, cafeina — natriu benzoat și kaliul bromid. Soluția rezultată se strecoară în flacon de culoare brună, se adaugă la ea tincturile.

Preparatul finit se etichetează pentru uz intern și se livrează cu

mențiunea: «A păstra la rece». Volumul total al mixturii va fi constituit din volumul infuziei, al tincturilor și volumul ocupat de substanțele medicamentoase la dizolvare ($V_{\text{total}} = 180 + 5 + 5 + (1,5 \cdot 0,65) + (4 \cdot 0,27) = 193 \text{ ml}$), luându-se în considerație coeficientul de mărire a volumului.

Decocturi din produs vegetal cu conținut de antracenozide. Decocturile cu conținut de antracenozide sînt folosite ca acționanți aperitivi și laxativi. Dintre produșii vegetali cu conținut de antracenozide vom menționa: rădăcina și rizomul de revent (*Rhizomata cum radicibus Rhei*), cu conținut de derivați ai antracenei nu mai puțin de 3,4%, acțiunea căreia se datorește mai ales emodinei și acidului crizofanic, care excită enteroreceptorii intestinului, ducînd la mărirea peristalticii; scoarța de crușin (*Cortex Frangulae*) cu conținut de antracenozide nu mai mic de 4,5%, precum și de saponozide, substanțe tanante etc.; fructele de ramn (*Fructus Rhamni catharticae*); frunzele de siminichie (*Folia Sennae*), cu conținut de emodină și acid crizofanic de nu mai puțin 1%.

Din produsele vegetale enumerate se prepară numai decocturi, deoarece primele sînt constituite din texturi lemnoase, compacte și dure. Durata încălzirii nu trebuie să depășească 30 min; o perioadă mai mare a ei duce la degradarea oximetilantrachinonelor.

Decocturile din revent și crușin trebuie strecurate imediat după infuzare. Înlăturarea reziduului peste 45 min duce la micșorarea randamentului de oximetilantrachinone.

La prepararea decocturilor din siminichie se recomandă o răcire deplină, pentru a evita trecerea în soluția extractivă a substanțelor rășinoase, care acționează nefast asupra organismului.

Exempli causa: **Rp.:** *Decocti corticis Frangulae 200 ml*
Natrii sulfatis 20,0
M. D. S. Intern, cîte o lingură dimineața și seara.

Avem prescrisă o soluție extractivă apoasă — decoct din produs vegetal, cu conținut de antracenozide. Cantitatea de produs vegetal luat în lucru nu este prevăzută în prescripție, deci ne vom conduce de indicațiile Farmacopeii: pentru a prepara 200 ml decoct se iau 20,0 g produs vegetal și 232 ml apă ($200 + 20,0 \times 1,6 = 232 \text{ ml}$).

Produsul vegetal fragmentat se pune în infuzorul încălzit, apoi se toarnă peste el apă de temperatura camerei. Amestecul se infuzează la baie de apă fierbîndă timp de 30 min, se stoarce și se strecoară imediat prin vată; se completează la volumul necesar prin spălarea reziduului cu apă prin același filtru. În soluția extractivă obținută se dizolvă natriul sulfat, amestecul se strecoară în flaconul de livrare. Preparatul finit se etichetează pentru uz intern cu mențiunea: «A păstra la rece». Volumul mixturii decoct va fi constituit din volumul decoctului (200 ml) și volumul pe care-l ocupă la dizolvare 20,0 g natriu sulfat ($200 + 20 \times 0,53 = 210,6 \text{ ml}$).

Decocturi din produs vegetal cu conținut de saponozide. Dintre produsele vegetale ce conțin saponozide putem menționa: rădăcina de poligală (*Radices Polygalae*), rizomul și rădăcina de scara-domnului

(*Rhizomata cum radicibus Polemonii*), rădăcina de lemn dulce (*Radices Glycyrrhizae*) etc. Din produsele menționate, constituite din texturi lemnoase, se prepară numai decocturi, extracția avînd loc în prezența natriului hidrocarbonat, pentru a dizolva saponozidele acide (1,0 g natriu hidrocarbonat de 10,0 g produs vegetal).

Decocturile cu conținut de saponozide sînt administrate ca remedii cu acțiune expectorantă, emetică și secretolitică.

Exempli causa: **Rp.:** *Decocti radices Glycyrrhizae ex 6,0*
200 ml

Natrii hidrocarbonatis 2,0

Elixiris pectoralis 5 ml

M. D. S. Intern, cîte o lingură de
3 ori/zi.

În rețeta examinată e prescrisă o soluție extractivă apoasă — decoct din produs vegetal cu conținut de saponozide. Procesul de preparare e următorul: produsul vegetal fragmentat se pune în infuzor încălzit, se toarnă peste el 210 ml ($6,0 \times 1,7 = 10,2$) apă alcalinizată cu 2,0 g natriu hidrocarbonat, se infuzează timp de 30 min la baie de apă*.

Decoctul răcit timp de 10 min se strecoară și se completează cu apă la volumul prescris. Preparatul finit se toarnă în flaconul de livrare, unde se adaugă elixirul pectoral, amestecat prealabil cu o cantitate egală de decoct. Se etichetează pentru uz intern, cu mențiunea: «A păstra la rece».

Decoct din produs vegetal cu conținut de substanțe tanante. În calitate de produs vegetal la prepararea decoctului sus-numit se folosesc unele scoarțe, rizomi și rădăcini. Se pregătesc aceste medicamente după indicațiile Farmacopeii, strecurînd soluțiile extractive rezultate imediat după luarea infuzorului de pe baia de apă. Mai frecvent se folosesc următoarele produse vegetale: scoarța de stejar (*Cortex Quercus*), rizomul de răculeț (*Rhizomata Bistortae*), rizomul de coada-racului (*Rhizomata Tormentillae*), rizomul și rădăcina de sorbestrea (*Rhizomata cum radicibus Sanguisorbae*), frunzele de strugurii-ursului (*Folia Uvae ursi*). Randamentul substanțelor tanante este influențat în aceste produse vegetale de gradul lor de fragmentare.

Exempli causa: **Rp.:** *Decocti folii Uvae ursi ex 10,0*
190 ml

Hexamenthylentetramini 1,9

M. D. S. Intern, cîte o lingură de
3 ori/zi.

Soluția extractivă apoasă prescrisă e un decoct din produs vegetal cu conținut de substanțe tanante. Frunzele de strugurii-ursului conțin arbutină și metilarbutină (6%), care descompun în organism în hidrochinonă și acizi organici, precum și o cantitate destul de mare de substanțe tanante (30—35%). Ele au structură compac-

* O durată de infuzare mai mare poate duce la pierderi considerabile din acidul glicirizinic.

tă scorțoasă, sînt acoperite de ambele părți cu cuticulă îmbibată cu cerină, de aceea se mărunțesc pînă la obținerea particulelor de 1 mm. Se prepară din frunze numai decoct; conform indicațiilor Farmacopeii, dacă în rețetă e prescrisă infuzie, se prepară la fel decoct.

Decoctul din frunze de strugurii-ursului se folosește ca remediu cu acțiune diuretică și dezinfectantă în tratarea bolilor inflamatorii ale căilor urinare și vezicii urinare, acțiunea dezinfectantă fiind datorată hidrochinonei, eliminate din organism cu urina. Modul de preparare a decoctului: într-un infuzor de porțelan se pun 10,0 g frunze fragmentate respectiv, se toarnă peste ele 114 ml apă ($10,0 \times 1,4 = 14,0$) de temperatura camerei, se infuzează 30 min la baie de apă fierbîndă; infuzorul se ia de pe baia de apă, decoctul se strecoară imediat, pentru a evita formarea de precipitat, și se aduce cu apă pînă la volumul indicat.

În decoctul rezultat se dizolvă hexametiltetramina, amestecul se strecoară în flaconul de livrare. Preparatul se etichetează pentru uz intern cu mențiunea: «A păstra la rece», «A agita înainte de administrare».

Soluții extractive apoase din produs vegetal cu conținut de mucilagii. Acest grup de soluții mai este numit mucilagii (mucilagines) și prezintă lichide dense, vîscoase, care fac parte din solii hidrofilii. Particulele de mucilagii posedă afinitate sporită față de apă, formînd în jurul său o peliculă de apă; ele au de asemenea și sarcină electrică. Atît sarcinile electrice, cît și peliculele de apă sînt de importanță esențială pentru stabilitatea mucilagiilor: dacă peliculele de apă se desprind de la particulele de mucilagiu și sarcinile electrice se neutralizează, mucilagiile precipită, mai ales la adăugarea soluțiilor alcoolice (dehidratare) și electroliților (dispariția sarcinilor electrice).

Mucilagiile au viscozitate mare, precum și proprietatea de a se gonfla și acțiune demulgentă. În medicină se folosesc ca remedii demulgente și emoliente, unele — ca emulgatori. În ultimii ani, mucilagiile se folosesc rar (în ed. a IX-a a Farmacopeii de Stat, de exemplu, este inclusă numai o prescripție — infuzia de rădăcină de nalbă-mare — *Infuzum Althaeae*). La prepararea mucilagiilor se folosesc produse vegetale cu conținut de substanțe mucilaginoase: rădăcina de nalbă-mare (*Radices Althaeae*), semințe de in (*Semena Lini*), semințe de gutui (*Semena Cydoniae*) etc. Metodele de preparare sînt determinate de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor mucilaginoase, structura morfologică a produsului vegetal și prezența în el a substanțelor secundare.

Exempli causa: **Rp.:** *Antipyrini 1,0*

Infuzi radices Althaeae 100 ml

Natrii benzoatis 1,0

Pertussini 20 ml

M. D. S. Intern, cîte o linguriță de 3 ori/zi.

Soluția extractivă apoasă indicată în rețetă e o infuzie din rădăcină de nalbă-mare, cu conținut de mucilagii, în componența căreia

e prescrisă o substanță puternic activă (antipirină) și una fotosensibilă (natriu benzoat).

Rădăcina de nalbă-mare conține 35% mucilagii, circa 37% amidon și o cantitate neînsemnată de substanțe pectice. Conform indicațiilor Farmacopeii, infuzia din ea se prepară în raport de 5:100, însă în procesul de preparare o cantitate însemnată de infuzie se pierde. Pentru a obține 100 ml infuzie se indică de luat în lucru 6,5 g rădăcină și 130 ml apă. Dacă infuzia de rădăcină de nalbă-mare e prescrisă în alt raport, în calculul cantităților de rădăcină și apă se folosesc următorii coeficienți de consum, respectiv pentru rapoartele 1:100 — 1,05; 2:100 — 1,10; 3:100 — 1,15; 4:100 — 1,20; 5:100 — 1,30.

Coeficientul de consum (k) se calculează după relația:

$$K=100-\frac{100}{(a \cdot 4,6)};$$

unde a exprimă cantitatea de produs vegetal, g ; $4,6$ — coeficientul de îmbibare pentru rădăcina de nalbă-mare, ml/g ; 100 — volumul infuziei, ml .

Soluția extractivă de nalbă-mare se prepară prin macerare la temperatură de cameră (*Infusa frigidae parata*), pentru a evita extragerea amidonului (mărește viscozitatea soluției și duce la gelificare). Rădăcina 6,5 g se mărunțește în particule de cel mult 3 mm, se cerne prin sită pentru a înlătura pulberea și se macerează cu 130 ml apă rece la temperatura camerei timp de 30 min meste-cînd intens. Maceratul se scurge fără a stoarce reziduul, se strecoară, se adaugă la el apă pînă la 100 ml. Reziduul nu se stoarce, dat fiind că în mucilagiul preparat pot trece fragmente de elemente celulare și granule de amidon, care tulbură soluția.

În mucilagiul rezultat se dizolvă antipirina și natriul benzoat; amestecul se strecoară în flacon de culoare brună unde se adaugă pertusinul, amestecat prealabil cu o cantitate egală de mucilagiu. Preparatul finit se etichetează pentru uz intern, cu mențiunea: «A păstra la rece»; termenul de păstrare — 24 ore.

Infuzii din produse vegetale cu conținut de uleiuri eterice. Din produs vegetal ce conține uleiuri eterice se prepară în special infuzii. Luînd în considerație faptul că uleiurile eterice sînt volatile și se antrenează ușor cu vaporii de apă, infuziile se prepară în infuzoare închise etanș cu capac. În farmacii se prepară infuzii din următoarele produse vegetale cu conținut de uleiuri eterice: rizomi cu rădăcini de odolean (*Rhizomata cum radicibus Valerianae*), frunze de salvie (*Folia Salviae*), frunze de mentă (*Folia Menthae piperitae*), flori de mușețel (*Flores Chamomillae*), flori de tei (*Flores Tiliae*) etc.

Exemplu cauză: **Rp.:** *Antipyrini* 0,6
Coffeinum — *natrii benzoatis* 0,4
Infuzi foliorum Menthae piperitae ex 6,0

Infuzi rhizomatis cum radicibus Valerianae ex 10,0 200 ml
Magnesii sulfatis 0,8
Natrii bromidi 2,5
M. D. S. Intern, câte o lingură de
3 ori/zi (mixtura Kwater).

Soluția extractivă apoasă prescrisă e o infuzie combinată din produse vegetale cu conținut de uleiuri eterice, în componența căreia sînt incluse substanțe puternic active (antipirină și cafeină — natriu benzoat) și o substanță fotosensibilă (natriu bromid).

Se verifică dozele substanțelor puternic active. Rizomii și rădăcinile de odolean conțin 0,5—2% ulei volatil, care constituie aproximativ 9,5% bornil izovalerianat și cîte 1% bornil formiat, acetat și butirat; acid valerianic, borneol etc. Datorită acțiunii ușor depresive asupra întregului sistem nervos, infuzia de valeriană este indicată în nevrose, insomnii și ca remediu antispasmodic.

Frunzele de mentă conțin 1,0—1,25% ulei volatil, în care 50% revine mentolului, neomentonei, mentonei și jasmonei. Infuzia de mentă posedă acțiune analgezică, carminativă, antispastică și se folosește în enterite, grețuri, spasm piloric și gastrointestinal. Se prepară în infuzoare de porțelan închise etanș, pentru a evita pierderile de uleiuri volatile. Datorită hidrolizei principiilor active în stare de esteri, rezultă acizii valerianic și izovalerianic, prezența cărora imprimă infuziei o reacție acidă, de aceea nu se recomandă infuzarea în aparate metalice.

Se prepară infuzia astfel: în infuzorul prealabil încălzit se pun 10 g rizomi cu rădăcini de valeriană și 6 g frunze de mentă fragmentată, apoi se toarnă 243 ml apă [$200 + (2,9 \times 10,0) + (2,4 \times 6,0) = 243,4$ ml] și se închide etanș infuzorul cu capac. Amestecul se infuzează timp de 15 min mestecînd periodic (capacul închis!), apoi se răcește 45 min. Infuzia rezultată se storcește și se strecoară în cilindru gradat unde, dacă e necesar, se aduce cu apă la volumul cerut, apoi se trece într-un vas în care se dizolvă antipirina, cafeina — natriu benzoat, magneziul sulfat și natriul bromid.

Produsul finit se strecoară în flacon de livrare de culoare brună și se etichetează pentru uz intern, cu mențiunile: «A păstra la loc răcoros și ferit de lumină», «A agita înainte de administrare», «A feri de copii».

Prepararea soluțiilor extractive apoase din extracte standardizate.

Farmacopeea permite de asemenea prepararea infuziilor și decocturilor din extracte standardizate respectiv, pregătite special în acest scop. Extractele se prepară exclusiv industrial, după metode adoptate de Comitetul Farmacopeic, și sînt supuse unei standardizări obligatorii. Pentru a apropia conținutul principiilor active din extractele standardizate cu cel din infuzii și decocturi, extragerea se efectuează cu apă sau cu alcool diluat (20—40%).

După consistență, deosebim extracte standardizate fluide și uscate. Ele se prepară în raportul de 1:1 sau 1:2. Conform Nomenclato-

rului, industria medicamentelor produce extracte fluide standardizate de:

rușcuța-de-primăvară 1:2 (*Extractum Adonidis fluidum standartisatum 1:2*)— se prepară pe alcool de 25% (standardizare biologică — 1 ml extract trebuie să conțină 23—27 UAB);

odolean 1:2 (*Extractum Valerianae fluidum standartisatum 1:2*)— se prepară pe alcool de 40%;

talpa-gîștei 1:2 (*Extractum Leonuri fluidum standartisatum 1:2*).

Extractele standardizate uscate conțin suma principiilor active din planta respectivă, în amestec cu lactoză sau dextrină. Se prepară prin peresolare sau macerare, sînt bine purificate de substanțe secundare și standardizate pentru o anumită concentrație a principiilor active sau după o cantitate anumită de unități de acțiune. Dintre ele vom menționa extractele de:

linte lanceolată 1:1 (*Extractum Thermopsidis siccum standartisatum 1:1*), preparat pe alcool de 25% (conținutul de alcaloizi într-un gram — 1,0%; se folosește ca expectorant);

rușcuța-de-primăvară 1:1 (*Extractum Adonidis vernalis siccum standartisatum 1:1*), preparat pe alcool de 20% (conținutul de heterozide cardiotonice într-un gram — 46—54 UAB; remediu cardi tonic);

digitală 1:1 (*Extractum Digitalis siccum standartisatum 1:1*), preparat pe alcool de 20% (conținutul de heterozide cardiotonice într-un gram — 44—56 UAB; remediu cardi tonic);

lăcrimioară 1:2 (*Extractum Convallariae siccum standartisatum 1:2*), preparat pe alcool de 20% (conținutul de heterozide cardiotonice într-un gram de extract — 53—67 UAB; remediu cardi tonic);

nalbă-mare 1:1 (*Extractum Althaeae siccum standartisatum 1:1*), preparat prin macerare cu alcool de 25% (conținutul de substanțe mucilaginoase într-un gram de extract — 24—28%; remediu expectorant).

Extractele uscate sînt, de obicei, bine solubile în apă și formează soluții transparente, unele dintre ele fiind însă foarte higroscopice, ceea ce impune păstrarea în vase închise. Infuziile și decocurile din extractele standardizate fluide și uscate se prepară prin dizolvarea sau adăugarea lor la cantitatea de apă calculată: extractele standardizate preparate în raportul 1:1 se iau într-o cantitate egală cu masa produsului vegetal prescrisă în rețetă, iar cele cu raportul 1:2 — în cantitate dublă dozei de produs prescris.

Volumul extractelor fluide se include în volumul mixturii. În cazul extractelor standardizate, la prepararea mixturilor pot fi folosite și soluții concentrate ale substanțelor medicamentoase.

Exempli causa: **Rp.:** *Antipyrini 2,0*
Cofeinum — natrii benzoatis 1,0
Infuzi rhizomatis cum radicibus Valerianae ex 6,0 200 ml
Tincturae Convallariae 5 ml

M. D. S. Intern, câte o lingură de
3 ori/zi.

Soluția extractivă apoasă prescrisă e o infuzie-mixtură din produs vegetal cu conținut de uleiuri eterice, în componența căreia sînt incluse substanțe puternic active (antipirină și cafeină — natriu benzoat).

Se verifică dozele substanțelor puternic active. Pentru a prepara mixtură, folosim 12 ml extract fluid standardizat de odolean (1:2), 10 ml soluție de cafeină — natriu benzoat (1:10) și 178 ml apă purificată [$200 - (12 + 10) = 178$ ml]. În balon se toarnă apa purificată și se dizolvă antipirina, apoi amestecul se strecoară în flacon de livrare de culoare brună unde se adaugă soluția concentrată de cafeină — natriu benzoat, extractul fluid de odolean și tinctura de lăcra-mioară (volumul total al mixturii va constitui 205 ml).

Preparatul finit se etichetează pentru uz intern, avînd mențiunile: «A păstra la rece», «A agita înainte de administrare», «A feri de copii». Pe verso rețetei se indică că mixtura a fost preparată din extract standardizat.

Exempli causa: Rp.: *Euphyllini* 3,0
Spiritus aethylici 96% 46 ml
Infuzi radice Althaeae ex 40,0 40,0 ml
M. D. S. Intern, câte o lingură de
3 ori/zi.

Soluția extractivă apoasă prescrisă e o infuzie din rădăcină de nalbă-mare, cu conținut de substanțe mucilaginoase, în componența căreia sînt indicate substanțe puternic active (eufilină și alcool etilic).

Se verifică dozele substanțelor puternic active. În balon se toarnă 376 ml ($400 - 0,61 \cdot 40 = 375,6$ ml) apă purificată, în care se dizolvă 40,0 g extract uscat standardizat de nalbă-mare (1:1), apoi 3,0 g eufilină. Amestecul se strecoară în flaconul de eliberare, unde se adaugă 46 ml alcool etilic 96% (volumul total va constitui 446 ml).

Preparatul finit se etichetează pentru uz intern, cu mențiunile: «A păstra la rece», «A agita înainte de administrare», «A feri de copii». Pe verso rețetei se scrie că mixtura este preparată din extract standardizat.

Perfecționarea soluțiilor extractive apoase

Infuziile și decocturile sînt cele mai instabile forme medicamentose lichide: termenul lor de păstrare nu depășește 48 de ore. Pentru a micșora instabilitatea microbiologică, se recomandă de adăugat la ele conservanți: etanol, natriu benzoat, acid sorbinic, nipagin, nipasol etc. Procesul poate fi redus și la adăugarea de substanțe ce creează în soluții presiune osmotică ridicată (siropuri, săruri etc.).

Coagularea substanțelor macromoleculare și a coloizilor din soluțiile extractive apoase poate fi evitată și cu ajutorul substanțelor peptizante. Exemplu de stabilizare microbiologică și fizică a soluțiilor extractive apoase poate fi mixtura antiastmatică I. M. Traskow.

Prescripția: *Fol. Urticae dioicae*
Herbae Equiseti arvensi
Fol. Menthae piperitae aa 32,0
Herbae Adonidis vernalis
Fructi Anisi seu Foeniculi
Turiones Pini virides aa 12,5
Fructi Rosae 6,0
Kalii iodidi
Natrii iodidi
Glyceroli aa 100,0
Argentii nitratis 0,003
Natrii hydrocarbonatis 20,0
Aquae purificatae ad 1000 ml
M. D. S. *Remedii antiastmatic.*

Datorită prezenței argintului nitrat în concentrație 0,0003% și a presiunii osmotice ridicate, creată de săruri (corespunde echivalentului soluției de natriu clorid 8,6%), se reduce esențial dezvoltarea microorganismelor. Glicerolul în concentrație de 10% servește ca peptizator. Valabilitatea mixturii va atinge 3 luni.

Un procedeu universal de stabilizare a soluțiilor extractive apoase este prepararea lor sub formă de «mixturi uscate», care se dizolvă înainte de administrare într-o anumită cantitate de apă purificată sau fiartă (în condiții de domiciliu). Ca exemplu poate servi mixtura uscată antitusivă pentru adulți (Mixtura sicca contra tussium pro adultis).

Prescripția: *Extracti Thermopsidis siccum standartisatum* (1:1) 0,6
Extracti Glycyrrhizae siccum
Natrii hydrocarbonatis
Natrii benzoatis
Amonii chloridi aa 2,0
Olei Anisi 0,05
Sacchari 10,0.

La fel de tipică este și «mixtura uscată» antitusivă pentru copii (Mixtura sicca contra tussium pro infantibus):

Extracti Althaeae siccum standartisatum (1:1) 4,0
Extracti Glycyrrhizae siccum 1,0
Natrii hydrocarbonatis
Natrii benzoatis aa 2,0
Ammonii chloridi 0,5
Olei Anisi 0,05
Sacchari 10,0.

Ambele remedii prezintă pulberi compuse, cu miros slab de anason. Soluțiile apoase din ele (1:10) au culoare brună și se administrează ca expectorante, antitusive.