

CAPITOLUL 9. FORME MEDICAMENTOASE MOI

La formele medicamentoase magistrale moi se referă unguentele, supozitoarele și pilulele, unite într-un capitol reieșind din considerentele că amestecul de ingrediente în procesul preparării lor are consistență moale. După preparare însă aceste medicamente pot aparține la diverse sisteme disperse: unguentele — la sisteme plastic-viscoase, supozitoarele — la sisteme elastic-plastice (dacă sînt obținute prin metoda modelării manuale) sau la sisteme disperse cu mediu de dispersie solid la temperatura camerei și fuzibil la temperatura corpului (cînd au fost preparate prin metoda turnării în tipare), iar pilulele, care în procesul conservării se usucă,— la sisteme disperse elastic-plastice cu mediu de dispersie solid.

Formele medicamentoase moi au trăsături comune și în planul utilizării multor substanțe auxiliare. Spre exemplu, polietilenglicolii pot fi folosiți atît la prepararea unguentelor (asocierea PEG cu grad de polimerizare diferit pînă la consistența vaselinei), supozitoarelor (PEG 4000; PEG 400 9:1), cît și la prepararea pilulelor prin turnare; la fel și grăsimile hidrogenate, untul de cacao, lanolina, metilceluloza etc. Concomitent, la prepararea acestor forme deosebim și procedee tehnologice comune cum ar fi: amestecarea ingredientelor, modelarea magdaleonului și divizarea lui (la prepararea supozitoarelor și pilulelor).

UNGUENTE (UNGUENTA)

Unguente sînt numite formele medicamentoase de consistență moale destinate pentru aplicare pe piele, plăgi și mucoase. Primele informații despre unguente datează cu epoca asiro-babilonienilor (3000 ani î. e. n.), în Egiptul antic erau cunoscute unguente preparate aproape exclusiv cu grăsimi de origine animală. Actualmente, unguentele constituie circa 15% din numărul total de rețete preparate *ex tempore* în farmacii. Ele se utilizează pe larg în tratamentul diferitelor boli dermatologice, otorinolaringologice, oftalmologice, precum și în chirurgie, ginecologie etc. Substanțele medicamentoase prescrise în unguente pot acționa asupra organismului atît local, cît și sistemic.

Unguentele se folosesc de asemenea pentru a menține funcția fiziologică a straturilor superficiale ale pielii și mucoaselor. În componența acestor tipuri de unguente se prescriu substanțe medicamentoase cu acțiune dezinfectantă, emolientă, cauterizantă, absorbantă etc.

Există unguente protectoare, utilizate în scopul apărării pielii de acțiunea substanțelor toxice, a acizilor și bazelor, a apei, prafului, precum și unguente cosmetice: pentru curățirea, înmuierea și răcorirea pielii, înlăturarea defectelor cosmetice (pigmenților, pistruiilor, perișorilor etc.).

Unele unguente medicinale servesc concomitent și ca unguente de

protecție (de exemplu unguentele cu conținut de vitamine, hormoni).

Se aplică unguentele pe piele, plăgi sau mucoase, prin badijonare, fricțiune sau pansare. Uneori, tampoane de tifon îmbibate cu unguente se introduc în cavitățile corpului.

Clasificarea unguentelor

Există mai multe metode de clasificare a formelor medicamentoase în cauză. Una dintre ele, care se bazează pe natura excipientului folosit la prepararea unguentului, distinge unguente naturale, sintetice și semisintetice. Altă metodă, bazată pe tipul de acțiune a unguentului, distinge unguente cu acțiune locală și unguente cu acțiune rezorbțivă.

Dependent de modul de administrare, distingem unguente medicinale, protectoare, pentru fixarea electrozilor în înregistrarea curenților biologici și cosmetico-medicinale.

În funcție de locul aplicării, putem clasifica unguentele în: dermatologice, oftalmologice, otorinaringologice (aplicate pe cavitatea mucoasă a nasului sau a urechilor), proctologice (cu acțiune locală sau sistemică) și urogenitale (vaginale, uretrale).

Una dintre cele mai adecvate metode de clasificare a unguentelor, metoda dispersiologică, se bazează pe tipul fizico-chimic al sistemului dispers al acestor forme medicamentoase, el fiind constituit din substanțele medicamentoase și excipienți. Conform acestei metode, unguentele se divid în omogene și eterogene.

Unguentele omogene se caracterizează prin lipsa suprafeței de separare dintre faze; substanțele medicamentoase sînt repartizate aici după tipul soluției, aflîndu-se în stare de dispersie ion-moleculară sau moleculară. La acest tip se referă unguentele-aliaje, unguentele-soluții și unguentele extractive.

Pentru unguentele eterogene e caracteristică existența suprafeței de separare dintre constituenți. Dependent de modul de reprizare a substanțelor medicamentoase în excipient, deosebim cîteva tipuri de unguente eterogene: unguente-suspensii, unguente-emulsii și unguente polifazice.

Componenta unguentelor

Unguentele prezintă forme medicamentoase compuse, alcătuite din substanțe medicamentoase și excipienți, esența terapeutică a administrării lor ca forme medicamentoase fiind determinată de substanțele medicamentoase. Actualmente, sub formă de unguente se prescriu substanțe medicamentoase care, practic, fac parte din diverse grupe farmacologice (antiseptice, sulfanilamide, antibiotice, hormoni, anestetici, vitamine etc.).

Substanțele medicamentoase prescrise în unguente pot fi anorganice (metale, oxizii și sărurile lor, acizi, baze) sau organice. Sub

formă de unguente se administrează substanțe medicamentoase cu diferită stare de agregare (solidă, lichidă și gazoasă).

Excipienții utilizați la prepararea unguentelor sînt de mai multe tipuri. În principiu, orice substanță care posedă sau poate căpăta în anumite condiții consistență moale, vîscozitate suficientă și nu fluidifică la temperatura 37—40°C, poate lineea pe epiderm și adera de el ar putea servi ca excipient.

Orice excipient, întrucît unguentele trebuie să corespundă unor anumite scopuri terapeutice, trebuie să posede un șir de calități, identice și pentru unguent:

să nu modifice funcțiile fiziologice ale pielii (schimbul de temperatură, gaze și umiditate);

să fie indiferent din punct de vedere chimic și să nu reacționeze cu substanțele medicamentoase prescrise;

să încorporeze ușor apa sau alte lichide, necedîndu-le la conservare;

să fie adeziv și să cedeze ușor substanțele medicamentoase încorporate;

să posede consistență moale, dar să nu se topească sub 40°C, precum și vîscozitate suficientă, care ar permite linearea și aderarea uniformă pe epiderm sau mucoase;

să fie selectat după scopul urmărit în aplicarea lui în tratament;

să nu irite epidermul chiar și la administrare de lungă durată;

să fie ușor lavabil;

să aibă o conservare bună și să fie economic accesibil etc.

Un excipient care ar corespunde tuturor cerințelor și care s-ar preta la toate modurile de aplicare terapeutică nu a fost încă realizat.

Substanțele întrebuintate cu excipienți pentru unguente se deosebesc după componența chimică, proprietățile fizico-chimice, sursele de obținere etc. Prin urmare, diferite manuale, îndrumare, culegeri dau clasificări diferite. Una dintre cele mai reușite din punct de vedere al practicii farmaceutice este cea bazată pe principiul interacțiunii dintre apă și excipient. Conform acestei clasificări deosebim excipienți hidrofobi, hidrofilii și difili.

Excipienții hidrofobi includ în grupul lor grăsimile, hidrocarburele și siliconii.

Grăsimile, animale și vegetale, prezintă compuși organici — esteri ai glicerolului și acizi grași superiori. Ele sînt insolubile în apă, puțin solubile în alcool și bine solubile în eter și cloroform.

Grăsimile proaspete sînt neutre și nu irită pielea, însă cu timpul, și mai ales la umezeală, căldură și lumină, precum și în prezența aerului, se alterează, oxidează. Procesul de rîncezire provoacă de-dublarea parțială a grăsimii în acizi grași liberi, apoi oxidarea cu apariția compușilor ce irită pielea și pot reacționa cu substanțele medicamentoase asociate.

Grăsimia de porc purificată (Adeps suillus depuratus, Axungia porcina depurata) conține gliceridele acizilor stearic, palmitic, oleic, are consistență moale, aspect omogen, culoare albă;

punctul de topire 34—46°C. Emulsionează apă cel mult 12—16%, conține cantități mici de colesterol și lecitină, cărora și se datorește capacitatea de emulsionare. Majoritatea farmacopeilor nu mai prevăd axungia ca excipient pentru unguente, ea fiind înlocuită cu grăsimi hidrogenate sau produse sintetice.

Seul (*Sebum bovinum*) se obține din țesutul adipos de la bovine sau ovine. Conține gliceride ale acizilor palmitic, stearic, oleic; punctul de topire 45—52°C. Are miros specific neplăcut și rîncezește foarte ușor.

Uleiurile vegetale (*Olea pinguia*), de floarea-soarelui, măsline, migdale etc., pot participa la realizarea unor baze de unguente asociate cu ceară, seu, cetaceu, stearină sau alte materii grase cu punct de topire mai mare, pentru a coborî punctul de topire așa încît unguentul să se topească ușor la temperatura corpului, precum și pentru a mări efectul emolient împiedicînd totodată uscarea și pentru ca unguentul să pătrundă mai adînc în profunzimea pielii.

Există un șir de substanțe naturale și sintetice cu proprietăți antioxidante. Unele uleiuri vegetale conțin tocoferol-antioxidant natural. Destul de activi sînt antioxidanții sintetici butiloxianizol și butiloxitoluol, indiferenți fiziologic și admiși oficial pentru stabilizarea grăsimilor în concentrație de pînă la 0,02%.

Lipidele prezintă esteri formați în urma reacției dintre alcoolii monoatomici superiori și acizii grași. În componența excipientilor pentru unguente se folosesc mai ales astfel de lipide ca lanolina, cetaceul și ceara.

Lanolina (*Lanolinum*) este un produs obținut prin purificarea lipidelor extrase de pe lîna de oaie. Componentele principale ale lanolinei: colesterol și izocolesterol liber (3—4%), esteri ai colesterolului cu acizi și oxiacizi grași superiori (16—18%), esteri ai acelor grași acizi cu alcoolii cetilic ($C_{16}H_{33}OH$), acrilic ($C_{26}H_{53}OH$), miricilic ($C_{30}H_{61}HO$), carnaubic ($C_{24}H_{49}OH$).

Dat fiind că nu conține esteri ai glicerolului, lanolina se aseamănă mai mult cu cerurile, decît cu grăsimile obișnuite. Ea are consistență moale, punct de topire 36—42°C și este foarte vîscoasă, ușor solubilă în eter, clorofom, eter de petrol, acetonă, puțin solubilă în alcool și insolubilă în apă. Poate emulsiona de două ori mai multă apă decît masa sa, glicerol pînă la 140%, alcool 70% — pînă la 40%. Este relativ stabilă, tendința de rîncezire fiind mai scăzută decît la axungie.

Lanolina hidratată rîncezește sub influența aerului, luminii și căldurii mult mai ușor decît cea anhidră. În prezența sărurilor metalelor grele și în timp ea se alterează, din cauza reducerii sărurilor și formării de săpunuri (preparatele, respectiv, devin întunecate și pierd utilitatea).

Asociată cu alte baze de unguente, lanolina ameliorează calitățile acestora în ce privește adeziunea la epiderm și fixarea apei, alcoolului, glicerolului.

Cînd în rețete se prescrie lanolină fără indicații, se eliberează

lanolină hidratată cu 30% apă: datorită consistenței sporite ea practic întotdeauna se întrebuițează în combinație cu alți excipienți.

Ceara (Cera) se obține din faguri, după colectarea mierii, prin topire în apă caldă (ceara galbenă) și albire la lumină solară (ceara e bogată în alcooli liberi (40%) și esterii lor cu acizii palmitic, cerotic, carnaubic, melisic, conținând și hidrocarburi saturate (circa 15%). Acest excipient solid are punct de topire 63—65°C, este solubil în eter, cloroform, uleiuri grase, ileiuri volatile și insolubil în alcool și apă. Asociată cu alte componente în unguente, ceara le mărește viscozitatea.

Hidrocarburi includ așa excipienți ca vaselina, petrolatul, parafina, ceresina, uleiul de vaselină, petrolul de Naftalan.

Vselina (Vaselinum) prezintă un amestec de hidrocarburi lichide, semilichide și solide cu un număr de atomi de carbon 7—35. Rezultă din purificarea și înălbirea reziduurilor de la distilarea petrolului. Ca structură, este sistem coloidal, gel tipic de hidrocarburi, alcătuit din două faze: solidă, «ceară» (substanță cristalină, «protosubstanță» amorfă, care acționează ca gel), și lichidă, «ulei» (uleiul de parafină inclus în acest gel).

Această masă albă sau alb-gălbuie este omogenă, onctuoasă la pipăit, filantă, translucidă în strat subțire: punctul de topire — între 37—50°C. Excipientul se caracterizează prin stabilitate și conservabilitate indefinită, inerție chimică față de agenții oxidați (nu rîncește la aer), acizii concentrați și alcalii (nu saponifică). Poate emulsiona 3—5% apă.

Terapeutic, vaselina nu prezintă afinitate față de grăsimea epidermului, astupă porii pielii împiedicînd schimburile normale de apă, gresează pielea, se absoarbe și se spală greu. La întrebuițare de lungă durată poate produce iritații locale.

Pentru prepararea unguentelor (îndesirea lor) se mai folosește o modificare specială a vaselinei — *petrolatul (Petrolatum)*, cu temperatura de topire 60°C, obținut în urma deparafinizării uleiurilor de petrol utilizate în aviație purificate suplimentar.

Parafina solidă (Paraffinum solidum) prezintă un amestec de hidrocarburi solide, fiind obținută prin distilarea reziduurilor petrolului. Parafina pentru uz farmaceutic este albă, solidă cu structură microcristalină, onctuoasă la pipăit; punct de topire 50—57°C. Este insolubilă în apă și alcool, solidă în eter, cloroform, uleiuri grase sau volatile. La cald, după topire, se amestecă cu ceară, cetaceu, grăsimi. Nu posedă acțiune emulsivă.

Asociată în proporția 2—5% cu baze de unguente, parafina sporește viscozitatea acestora (în subtropice, de exemplu, la prepararea unguentelor se adaugă pînă la 10% parafină). Amestecurile cu acest excipient au structură omogenă și nu cristalizează după topire și răcire.

Ceresina (Ceresinum) este un amestec de hidrocarburi saturate din șirul metanului, cu temperatura de topire 74—78°C. Se obține prin purificarea ozocheritei (ceară de pămînt), minereu na-

tural, răspândit mai ales în Uzbekistan și Ucraina. Nu posedă acțiune emulsivă, este folosită în calitate de agent de condensare.

Uleiul de vaselină (*Oleum Vaselini, Paraffinum liquidum*) prezintă o fracție a petrolului obținută după distilarea gazului lampant. Este un lichid uleios încolor, fără miros și gust, insolubil în apă și aproape insolubil în alcool. Se amestecă în toate proporțiile cu eterul, cloroformul și uleiurile vegetale (excepție uleiul de ricin). Se folosește la prepararea unguentelor cu conținut de substanțe medicamentoase insolubile, cu scopul de a le suspenda.

Petrolul de Naftalan (*Naphthalanum liquidum raffinatam, Naphtha naphthalani*) provine din țiteiul extras în Azerbaidjan. Prezintă o masă densă, de culoare neagră și cu miros specific. Nu se amestecă cu apa, e puțin solubil în alcool, se amestecă în orice raport cu glicerolul, uleiuri vegetale și grăsimi. Este folosit în diferite unguente, dar se utilizează și individual la tratarea diferitelor boli dermatologice.

Siliconii prezintă niște polimeri oxigenați ai derivaților organici de siliciu. Sînt miscibili cu vaselina și uleiurile vegetale (excepție uleiul de ricin), se topesc cu vaselină, parafină, cerazină, lanolină anhidră etc. Dizolvă mentolul, camforul, fenilsalicilatul, precum și alte substanțe medicamentoase polare și semipolare. Formează emulsii cu apa, glicerolul și etanolul prin intermediul emulgatorilor obișnuiți.

Siliciul oxid este folosit actualmente în componența excipienților pentru unguente. Particulele acestei pulberi albe amorfe ating în dimensiuni 4—40 nm și au formă sferică. În țară se produce siliciu oxid sub denumirea *oxil* (*Cxylum*) de diferite calități (200, 300, 380), cunoscut în diferite țări sub denumirile: aerosil, cabosil, manosil etc. Este fiziologic indiferent, posedă calități de absorbție sporite. Asociat cu esilon, s-a obținut un excipient cu componența 84% esilon-5 și 16% oxil, folosit la prepararea unguentului cu neomicină sau neomicină — prednizolon.

Excipienții hidrofilii sînt miscibili în diferite proporții cu apa sau se dizolvă în ea, se spală ușor de pe piele și nu lasă urme grase, sînt compatabili cu majoritatea substanțelor medicamentoase și nu rețin resorbția lor. Excipienții hidrofilii cu conținut de substanțe tensioactive cedează rapid și integral substanțele medicamentoase încorporate, facilitînd resorbția acestora.

Baza unguentelor o constituie soluțiile apoase și gelurile substanțelor ion-moleculare (glucide, poliglucide, polietilenglicoli, proteine etc.), precum și compozițiile anhidre ale acestor componente cu conținut de tenzide, care formează cu apa emulsii de tipul U/A și emulsii ale componentelor hidrofobe.

Dextranul ($C_6H_{10}O_5$)_n, se obține în urma acțiunii vitale a microorganismelor *Leuconostoc mesenteroides* și *Leuconostoc dextranicus* cu masa moleculară 15 000—150 000 și pH=4,5—6,5.

Pentru obținerea hidrogelurilor de consistență elastic-plastică poate fi folosit dextran cu masă moleculară diferită. De exemplu, pentru prepararea unguentului cu conținut de cloramfenicol 1% se

amestecă soluție de 10% dextran (masa moleculară 7000) cu soluție 20% kaliu clorid cu conținut de 1,3% butilenglicol (conservant).

Excipienții pot fi preparați și prin încălzirea amestecului din 100 ml soluție 10% dextran (masa moleculară 30 000) cu 70 ml soluție 20% kaliu clorid. Obișnuit, pentru a mări consistența dextranului, se folosește aerosolul.

Derivații celulozei. În calitate de excipienți pentru unguente sînt utilizați și esterii celulozei: metilceluloza, natriu carboximetilceluloza.

Metilceluloza este o pulbere alb-gălbuie, fără miros și gust, insolubilă în apă fierbinte; cu apă rece formează gel vîscos care nu este invadat de *microorganismele*. În funcție de numărul de radicali de metil incluși în molecula celulozei, se obțin eteri cu diferite grade de polimerizare (150—700), care corespund masei moleculare în limitele 30 000—140 000. Procedul optim de preparare a hidrogelului de metilceluloză: cantitatea de metilceluloză se amestecă minuțios cu apă de temperatura 80—90°C, luată în cantitate de aproximativ 25% din masa gelului; după umectarea particulelor se adaugă apă rece sau gheață și se amestecă pînă la obținerea unei soluții vîscoase omogene. Hidrogelul rezultat posedă proprietăți de aglutinare, dispersare și umectare.

Hidrogelurile de metilceluloză 3% sînt folosite la prepararea unguentelor-suspensii cu sulf, zinc oxid, acid salicilic, xeroform, streptocid, norsulfazol, iar cele de 5—7% — la prepararea unguentelor omogene cu ihtiol, acid boric și citric, efedrină clorhidrat, etacridină lactat, novocaină, natriu oxibutirat etc.

Natriu carboximetilceluloza prezintă un eter al celulozei și acidului glicolic, cu gradul de polimerizare în limitele 300—3000 și masa moleculară 75 000—750 000. Este o substanță sub formă de fibre albe sau gri, solubilă în apă rece și fierbinte.

Obișnuit, excipienții pentru unguente ai metilcelulozei și natriu carboximetilcelulozei conțin glicerol și conservanți (glicerolul reduce tendința de uscarea, ceea ce este aplicabil uneori atît pentru conservare, cît și pentru a obține o toleranță mai bună).

Polietilenglicolii (PEG), care mai sînt numiți macrogoli, carbowaxuri, au masă moleculară între 200 și 700, sînt lichizi, între 700 și 1000 — semisolizi, iar între 1000 și 6000 au consistență solidă, asemănătoare cu cea a cerii. Datorită solubilității în apă, consistenței variate și miscibilității diferitelor tipuri între ele, polietilenglicolii se pretează la prelucrarea unei game variate de baze lavabile de unguente.

Excipienții polietilenglicolici nu irită pielea, au capacitate de întindere bună, nu obtruzionează porii și posedă o higroscopicitate suficientă pentru a menține umiditatea unguentului, favorizează dispersarea substanțelor medicamentoase.

Activitatea osmotică exagerată a PEG este considerată neajuns, deoarece duce la deshidratarea pielii. PEG sînt incompatibili cu sărurile de argint, mercur, brom, iod, cu fenolul, rezorcina, timolul, inactivează unele antibiotice.

Hidrogelul cu fitosterină. Fitosterina se obține prin hidroliza celulozei de pin cu natriu hidroxid la temperatura +160°C. Hidrogelul se formează datorită proprietății fitosterinei de a turgescia în apă (poate încorpora cantități enorme de apă). Ca excipient, se recomandă gelul cu componența: 12—15% fitosterină și 88—85% apă. Hidrogelul prezintă o masă alb-gălbuie; poate fi utilizat la tratarea unor boli de piele (unguente cu sulf, ihtiol, zinc oxid etc.).

Bentonita prezintă aluminu silicat hidratat, cu formula: $Al_2C_3 \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$, constituit din straturi cristaline coloidale de aluminați și silicați având structura unui montmorilonit în care moleculele sînt legate între ele prin punți de oxizi sau cationi. Sub acțiunea apei, ea formează un gel cu sarcină negativă, tixotrop, dens, cu pH-8—9.

Proprietatea bentonitei de a forma geluri poate fi mărită prin adăugarea unor mici cantități de substanțe alcaline. Excipienți calitativi se obțin cu 10—15% bentonită și 10% glicerol. Gelurile sînt stabile, se întind ușor, formează film și sînt lavabile. Se pretează la prelucrarea unguentelor cu sulf, xeroform, zinc oxid, streptocid.

Bentonitele pot fi folosite și la obținerea produselor semifinite, amestecuri de substanțe medicamentoase cu bentonite, în componența cărora pot fi incluse de asemenea metilceluloză și natriu carboximetilceluloză. Proprietatea bentonitelor de a se transforma la uscare în pulberi, iar apoi, la adăugarea apei, de a forma din nou o masă plastică e luată în considerație la obținerea concentratelor uscate pentru unguente sub formă de pulberi și comprimate.

Hidrogelul de amidon. Se știe că amidonul este insolubil în apă rece și solvenți organici. La încălzire cu apă, granulele de amidon se gonflează (la temperatura caracteristică fiecărui tip de amidon), rezultînd o pastă lipicioasă. Ca exemplu de excipient poate servi glicerogelul de amidon cu componența: glicerol 93,0 g, amidon 7,0 g.

Hidrogelul de collagen. Collagenul prezintă un biopolimer cu masa moleculară 400 000—500 000, obținut din țesuturile conjunctive și pielea bovinelor. Datorită structurii microcristaline, el posedă proprietatea de a turgescia în apă. În calitate de excipient se utilizează hidrogelul de collagen cu concentrația 5—10%.

Excipienții difili conțin, ca regulă, emulgatori, substanțe hidrofobe și apă purificată. Spre exemplu, la prepararea unguentelor cu kaliu iodid, sulf, se folosește așa-numitul «excipient consistent» avînd următoarea componență: vaselină — 60 părți, apă — 30 părți, emulgator T-2 — 10 părți. Vaselina și emulgatorul T-2 se topesc prin amestecare la baie de apă, apoi se adaugă treptat apa fierbinte (temperatura 90—95°C) și se amestecă pînă ce temperatura scade la 30°C. Amestecul se ține la frigider timp de 24 ore, la temperatura 3—5°C.

Excipienții cu pentol și sorbitan oleat (U/A). În calitate de excipienți au fost propuse în unguentele dermatologice compozițiile formate din vaselina (47,5%), apă (5%) și pentol (5%)

sau sorbitan oleat (2,5%). Vaseline se topește cu pentol sau sorbitan oleat, la aliajul obținut se adaugă prin amestecare apă.

Excipienții absorbanți prezintă compoziții anhidre avînd în componență vaselină, ulei de vaselină, grăsimi vegetale și animale, alte substanțe hidrofobe, asociate cu lanolina și alte tenzide. Amestecul vaselinei cu lanolină anhidră în raportul 9:1 prezintă un amestec tipic, folosit la prepararea unguentelor oftalmice.

Prepararea unguentelor

În procesul preparării unguentelor, pastelor și linimentelor, o importanță biofarmaceutică deosebită au următorii factori: metodele de încorporare a substanțelor medicamentoase în excipienți; gradul de dispersie a substanțelor medicamentoase; alegerea excipienților și substanțelor auxiliare.

Conform indicațiilor Farmacopeii, substanțele medicamentoase ușor solubile în excipienți hidrofobi (camfor, mentol, timol etc.) sau hidrofili (efedrină clorhidrat, etilmorfină clorhidrat, cupru citrat etc.) se dizolvă în ele, rezultînd unguente-soluții.

Substanțele medicamentoase ușor solubile în apă (sărurile alcoolizilor, bazele sintetice cu conținut de azot, protargolul, colargolul, tanina etc.) se încorporează în unguent sub formă de soluție. La asocierea soluțiilor apoase cu excipienți hidrofobi se obțin unguente-emulsii.

Substanțele medicamentoase insolubile atît în excipient, cît și în apă (dermatol, streptocid insolubil, zinc oxid etc.), precum și substanțele hidrosolubile prescrise în cantități mari se încorporează în excipienți sub formă de pulberi foarte fine. Rezultă unguente-suspensii, la prepararea cărora importă în mod deosebit selectarea corectă a lichidului auxiliar și calcularea corectă a cantității optime a acestuia.

Prepararea unguentelor-suspensii constă în dispersarea fină a substanțelor medicamentoase solide, folosind efectul «despicării de pană» a lichidelor. Cînd substanțele medicamentoase sînt prescrise în cantități de pînă la 5% din masa unguentului, în calitate de substanțe auxiliare se folosesc: pentru excipienți din grăsimi — uleiuri vegetale, pentru excipienții din hidrocarburi — ulei de vaselină, pentru cei hidrofili — glicerol, apă, luate în cantități egale cu jumătate din masa substanțelor medicamentoase prescrise.

Dacă substanțele medicamentoase sînt prescrise în cantități mai mari decît 5% din masa unguentului, se ia excipient topit în cantitate egală cu jumătate din masa substanțelor medicamentoase prescrise.

Substanțele medicamentoase solubile în apă (rezorcina, zincul sulfat) se includ în unguente sub formă de pulberi foarte fine, după mărunțire cu cantități mici de ulei vegetal sau vaselină, însă fără dizolvare sau triturare cu apă (excepție — unguentele oftalmice, în procesul preparării cărora substanțele medicamentoase sus-numite se dizolvă în apă).

Vom menționa că indicațiile Farmacopeii trebuie respectate strict atunci când concentrația rezorcinei, zincului sulfat atinge în unguente 5—20% din masa acestora, deoarece sub formă de soluții concentrate ele distrug țesuturile. În concentrații de 1—2% substanțele sus-numite se încorporează în excipient sub formă de soluție.

Extractele uscate și moi, înainte de a fi amestecate cu excipientul, trebuie pulverizate cu cantități egale de amestec etanol — glicerol — apă 1:3:6, care asigură dizolvarea acestora.

Cercetările efectuate în ultimii ani confirmă că există necesitatea de a revedea metodele tradiționale de preparare a unguentelor. S-a stabilit că viteza de cedare din unguente a hormonilor, streptocidului, sulfadimezinei, norsulfazolului, sulfacilului natriu crește atunci când dimensiunile particulelor substanțelor medicamentoase au mărirea 2—10 μm , comparativ cu unguentele, în care acestea ating 100—125 μm . În majoritatea cazurilor, în unguentele-suspensii dimensiunile particulelor trebuie să aibă un grad de dispersie avansat, însă, spre exemplu, cantitatea de acid salicilic eliberată din unguent crește o dată cu mărirea dimensiunilor particulelor acestuia.

Sărurile create din acizi puternici și baze slabe (novocaină clorhidrat, pilocarpină clorhidrat, efedrină clorhidrat) se eliberează mai bine din unguent fiind introduse sub formă de suspensii în excipienți grași decât atunci când au fost încorporate sub formă de soluții apoase în hidrocarburi.

Substanțele medicamentoase formate din acizi slabi și baze puternice (natriu salicilat, natriu hidrocarbonat, natriu tetraborat) se absorb mai ușor fiind încorporate după tipul suspensiilor în excipienți hidrocarburi comparativ cu unguentele preparate pe grăsimi, când substanțele medicamentoase au fost încorporate după tipul soluțiilor. Așadar, încorporarea substanțelor medicamentoase în excipient și selectarea excipientului se fac în fiecare caz particular, dependent de scopul terapeutic al preparatului ce trebuie pregătit.

Dacă rețeta nu indică concentrația substanței medicamentoase prescrise sub formă de unguent, ea se prepară de 10% (excepție — substanțele medicamentoase toxice și puternic active, concentrația cărora trebuie să fie indicată numai decît).

La prepararea unguentelor deosebim următoarele etape (fig. 86): pregătirea excipientului; amestecarea substanțelor medicamentoase cu baza de unguent; ambalarea preparatului finit.

Tehnologia unguentelor omogene pe excipienți hidrofobi. *Unguentele-aliaje.* La prepararea lor, componentele se amestecă pentru a obține un produs omogen; ultimele pot avea consistență și punct de topire diferite.

Când componentele au aproape aceeași consistență moale, ele se amestecă de obicei la rece, prin triturare, cea mai simplă operație, care trebuie să dureze pînă se ajunge la omogenizarea amestecului. La triturare, produsul se adună de pe peretele mojarului și se amestecă bine, ca să se asigure din plin omogenizarea.

Când componentele au puncte de topire variate, amestecarea se

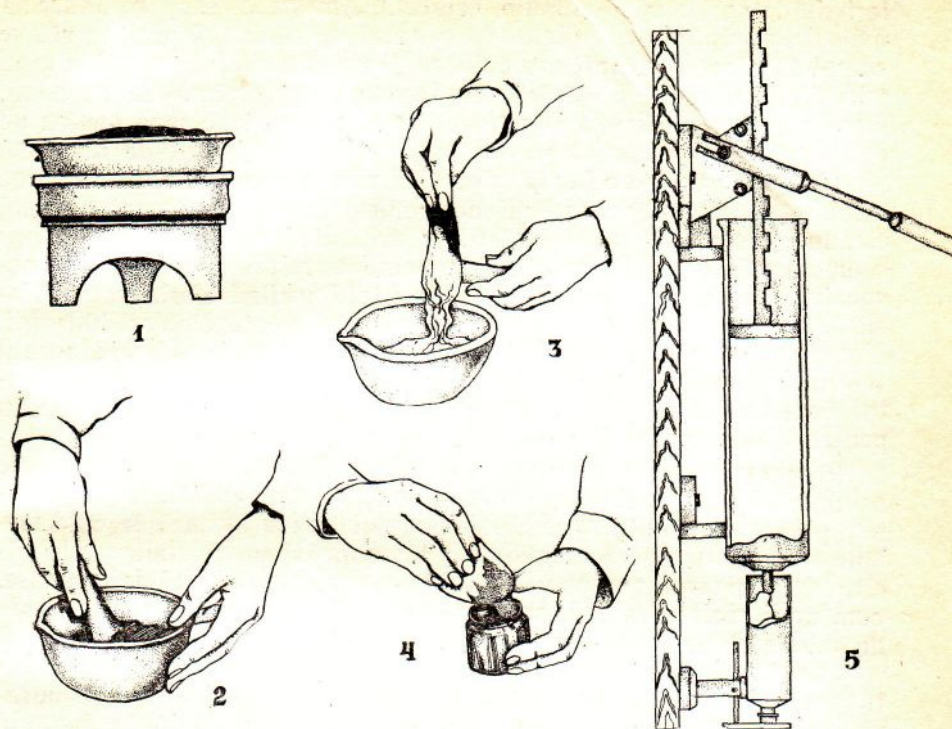


Fig. 86. Etapele procesului de preparare a unguentelor:

1 — pregătirea excipientului; 2-3 — amestecarea substanțelor medicamentoase cu baza de unguent; 4 — ambalarea unguentului în borcănaș; 5 — ambalarea unguentului în tub

realizează la cald, prin topire; frecvent, componentele se pun într-o patentulă de porțelan și se încălzesc la baie de apă. Excipientul cu punct de topire mai mare (parafina, ceara) se încălzește ușor pînă la topire și fluidificare, apoi treptat, în ordinea descrescîndă a punctelor de topire, se adaugă celelalte componente. Amestecul fluid se aduce la mojar încălzit, se amestecă continuu (fără a încorpora aer!), pînă la răcire. Amestecarea continuă mai are și scopul de a evita solidificarea componentelor cu punct de topire mai ridicat și formarea grunțiilor.

Exempli causa: **Rp.:** *Cerae 5,0*
Cetacei 19,0
Olei Persicorum 35,0

M.D.S. Extern, unguent pentru mîini.

Forma medicamentoasă moale prescrisă e un unguent-aliaj, care conține componente miscibile cu diverse puncte de topire. Punctul de topire a cerii este 63—65°C, a cetaceului 45—54°C, iar a uleiului de caise lichid corespunde cu temperatura camerei.

Într-o patentulă de porțelan se introduce ceara, care se topește

la baie de apă, apoi se adaugă cetaceul. Amestecul topit se aduce la mojar, se adaugă la el uleiul de caise și se amestecă pînă la răcire completă. Produsul finit are culoare galbenă-deschisă, e omogen, cu miros caracteristic de ceară. Se livrează în borcane de porțelan, masă plastică sau sticlă de culoare oranj și se etichetează pentru uz extren, cu mențiunea «A păstra la loc răcoros și ferit de lumină».

Unguentele-soluții sînt alcătuite din componente reciproc solubile sau miscibile (soluții de camfor, anestezină, mentol, timol etc. în grăsimi, precum și hidrocarburi, aliaje ale acestora cu alți componenți). La acest grup de unguente se referă și soluțiile de novocaină clorhidrat, efedrină clorhidrat, etilmorfină clorhidrat, sulfacil natriu, cupru citrat, în unguente preparate pe excipienți hidrofilii. Uneori substanța medicamentoasă se dizolvă într-un lichid volatil (cloroforom sau eter), iar soluția obținută se amestecă cu excipientul lipofil topit, apoi solventul volatil, care a servit ca intermediu pentru dizolvare, se înlătură prin încălzire și amestecare.

Prepararea unguentelor-soluții este indicată pentru substanțele solubile în baza respectivă, în concentrație terapeutică. La unguentele preparate prin dizolvrea substanțelor active în bază la cald trebuie să se urmărească ca substanțele solide să nu cristalizeze la răcire. Cristalizarea poate avea loc din cauza unei tehnici defectuoase, cum ar fi răcirea rapidă, precum și datorită concentrației exagerate de substanță activă, sau în perioada de conservare.

La adăugarea substanțelor medicamentoase solubile în excipientul topit se vor evita excesul de căldură și încălzirea de lungă durată, pentru a nu provoca degradarea substanțelor. Dacă în formulă figurează și substanțe insolubile, acestea se vor încorpora sub formă de pulbere fin divizată, în unguentul răcit.

Unele substanțe solubile determină reducerea consistenței bazelor în care se încorporează, dificultatea putînd fi rezolvată prin adaos de ceruri sau parafină, care ridică nivelul punctului de topire.

Exempli causa: **Rp.:** *Camphorae 1,0*
Lanolini anhydrici 1,0
Vaselini 9,0
M. f. unguentum
D. S. Extern, în tratamentul degerăturii.

Forma medicamentoasă moale din această rețetă e un unguent-soluție, care conține substanță medicamentoasă cu miros specific, volatilă, solubilă în excipient.

Lanolina anhidră și vaselina se topesc împreună într-o patențulă de porțelan la baie de apă. Camforul se dizolvă în amestec prin încălzire ușoară și se amestecă pînă la răcire (trebuie dizolvat la o temperatură care să nu depășească 40—50°C, de preferință într-un vas închis, pentru a împiedica volatilizarea). Pentru a facilita dizolvarea camforului în baza de unguent, se poate recurge la pulverizarea lui cu alcool sau eter.

Preparatul poate fi executat și la rece, prin dizolvarea camforului în eter: soluția eterică se triturează apoi cu amestecul de lanolină și vaselină, pînă la dispariția mirosului de eter.

Unguentele extractive se obțin prin extragere, la baie de apă, a substanțelor active din produse vegetale sau animale, ultimele aflîndu-se în bază pentru unguent topită sau în ulei vegetal, aplicînd macerarea.

Exempli causa: **Rp.:** *Foliorum Juglandis 15,0*
Olei Helianthi 109,0
Cerae flavae 15,0
M. f. unguentum
D. S. *Extern, în tratamentul exemei.*

Forma medicamentoasă moale de preparat e un unguent extractiv, în care excipienții au puncte de topire diferite.

Frunzele de nuc conțin multă carotină, substanța colorantă (iuglon) cu proprietăți bactericide, vitamine, ulei eteric etc., de aceea ele trebuie macerate timp de 7 zile cu ulei de floarea-soarelui, apoi încălzite timp de 3 ore la baie de apă. La extractul cald, strecurat, se adaugă ceară topită; unguentul se amestecă pînă la răcire.

Unguentele-suspensii se prepară prin triturarea minuțioasă a substanțelor medicamentoase în bază de unguent, de aceea se mai numesc triturate (lat. *trituration-triturare, dispergare*).

Gradul de dispersie al fazei solide trebuie să fie în aceste unguente cît mai mare, deoarece, proporțional cu el, crește suprafața substanțelor medicamentoase și, prin urmare, biodisponibilitatea și efectul lor terapeutic (dimensiunea particulelor nu trebuie să depășească 50 μm).

Metodele de preparare a unguentelor-suspensii depind de cantitatea și proprietățile substanțelor medicamentoase lichide, precum și de cele ale excipientului. Aceasta se referă la unguentele în componența cărora se prescriu substanțe medicamentoase insolubile în grăsimi și în cantități neînsemnate de apă (mercur oxid, zinc oxid, furacilină, xeroform, sulf, acid salicilic, talc, sulfanilamide etc.).

Rezorcina, zincul sulfat și mercurul diclorid de asemenea se introduc în unguente, după tipul suspensiilor, sub formă de pulberi dispersate, deoarece la încorporare sub formă de soluții irită epidermul sau pot duce la necrotizarea țesuturilor.

Acidul boric, natriul tetraborat necesită la dizolvare o cantitate mare de apă, de aceea se introduc în unguente ca suspensiile:

Exempli causa: **Rp.:** *Furacilini 0,1*
Lanolini 20,9
Vaselini 30,0
M. f. unguentum
D. S. *Extern, unguent antiseptic.*

Forma medicamentoasă moale prescrisă prezintă un unguent-suspensie, cu conținut de furacilină, substanță puternic activă, colorant. În calitate de excipient se folosește aliajul lanolină — vaselină. Prescripția este magistrală.

Furacilina se triturează la mojar cu 3—5 picături de apă fierbîndă, pînă la evaporarea apei. Operația tehnologică de micronizare se repetă de cîteva ori, apoi se adaugă aliajul lanolină—vaselină.

Exempli causa: Rp.: *Streptocidi* 0,5
Vaselini 20,0
M. f. unguentum
D. S. *Extern, pentru tratarea arsurilor.*

Forma medicamentoasă moale prescrisă e un unguent-suspensie, în componența căruia este inclusă o substanță puternic activă (streptocidă), în cantitate ce nu depășește 5%.

Streptocida se triturează bine cu cîteva picături de ulei de vaselină, se adaugă în două-trei reprize vaselina.

Prepararea unguentelor pe excipienți de emulsionare.

Exempli causa: Rp.: *Mentholi* 1,0
Acidi salicylici 2,0
Acidi borici 5,0
Sulfuris praecipitati 19,0
Dimexidi 30,0
Lanolini anhydrici —
Unguenti Flucinari aa 30,9
M. f. unguentum
D. S. *Extern, unguent dermatologic.*

Forma medicamentoasă moale prescrisă este un unguent polifazic preparat pe excipient de emulsionare cu conținut de mentol, acizi salicilic și boric, solubili în dimexid (unguent-emulsie), sulf precipitat, insolubil în dimexid și excipient (unguent-suspensie).

Pentru a emulsiona soluția de dimexid și a obține un unguent stabil, o parte din lanolină anhidră (5,0 g) se substituie cu emulgator T-2 (5,0 g).

Mentolul, acizii salicilic și boric se dizolvă în dimexid, amestecul se încălzește. La major, se dispersează sulful, se adaugă parțial soluția substanțelor medicamentoase în dimexid.

La baie de apă, în patentulă de porțelan, se topesc 5,0 g emulgator T-2 și 25,0 g lanolină anhidră, aliajul obținut se trece în mojar. Soluția de substanțe medicamentoase se emulsionează, apoi se adaugă la ea, în porțiuni mici, unguentul cu flucinar, amestecînd pînă ce rezultă o masă omogenă.

Substanțele medicamentoase se prescriu în unguentele-suspensii în cantitate de la 5 pînă la 25%.

Exempli causa: Rp.: *Acidi salicylici* 0,3
Magnesii oxydi 0,5
Vaselini 10,0
M. f. unguentum.
D. S. *Extern, unguent pentru mîini.*

Forma medicamentoasă moale ce trebuie preparată e un unguent-suspensie, în care cantitatea substanțelor medicamentoase depășește 5%. Substanțele medicamentoase prescrise (cantitatea lor depășește

7% din masa totală a unguentului) sînt insolubile în apă și excipient, de aceea se introduc după tipul suspensiilor.

În mojarul încălzit, la baie de apă cu temperatura 50—60°C, se introduce acidul salicilic și magneziul oxid, triturîndu-le în prezența a 0,4—0,5 g vaselină. Triturarea fazei solide durează pînă la obținerea unei paste fine omogene, apoi, în cîteva reprize, se aduce la mojar restul de vaselină. Unguentul se mestecă periodic înlăturîndu-l cu spatula de pe pereții mojarului și pistil, pînă la obținerea unei mase omogene galbene-deschise, cu miros slab de vaselină.

Exempli causa: **Rp.:** *Zinci oxydi*

Gelatinae aa 5,0

Glyceroli 20,0

Aquae purificatae 29,0

M. D. S. Extern, de aplicat pe piele în stare caldă.

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă un unguent-suspensie preparat pe excipient hidrofîl (gelatină — glicerol), care formează ulterior un gel.

Gelatina mărunțită se introduce în patentulă de porțelan și se lasă în contact cu apa timp de 30—45 min, pentru turgesciere. Se cîntăresc 10,0 g glicerol care se adaugă la gelatina turgesciată, încălzind pînă la dizolvare completă. Dacă este necesar, se adaugă apă pînă la masa 35,0 g.

În mojar încălzit se dispergă 5,0 g de zinc oxid cu 10,0 g glicerol, la amestec se adaugă soluția de gelatină (rezultă un gel alb elastic). Amestecul încălzit se trece în borcanul pentru livrare și se etichetează pentru uz extern, cu mențiunile: «A păstra la rece», «A încălzi înainte de aplicare».

Exempli causa: **Rp.:** *Ichthyoli 3,0*

Bentoniti 2,0

Aquae purificatae ad 30,0

M. f. unguentum

D. S. Extern, unguent antiseptic.

În rețetă e prescris un unguent preparat pe excipient hidrofîl. Pentru a-l pregăti, se amestecă mai întîi minuțios ihtiolul cu bentonita. Se adaugă apoi apă purificată: amestecul turgesciază, rezultînd un unguent cu consistența necesară. Preparatul finit se ambalează și se etichetează pentru uz extern.

Pastele prezintă unguente-suspensii, cu conținut de 25—75% fază solidă dispersată într-un excipient gras sau hidrofîl. În ele se prescriu diferite substanțe ca, de exemplu, zinc oxid, amidon, calciu carbonat, talc, acid salicilic etc. Ca excipienți se folosesc amestecuri de produse lipofile (ceară, lanolină, vaselină, ulei de parafină etc.) sau hidrofile (glicerogel de amidon, gelatină, hidrogel de metilceluloză etc.).

Substanțele medicamentoase încorporate în paste posedă penetrație redusă comparativ cu cele preparate sub formă de unguente. Se folosesc aceste forme mai ales în tratamentul leziunilor acute,

cu tendință de formare a crustelor sau veziculațiilor, precum și atunci când sînt contraindicate unguentele anhidre.

Modul de preparare a pastelor e similar cu pregătirea unguentelor-suspensii. Pentru a obține forme medicamentoase uniforme, avînd în vedere conținutul sporit de substanțe medicamentoase în faza solidă, aceasta trebuie încorporată sub formă de pulbere foarte fină, la mojar încălzit cu masa topită.

Exempli causa: **Rp.:** *Acidi salicylici 2,9*
Zinci oxydi
Amyli
Vaselini aa 25,0
M. f. pastae
D. S. Extern, la tratarea bolilor de piele.

Forma medicamentoasă moale prescrisă e o pastă cu conținut de substanțe medicamentoase insolubile în excipient și prescrise în cantitate ce depășește 25%.

Acidul salicilic pulverizat se amestecă cu zinc oxid, se trece totul prin sită. Peste amestecul de pulberi, adus la mojar încălzit, se adaugă treptat o parte din vaselina topită, amidonul, apoi restul de vaselină topită, triturînd pînă la omogenizare. Preparatul finit se ambalează respectiv și se etichetează pentru uz extern. La prepararea lui se va evita folosirea spatulelor de metal.

Unguentele-emulsii. Substanțele medicamentoase ușor solubile în apă și insolubile în grăsimi se dizolvă într-o cantitate minimă de apă purificată, alcool etilic sau glicerol și se dispersează în baza de unguent, în funcție de scopul terapeutic urmărit, sub formă de emulsie A/U sau U/A. Ele se încorporează respectînd regulile de preparare a emulsiilor: se obțin separat cele două faze distincte, care se amestecă la o temperatură cuprinsă între 50 și 70°C. De regulă, substanțele medicamentoase se includ în amestec în faza cînd sînt solubile.

Cînd cantitatea de lichid (tincturi sau extracte fluide) este prea mare și poate rezulta un unguent moale, se recurge la concentrarea acestuia prin încălzire la o temperatură care ar evita degradarea principiilor active.

Unguentele-emulsii de tipul A/U se prepară de obicei cu lanolină anhidră, care se ia în cantitate egală cu volumul soluției apoase rezultate. Cantitatea de solvent folosită la dizolvare se scade din masa excipientului, indicînd acest lucru în rețetă.

După tipul emulsiilor, în componența unguentelor se introduc kaliul iodid, argintul nitrat, novocaina clorhidrat, tanina, protargolul, colargolul, etacridina lactat, extractele etc. Ultimele se dizolvă în amestec (alcool 1,0 g, glicerol 3,0 g, apă 6,0 g) și se emulsionează în bază de unguent.

În unguentele-emulsii substanțele active exercită acțiunea terapeutică mai rapid comparativ cu cele din unguentele-suspensii.

Exempli causa: **Rp.:** *Extracti Belladonnae 0,2*
Lanolini anhydrici 5,0

Vaselini 5,0
M. f. unguentum
D. S. Extern, în tratamentul bolilor
de piele.

Forma medicamentoasă moale ce trebuie preparată e un unguent-emulsie cu conținut de extract de mătrăgună (substanță puternic activă).

Extractul de mătrăgună uscat (1:2; 0,4 g) se dizolvă în amestecul de alcool — glicerol — apă, la care se adaugă treptat baza de unguent obținută prin topirea lanolinei și vaselinei la baie de apă.

Exempli causa: *Rp.: Protargoli 1,0*
Glyceroli 1,0
Aquae purificatae 1,5
Lanolini 3,0
Vaselini ad 10,0
M. f. unguentum
D. S. Extern, ca antiseptic în dermatologie.

Forma medicamentoasă moale prescrisă prezintă un unguent-emulsie cu conținut de substanță coloidală și lanolină în calitate de emulgator.

Protargolul se triturează la mojar cu glicerol și apă purificată, după dizolvare se emulsionează cu lanolina anhidră, apoi se amestecă cu vaselina sau aliajul lanolină — vaselină.

Unguentele poli-fazice prezintă sisteme complexe din mai multe faze: soluții-suspensii, suspensii-emulsii etc.

Exempli causa: *Rp.: Extracti Belladonnae 0,4*
Anaesthesini 2,0
Novocaini 1,0
Mentholi 0,5
Xeroformii 0,6
Furacilini 0,1
Vaselini 20,0
Lanolini 5,0
M. f. unguentum
D. S. Extern, pentru aplicare pe piele.

Forma medicamentoasă moale prescrisă e un unguent poli-fazic, cu conținut de substanțe puternic active (anestezină, furacilină, novocaină, extractul de mătrăgună).

Anestezina și mentolul se introduc în unguent după tipul soluției, furacilina și xeroformul — după tipul suspensiei, novocaina și extractul de mătrăgună — după tipul emulsiei. Anestezina și mentolul se dizolvă în vaselină topită. Se triturează la mojar furacilina și xeroformul cu o parte din amestecul topit. Novocaina și extractul de mătrăgună se dizolvă în cantitatea de apă calculată (1,5 ml) și se emulsionează cu 3,5 g lanolină anhidră. Amestecurile se unesc și se omogenizează. Preparatul finit se ambalează respectiv și se etichetează pentru uz extern.

Controlul calității unguentelor

Unguentele prezintă compoziții complexe, de aceea controlul calității lor presupune efectuarea unor probe numeroase, dintre care cele mai importante sînt verificarea omogenității, determinarea pH-ului, examenele reologice etc.

Omogenitatea unguentelor se determină luînd 4 probe de unguent cu masa 0,02—0,03 g, care se aplică pe lame apăsînd cu altă placă pînă la obținerea petelor cu diametrul 2 cm. Calitatea e considerată bună dacă la examinarea cu ochiul liber a petelor formate, la distanța 30 cm, în 3 din 4 probe nu se observă particule vizibile; în caz contrar determinarea omogenității se repetă în 8 probe (respectiv, se admite prezența particulelor vizibile în 2 probe).

Determinarea dimensiunilor particulelor fazei dispersate este necesară în verificarea unguentelor-suspensii. Pentru a măsura mărimea particulelor fazei dispersate și frecvenței lor în fază continuă se aplică diferite metode, dintre care cea mai des folosită este cea microscopică (diametrul particulelor și numărul lor se citesc la microscop cu micrometru ocular).

Determinarea pH-ului este deosebit de importantă, pentru a aprecia dacă unguentul va irita sau nu țesuturile. Se determină pH-ul prin metode colorimetrice obișnuite sau potențiometrice: în soluție apoasă se vede, după agitare prealabilă cu unguentul rece, dacă ultimul este hidrofil și cald sau dacă conține excipienți grași.

Probele reologice sînt necesare dat fiind că majoritatea excipienților utilizați la prepararea unguentelor, datorită fenomenului numit tixotropie, își pot modifica consistența în urma preparării, precum și în timpul conservării, sau la aplicare. Numeroase cercetări în domeniul determinării consistenței relevă că pentru aprecierea ei sînt necesare și suficiente tipuri de probe diverse: viscozitate, penetrație etc.

Determinarea viscozității unguentelor e proba cea mai apropiată de noțiunea de consistență. Unguentele nu se supun legii lui Newton, respectiv și viscozitatea lor se modifică nu numai depedent de temperatură, ci și de forța de forfecare aplicată, motiv pentru care viscozitatea mai este numită cvaziviscozitate aparentă (ea crește sau scade depedent de variația tensiunii aplicate, determinînd diferite tipuri de curgere).

Viscozitatea unguentelor poate fi determinată și cu aplicarea viscozimetrelor *Rheotest* (fig. 87).

Determinarea penetrației e una dintre metodele penetrometrice ce stabilesc gradul de consistență a unui produs după profunzimea penetrației în masa sa a unui corp cu masă și formă determinate. Cea mai elementară metodă e următoarea: de la o înălțime fixă se lasă să cadă liber pe suprafața unguentului o baghetă de sticlă gradată cu masă și dimensiuni determinate, apoi se notează lungimea porțiunii de penetrație în masa produsului.

Dintre aparatele folosite la determinarea penetrabilității, cel mai cunoscut este penetrometrul dotat cu penetrator conic de oțel cu

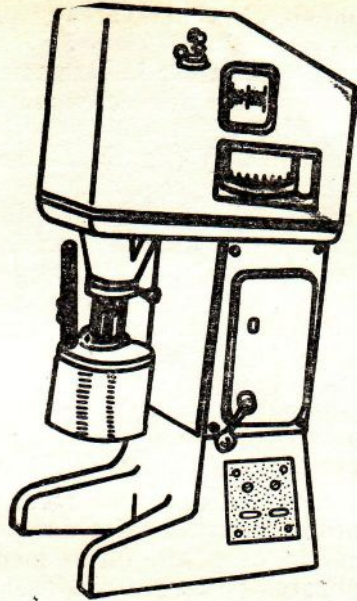


Fig. 87. Aparat Rheotest cu dispozitiv de măsură cu cilindri

masa 136,0 g și unghiul 65° (fig. 88). Gradul de penetrație, după o cădere liberă timp de 5 s a conului, se citește pe un cadran în zecimi de milimetri afundare. Acest aparat este indicat mai ales pentru produsele cu consistență mare, deoarece nu pot sesiza diferențele de consistență mici.

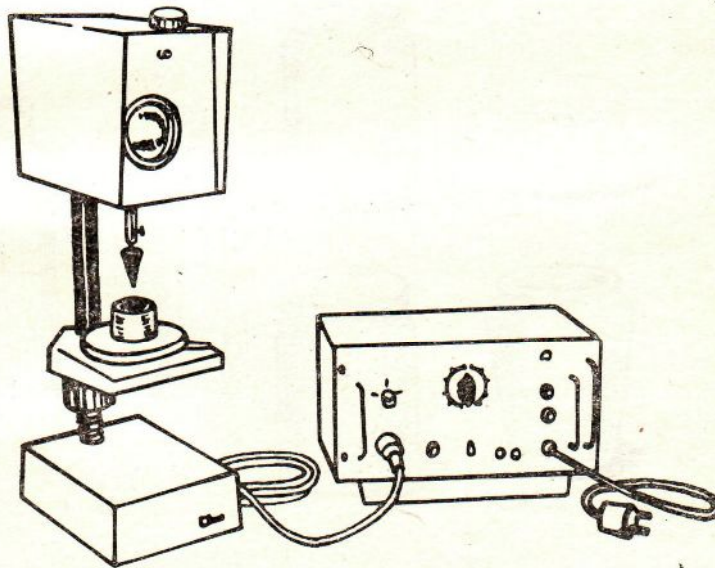


Fig. 88. Penetrometru automat tip AP-4 2

Ambalarea, conservarea și perfecționarea unguentelor

Unguentele preparate în farmacie se livrează în borcane de sticlă, porțelan, bachelită sau alte materiale plastice, de formă cilindrică cu deschidere largă (pentru a favoriza prelevarea), precum și în tuburi de metal flexibil (fig. 89). Borcanele se închid cu capac, izolat cu celofan sau hîrtie pergaminată.

La introducerea unguentului în borcane sau tuburi nu trebuie să rămînă în masa lui goluri de aer, întrucît ele pot provoca alterarea preparatului medicamentos. La ambalarea unguentelor fotosensibile nu se recomandă folosirea borcanelor din sticlă străvezie, acordîndu-se preferință celor de culoare brună, dat fiind că agenții atmosferici nu pot acționa în acest caz componentele unguentului care oxidează rapid la lumină.

Pe parcursul perioadei de conservare, în unguente pot surveni alterări, de aceea Farmacopeea prevede păstrarea lor în recipiente ermetice închise, la loc ferit de lumină, cu temperatură joasă, precum și adăugarea în aceste forme medicamentoase a stabilizanților sau conservanților, pentru a evita descompunerea.

Unguentele, ca și alte forme medicamentoase, pot fi perfecționate prin aplicarea pe larg a produselor semifinite, folosirea excipienților noi, precum și a materialelor de ambalat ce favorizează conservarea. Un rol important în acest domeniu revine procedeelor tehnologice progresive, precum și aplicării aparatajului de preparare modern (fig. 90).

Altă metodă de ameliorare a calității unguentelor este obținerea concentratelor uscate folosind excipienți pulverulenți ce turgesciază

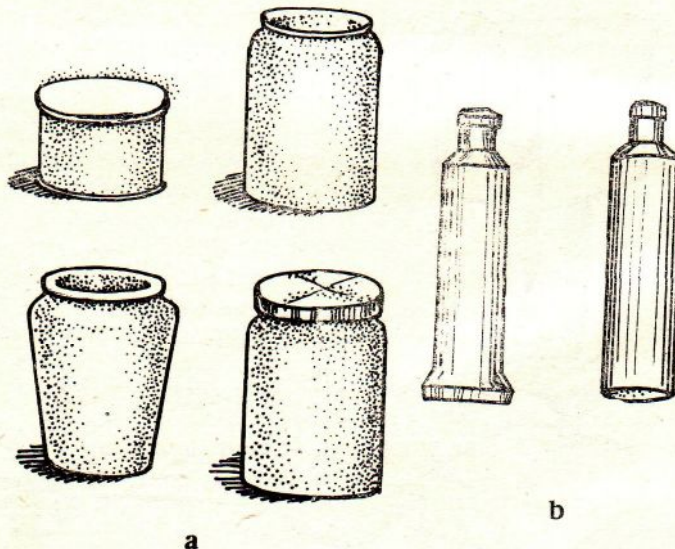


Fig. 89. Ambalaje pentru unguente:
a — borcane; b — tuburi

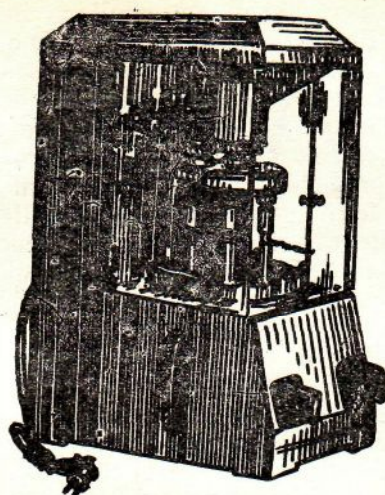


Fig. 90. Aparat de preparare a unguentelor model UPM-1

ușor în apă (metilceluloză, bentonite, pulbere de nălbă mare, fitosterină, collagen etc.) sau conțin substanțe medicamentoase din care pot fi obținute comprimate: prin dizolvarea ultimelor în apă purificată, la amestecare rezultă unguente de orice condiții.

Se prevede perfecționarea în perspectivă a tehnologiei creioanelor medicale cu componentă de novocaină, acid salicilic, dermatol, sulf, xeroform.

Stabilitatea microbiană a unguentelor poate fi mărită prin adăugarea la ele a acidului sorbic 0,2%, alcoolului benzilic 0,9%, amestecului nipagin — nipazol (1:3) 0,2%.

Adaosul unor cantități stabilite de etanol, dimexid, cloroform, glicerol, dimetilformamid sporește vădit resorbția substanțelor medicamentoase din unguent.

Acțiunea penetrantă a preparatelor hormonale, streptocidei, heparinei, nitroglicerinei și altor substanțe se fortifică la adăugarea dimetilsulfoxidului în concentrații până la 50% în unguentele dermatologice și până la 10% în cele aplicate pe mucoase.

SUPOZITOARE (SUPPOSITORIA)

Supozitoarele prezintă o formă medicamentoasă solidă la temperatura camerei, fuzibilă sau solubilă la temperatura corpului și sînt utilizate extern în cavitățile naturale ale organismului, pe cale rectală, vaginală, uretrală, auriculară.

Termenul supozitor derivă de la latinul *sub-ponere* (*supponere*) — a așeza sub, a substitui. Probabil, dat fiind ca multă vreme la prepararea supozitoarelor a fost folosit ca materie primă săpunul.

Ca formă medicamentoasă, supozitoarele sînt cunoscute deja în antichitate: tablele medicale asiriene (a. 2600 î. e. n.) menționea-

ză forme medicamentoase similare cu cele ce se produc și astăzi, papirusul Ebers (a. 1600 î. e. n.) și Dioscoride descriau formule după care se elaborau forme medicamentoase cu acțiune terapeutică.

Până în sec. XVI toate tratatele de medicină și farmacie indică multiple formule de supozitoare având ca excipiente mierea, săpunul, untul, ceara, axungia, seul. Farmacopeea Franceză (1882), spre exemplu, prevedea ca excipient pentru supozitoare mierea fiartă, care după răcire capătă consistență solidă, pe la începutul sec. XVIII se folosește ca excipient untul de cacao (Homborg), iar savantul francez Baume, în 1766, a inventat și a descris un tipar de turnat untul de cacao topit. Actualmente, supozitoarele constituie circa 5% din receptura extemporală a farmaciilor.

Administrarea substanțelor medicamentoase pe cale rectală se impune atunci când acestea nu pot fi folosite pe cale bucală din cauza gustului neplăcut, existenței unor boli de stomac, intoleranței organismului față de unele preparate (ideosincrasie, grețuri, vomismente etc.), precum și pentru a ocoli influența acțiunii ficatului și a lichidelor gastrointestinale, care pot provoca descompuneri și inactivări, datorită pH-ului mediului, fermentațiilor etc. Pentru a evita bariera hepatică, spre exemplu, resorbția este dirijată astfel încât să aibă loc numai prin venele hemoroidale inferioare și medii și ca substanțele medicamentoase să treacă în circuitul sanguin prin vena cavă.

S-a stabilit că din supozitoare se resorb bine substanțe medicamentoase ce aparțin la diferite grupe farmacologice (analgezice, sedative, antireumatice, vasodilatatoare etc.). Viteza de absorbție a majorității substanțelor medicamentoase administrate rectal depășește esențial viteza de absorbție a preparatelor inoculate subcutan sau intramuscular. Uneori, resorbția substanțelor medicamentoase pe cale bucală este și ea mai lentă comparativ cu calea rectală.

Distingem supozitoare rectale (*supozitoria rectalia*), vaginale, sau globule (*supozitoria vaginalia*), uretrale, sau bujiuri (*Bacilli*), care se deosebesc prin formă și dimensiune (fig. 91). Supozitoarele au: diametrul bazei cuprins între 10—15 mm și înălțimea 20—40 mm; formă cilindrică terminată cu con sau formă de calotă sferică ori torpilă; masa între 1,5 și 4,0 g. Dacă medicul nu specifică masa supozitorului rectal, ea trebuie să fie egală cu 3,0 g. Masa supozitorului pentru copii trebuie indicată în rețetă neapărat.

Supozitoarele conice se introduc în rect mai dificil comparativ cu cele cilindrice, dat fiind că presiunea mușchilor rectului crește pe tot parcursul introducerii lui, rămânând constantă în cazul supozitoarelor cilindrice. În cazul supozitoarelor cu formă de torpilă, pe baza considerațiilor anatomice asupra canalului rectal, este suficient să se introducă în rect partea îngroșată a supozitorului, ca apoi însăși presiunea mușchilor să provoace înaintarea în interiorul rectului, fără grijă că supozitorul poate fi expulzat.

Formele de supozitoare vaginale pot fi sferice sau plate cu capăt sferic. Forma de ovul este mai rațională comparativ cu cea de globul, întrucât se pretează mai ușor la introducere în vagin. Masa for-

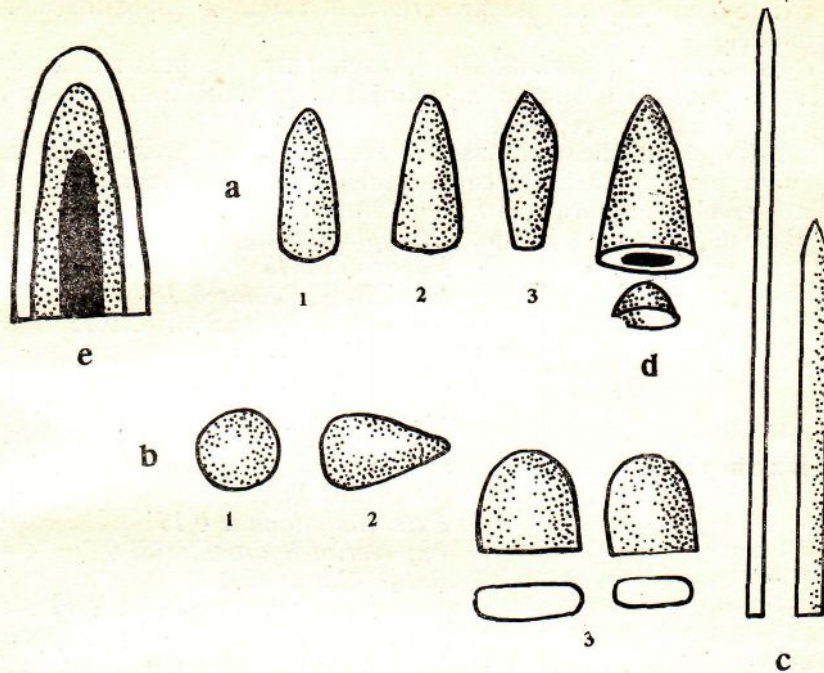


Fig. 91. Forme de supozitoare:

a — rectale (1 — formă de cilindru; 2 — formă de con; 3 — formă de calotă sferică); *b* — vaginale (1 — formă sferică; 2 — formă ovoidă; 3 — pesariu); *c* — bujiuri; *d* — supozitoare cave cu căpăcel; *e* — supozitoare obținute prin «inclavare»

melor vaginale trebuie să se afle în limitele 2,0—6,0 g. Dacă medicul nu indică masa supozitoarelor vaginale, ele se prepară cu masa de cel puțin 4,0 g.

Bujiurile au formă cilindrică. Dimensiunile lor trebuie să fie specificate pe rețetă.

Masa excipientului pentru supozitoarele indicate în rețetă nu trebuie să fie micșorată fără aprobarea medicului, deoarece va crește inevitabil concentrația substanțelor medicamentoase din supozitoare, ceea ce duce la iritarea țesuturilor sau la expulzarea supozitorului din organism.

Supozitoarele rectale, globulele și bujiurile se aseamănă prin: compoziție (au la bază aceiași excipienți și aproximativ aceleași substanțe medicamentoase terapeutice active);

modurile de preparare și de dispersare a substanțelor medicamentoase;

proprietatea de a se topi la temperatura corpului, trecând, mai mult sau mai puțin brusc, de la starea solidă la cea lichidă, sau de a se dizolva în umorile organismului, la locul de administrare;

acțiunea locală în tratamentul maladiilor rectului, vaginului, uretrei, precum și sistematică.

Există două metode de prescriere în rețete a supozitoarelor și a globulelor:

substanțele medicamentoase și excipientul se prescriu în doză calculată pentru un singur supozitor sau globulă, indicându-se numărul care trebuie preparat;

substanțele medicamentoase și excipientul se prescriu în doza calculată pentru masa întreagă, indicându-se câte supozitoare sau globule trebuie preparate din această masă.

Exempli causa **Rp.:** *Platyphyllini hydrotartratis 0,003*

Novocaini 0,15

Extr. Belladonnae 0,015

Papaverini hydrochloridi 0,02

Butyri Cacao 1,5

M. f. suppositorum rectale.

D. t. d. N 10

S. Extern, seara cite un supozitor.

Exempli causa: **Rp.:** *Platyphyllini hydrotartratis 0,03*

Novocaini 1,5

Extr. Belladonnae 0,15

Papaverini hydrochloridi 0,2

Butyri Cacao 15,0

M. f. suppositoria rectalia N 10

D. S. Extern, seara cite un supozitor.

Metoda a doua de prescriere se folosește mai rar decât prima.

Bujiurile se prescriu în rețete asemănător supozitoarelor rectale, cu deosebirea că se specifică cantitatea excipientului și dimensiunile bujiurilor de preparat.

Exempli causa: **Rp.:** *Furacilini 0,003*

Olei Cacao q. s.

U. f. bacillus longitudinae 3 cm et diametro 0,5 mm

S. Extern, un bujiu de 2 ori/zi.

Excipienți pentru supozitoare

Supozitoarele și formele medicamentoase din același grup conțin substanțe medicamentoase și baze de supozitoare sau excipienți. Ultimii trebuie să fie: indiferenți chimic și farmacologic; compatibili cu substanțele medicamentoase; stabili (grad mic de activitate, cifra de iod scăzută); ainfuenți la agenții atmosferici (să nu rîncezească); cu temperatura dintre punctul de topire și cel de solidificare cât mai mică, iar în cazul excipienților hidrosolubili să se dizolve sau să se disperseze repede la locul de administrare; cu adeziune mică față de formele metalice și de masă plastică; cu capacitate de a încorpora apa: resorbanți adecvați de substanțe active dependent de efectul terapeutic scontat; conservanți buni.

Excipienții sînt selectați dependent de proprietățile substanțelor medicamentoase, solubilitatea lor în apă sau grăsimi, gradul de polaritate, acțiunea și scopul terapeutic, miscibilitatea cu substanțele

medicamentoase, posibilitatea de a asigura dispersarea tuturor componentelor. Ei pot fi grupați în funcție de origine (naturali, semisintetici, sintetici) și polaritate (nepolari, polari).

Excipienți nepolari. Ca baze pentru prepararea supozitoarelor sînt folosite grăsimi naturale, precum și derivați ai acestora, modificați prin sinteză parțială, unele produse sintetice.

Untul de cacao (*Butyrum Cacao*, *Oleum Cacao*) este o grăsime de origine vegetală, obținută prin presarea la cald a semințelor decorticate și prăjite de *Theobroma Cacao*. Din punct de vedere chimic, prezintă un amestec de gliceride ale acizilor oleic (39%), palmitic (24%), stearic (35%), linoleic și 2% de alți acizi, avînd masă omogenă solidă, de culoare gălbuie, cu miros aromatic slab de cacao și gust plăcut. Posedă densitate între 0,940 și 0,970, indicii: de aciditate — cel mult 2,25, de iod — 32—38, de saponificare — 188—200. La temperatura 25°C el se înmoaie, la 32—35°C — se topește; trecerea din stare solidă în lichidă la încălzire este aproape bruscă — proprietate ce n-a putut fi realizată pînă azi la nici unul din substituenți.

Untul de cacao își păstrează starea lichidă pînă la temperatura 22—25°C, particularitatea aceasta prezentînd dificultăți la prepararea supozitoarelor prin topire și turnare. Excipientul examinat, cînd este încălzit peste temperatura critică 37°C (numită de tranziție sau Caldwell), suferă modificări în structura internă cristalină, rezultînd forme izomere α , β , β_1 și γ , cu puncte de topire și solidificare diferite (α — 24°C, β — 34—35°C, β_1 — 28—31°C, γ — 18°C).

Untul de cacao conține cantități mici de esteri ai acizilor grași nesaturați, datorită cărora rîncezește mai greu comparativ cu alți excipienți. El posedă consistență solidă la temperatura camerei și se topește ușor producînd amestecuri plastice, poate fi ușor modelat, se pretează la prelucrarea supozitoarelor manual, prin presare sau topire și turnare în tipare. Acest excipient nu emulsionează apa și nu este emulsionat de lichidele din organism. După ce se topește, el înconjoară faza dispersată, o separă de lichidele organismului și împiedică resorbția, de aceea supozitoarele cu unt de cacao pot fi expulzate înainte de a elibera substanța medicamentoasă. Capacitatea de emulsionare însă poate fi ameliorată prin adăugarea agenților emulsivi.

Dacă e păstrat la aer, untul de cacao devine albicios. Mărunțit, se conservă mai greu decît în bloc, deci e de dorit să fie mărunțit nemijlocit înainte de folosire ca excipient la prepararea supozitoarelor.

Untul de cacao este compatibil cu multe substanțe medicamentoase, care pot fi încorporate în excipient dependent de proprietățile lor fizico-chimice. Substanțele insolubile, în funcție de cantități, pot modifica punctul de topire al untului de cacao, iar cantitățile exagerate de substanță solidă insolubilă duc la schimbări în consistența și rezistența mecanică a supozitoarelor, făcîndu-le fărîmicioase.

Lichidele insolubile sau nemiscibile (apă, soluții apoase, uneori glicerol, alcool) modifică plasticitatea untului de cacao, masa lui

devenind fărâmicioasă, sau duc la separarea lor din sistemul dispers. Inconveniente se înlătură prin adăugarea unor cantități mici de emulgator de tipul A/U (lanolină*, colesterol) sau a uleiului de ricin.

Punctul de topire și de solidificare a untului de cacao scade la asocierea cu alte grăsimi, unele substanțe liposolubile (camfor 8—10%, fenol 3—4%, cloralhidrat 8—10%, mentol 10—15%, anestezină 0,5—1%), ceară, cetaceu etc. Conținutul de 3% ceară duce la un eutectic cu punctul de topire sub 30°C, iar de 5% face ca acesta să crească peste 37°C. Practic, ceara se folosește în proporția 3—6%, cetaceul 20—28%.

Asocierea untului de cacao cu uleiuri vegetale (excepție — uleiul de ricin) nu este recomandabilă, deoarece grăsimile enumerate rîncezesc ușor, excipientul devenind iritant.

Uleiul de cinamom (Oleum Cinamomi pedunculati) se extrage din fructele coapte și decorticate de cinamom, cultivat în subtropice. Prezintă o masă de culoare alb-gălbuie, are consistența solidă și miros aromatic; punctul de topire 34—35°C. Este farmacologic inert.

Grăsimile hidrogenate prezintă cel mai cu perspectivă grup de substanțe din care pot fi obținuți excipienți pentru supozitoare. Aceștia pot fi folosiți atât separat, cât și în amestec.

Butirolul (Butyrololum) este un amestec de grăsimi hidrogenate și parafină. În componența aliajului, folosit la prepararea supozitoarelor prin topire și turnare în tipare, se introduc 30% unt de cacao.

Uleiul de coriandru (Oleum Coriandri) folosit în farmaceutică e un component solid al uleiului de coriandru, cu punctul de topire 30—31°C. După consistență și plasticitate e analog untului de cacao.

Grăsimile hidrogenate cu adaos de tenzide prezintă unul dintre cele mai cu perspectivă grupuri de excipienți pentru supozitoare. Au fost propuse spre utilizare uleiuri hidrogenate de bumbac, arahide, floarea-soarelui etc. Aliajele uleiului hidrogenat de bumbac cu conținut de 4, 5 sau 10% emulgator T-2 (*UHB-4T, UHB-5T și UHB-10T*) sînt similare după proprietățile mecanice structurale cu untul de cacao și încorporează ușor cantități însemnate de soluții. Viteza de resorbție a substanțelor medicamentoase încorporate în aceste excipiente o depășește pe a untului de cacao, cedarea lor fiind integrală.

Uleiul hidrogenat de bumbac UHB-5T e un produs solid de culoare albă-gălbuie. Punctul de topire 36,6—37°C, de solidificare — 29—30°C. Posedă viscozitatea de 435 cp, în timp ce parametrul respectiv al untului de cacao constituie numai 45—47 cp. Uleiul de

* Adaosul de lanolină pînă la 10% permite obținerea unei mase omogene plastice moi fără a scădea cu mult punctul de topire, amestecul rămînînd ușor prelucrabil manual. Cantitățile mari de lanolină sau ulei de ricin produc o masă moale neprelucrabilă, mai ales la temperaturi ridicate ale aerului.

bumbac mai este și comestibil, indiferent fiziologic. Supozitoarele pe excipientul UHB-5T pot fi preparate prin turnare și presare, produsul fiind lipsit de dezavantajele untului de cacao (alotropism, formare de eutectice).

Produse rezultate la fracționarea termică a grăsimilor naturale și hidrogenate. La baza proceselor de fracționare se află fracțiile gliceridelor obținute la anumite temperaturi din grăsimi naturale și hidrogenate care, după componență și proprietăți, sînt aproape similare cu untul de cacao.

Sebuvinolul (Sebuvinolum) se obține separînd prin cristalizare fracția seului de vită cu consistența unguentului de particulele solide, prezintă o masă grasă, gălbuie, cu gust și miros plăcut, punct de topire 35—37°C. Este destul de dens, însă rîncezește ușor.

Gliceridele sintetice prezintă produse rezultate prin esterificarea glicerolului și alcoolilor grași macromoleculari cu acizi grași.

Lasupolul (Lasupolum) e un produs sintetic, ester al acidului italic cu alcoolii grași, la care se adaugă cantități mici de emulgatori. Este omogen, nefărmicios. Punctul de topire — 34—37°C, indicele de aciditate — sub 1, de saponificare — 160—180, de iod — maximum 7. Poate malaxa, deci se pretează și la prepararea supozitoarelor prin modelare manuală. Este absolut indiferent farmacologic.

Masa Estarinum (Masa Estarinum) constă din mono-, di- și trigliceride ale acizilor grași saturați, cu număr de atomi de carbon mai mare de 10. Datorită prezenței de grupări —OH libere, excipientul poate favoriza emulsionarea soluțiilor. Indicele de iod — sub 1.

Sub denumirea *masa Estarinum* sînt cunoscute un șir de produse A, B, C, D, E, cu puncte de topire ce variază între 32—42°C. Produsul B prezintă un interval mic dintre punctele de topire și de solidificare, iar produsul D are punctul de topire 40—41°C și este folosit la ridicarea punctului de topire a celorlalți compuși. Toate aceste produse sînt bine tolerate fiziologic, nu provoacă iritări.

Witepsolul sau *masa Imhausen* este un amestec de trigliceride ale acizilor grași naturali saturați (C₁₀—C₁₈) cu cantități variabile de mono- și digliceride. Sub acest generic sînt cunoscuți un șir de compuși *Witepsol W* cu maleabilitate foarte bună. Excipientul în cauză e folosit în cazul substanțelor medicamentoase care coboară punctul de topire. *Witepsol S* are efect local și e utilizat pentru supozitoare antihemoroidale, *Witepsol ES* e folosit în țările cu climă caldă.

Actualmente, mai des decît celelalte tipuri de excipient *Witepsol* e folosit *Witepsol H*. El conține o anumită proporție de aluminiu stearat care îi imprimă viscozitate mare; are densitatea 0,970—0,990 g/cm³, punct de topire între 33,5 și 35,5°C, punct de solidificare 32,5—33,5°C, indice de aciditate sub 0,2, de saponificare — 230—240, de iod — sub 10, de apă — 100. Se pretează la prepararea supozitoarelor prin presare și metoda de topire și turnare în tipare. Este ușor tolerat fiziologic, indiferent farmacologic, nu irită, cedează bine

substanțele medicamentoase, favorizînd efectul terapeutic la un interval scurt de timp de la administrare.

Excipienți polari. Exigențele principale față de excipienți polari este de a se dizolva în secrețiile rectului și de a nu irita mucoembranele. Viteza de resorbție a substanțelor medicamentoase din excipienți hidrosolubili este cu mult mai mare, iar efectul terapeutic mai prompt, comparativ cu cele din supozitoarele cu excipienți grași.

Glicerogelul de gelatină (Masa gelatinosa) este alcătuit din gelatină, glicerol și apă. Produsele lui sînt hidrofile, solubile în apă, formele medicamentoase obținute cu ele se dizolvă sau dezagregă repede în lichidele din organism.

În raport cu bazele grase, glicerogelurile au soliditate mecanică redusă, însă, datorită elasticității, pot fi administrate ușor. Ele pot fi contaminate de microorganisme, de aceea, pentru conservare, li se adaugă antiseptice. Gelatina formează gelul acestui excipient, iar glicerolul și apa sînt cuprinse în rețeaua ultimului. Glicerolul reține apa în gel, împiedicînd uscarea acestuia.

Formulele după care se prepară glicerogelul de gelatină diferă prin proporțiile de gelatină, glicerol și apă. Dacă medicul n-a indicat părțile componente, excipientul se prepară în corespundere cu Farmacopeea, după următoarea prescripție: gelatină medicinală 2,0 g. glicerol 10,0 g. apă 4,0 g. Pentru a grăbi îmbibarea gelatinei și formarea glicerogelului, se folosește apă încălzită la 35—40°C; spuma formată la încălzire se înlătură.

Dacă la amestecare se încorporează în glicerogel bule de aer, el capătă aspect opac. Încălzirea de lungă durată a lui, asocierea substanțelor acide sau a cantităților mari de electroliți duce la micșorarea capacității de gelificare și a viscozității.

Glicerogelul de gelatină cu consistență rigidă sporită, necesar în prepararea bujiurilor, se obține prin înlocuirea unei porțiuni de apă și de glicerol cu mucilag de gumă arabică.

Glicerogelul de gelatină este higroscopic, poate fi contaminat cu microorganisme, diminuează activitatea bactericidelor și antisepticelor. Substanțele medicamentoase în majoritatea cazurilor se asociază bine cu glicerogelul de gelatină (se dizolvă într-o mică porțiune de apă, apoi soluția se încorporează în excipient). Îmbibarea gelatinei cu soluții apoase de substanțe medicamentoase nu este indicată, deoarece ultimele pot provoca scăderea capacității de îmbibare a gelatinei și modificări în stuctura gelului.

Excipientul în care s-au încorporat substanțele medicamentoase, se triturează încălzit pînă la omogenizare (eventual, pînă la emulsionare), apoi se toarnă în tipare. Substanțele medicamentoase solide insolubile se pulverizează foarte fin și se dispersează sub formă de suspensie în glicerogel ușor încălzit.

Glicerogelul de gelatină nu se asociază cu substanțele medicamentoase, cu care reacționează gelatina (tanine, metale grele etc.).

Glicerogelul de săpun — glicerol (sau de natriu stearat) se prepară după următoarea prescripție farmaceutică: în 60,0 g glicerol se dizolvă 2,6 g natriu carbonat cristalin prin încălzirea la baie de

apă, apoi se adaugă în porțiuni mici 5,0 g acid stearic. După degajarea bioxidului de carbon și dispariția spumei masa se toarnă în tipar, astfel ca fiecare supozitor să conțină 3,0 g glicerol.

Glicerogelul este foarte higroscopic. Ca regulă, e folosit fără adaos de substanțe medicamentoase, în calitate de remediu purgativ, și e capabil să provoace peristaltica reflexă a intestinului.

Excipienți polietilenglicolici au fost descriși anterior. Ei pot avea nu numai consistență moale, dar și solidă. Excipienții solizi se caracterizează prin solubilitate în secrețiile mucoaselor, lipsă de toxicitate. Fiind stabili la păstrare, ei nu prezintă mediu favorabil pentru dezvoltarea florei microbiene și sînt lipsiți de multe inconveniente proprii excipienților grași.

Actualmente, în calitate de excipienți se folosesc amestecurile: *PEG-4000* (supozitoare cu ihtiol), *PEG-4000* și *PEG-400*, în raportul 9:1 (pentru prepararea supozitoarelor cu substanțe medicamentoase solide); *PEG-400*, *1500*, *2000* etc., în raporturi diferite. Vom menționa însă faptul că *PEG* formează un șir de incompatibilități cu compușii argintului, mercurului, cu bromizi, iodizi, antibiotice, fenoli, sulfanilamide etc. Polietilenglicolii se dizolvă de asemenea încet și parțial în regiunea analorectală, condiționînd deshidratarea și iritînd intestinul drept.

Monolenul (Monolenum) este un ester al acidului stearic (monostearic cu α -propilenglicol și adaos de natriu stearat 0,5% sau trietanolamină stearat, ca agent emulsiv. Punctul de topire al excipientului proaspăt preparat e de 33°C, iar al celui învechit, cu aspect cristalin, atinge 37°C. Excipientul este hidrofil, absorbînd și emulsionînd apa în cantități considerabile, precum și miscibil cu glicerolul.

Calitatea monolenului nu depinde de punctul de topire, ci de gradul de extindere a suprafeței de contact și contactul dintre faze ca atare (ale monolenului și lichidului din cavitățile organismului). Excipientul cedează rapid substanțele medicamentoase la locul de acțiune și nu izolează suprafața mucoasei, așa cum se întîmplă cu untul de cacao sau alți excipienți grași.

Influența excipienților asupra biodisponibilității substanțelor medicamentoase. Efectul terapeutic al supozitoarelor depinde în mare măsură de proprietățile excipienților folosiți la prepararea lor. De exemplu, derivații acidului nicotinic se resorb foarte bine din glicerogel de gelatină, ceva mai încet din untul de cacao, slab și incomplet din polietilenglicoli. Concomitent, benzilpenicilina natriu se absoarbe mai bine din supozitoare preparate pe unt de cacao și witepsol și lent din polietilenglicoli, glicerogelul de gelatină. Unele surse științifice atestă că viteza de absorbție a acidului salicilic din polietilenglicoli este mult mai pronunțată decît din excipienții grași.

Conform Farmacopeii, dozele substanțelor medicamentoase toxice și puternic active incluse în supozitoare se verifică comparîndu-le cu dozele maxime de administrare orală. Rezultă deci că nu se face o deosebire dintre dozele unice și cotidiene la formele medicamentoase administrate pe cale orală și rectală, fapt ce prezintă un pericol dublu: în primul rînd pot fi depășite dozele maxime, deoarece majorita-

tea substanțelor medicamentoase (morfină clorhidrat, atropina sulfat, digitoxina, derivații pirazolonei, adrenalina clorhidrat etc.) administrate rectal se absorb cu viteză și intensitate ce depășesc parametrii respectivi la administrare pe cale bucală. În rîndul doi, uneori dozele prescrise pot fi insuficiente, ca și în cazul eritromicinei, eufilinei, cloramfenicolului etc., care administrate rectal se absorb lent. Krowczynski L. și coautorii sînt de părerea că la substanțele medicamentoase din primul grup, administrate rectal, dozele pot constitui $1/2-1/4$ din cele administrate oral, pe cînd pentru substanțele din grupul doi ele trebuie mărite de 1,2—2 ori. Prin urmare, alegerea dozelor substanțelor medicamentoase trebuie individualizată în cazuri concrete pentru orice substanță medicamentoasă administrată rectal.

Incorporarea substanțelor medicamentoase în excipienți. Amestecarea componentelor în supozitoare are drept scop dispersarea lor uniformă și obținerea unei mase cu aspect omogen. Modul de incorporare a substanțelor în excipient influențează viteza de cedare și resorbție a acestora.

Distingem următoarele procedee de introducere a substanțelor medicamentoase în excipienți:

1. Substanțele medicamentoase solubile în grăsimi (fenolul, clorhidratul, fenilsalicilatul, timolul, mentolul, vitaminele etc.) se mărunțesc cu excipientul sau se dizolvă în excipient topit, dar după dizolvarea substanțelor medicamentoase în excipient supozitoarele pot fi preparate numai prin turnare.

2. Substanțele medicamentoase solubile în apă (sărurile alcaloizilor, novocaina clorhidrat, protargolul, colargolul, argintul nitrat etc.) se dizolvă prealabil în cantități minime de apă, procesul favorizînd repartizarea cantităților mici de substanță medicamentoasă în excipient, precum și resorbția sau acțiunea locală a substanțelor respective.

Atunci cînd substanțele medicamentoase se prescriu în cantități mari sau cînd necesită la dizolvare cantități considerabile de solvent, ele se triturează minuțios cu apă, fiind încorporate în excipient după tipul suspensiilor. Excepție fac protargolul și tanina, care, independent de cantitățile prescrise, se introduc în excipient sub formă de soluție apoasă sau de amestec apă-glicerol (în caz contrar, nu manifestă acțiune terapeutică). Cantitatea de solvent nu trebuie să depășească 50—60% din masa de emulsionare a excipientului, astfel ca amestecul să nu se înmoaie.

3. Substanțele medicamentoase insolubile în apă și excipient (xeroiormul, dermatolul, bismutul subnitrat, streptocida etc.) se introduc în excipient sub formă de pulberi foarte fine, fapt ce condiționează un contact mai pronunțat cu țesuturile organismului și, prin urmare, acțiune terapeutică scontată.

Operația de dispersare a substanțelor medicamentoase insolubile în apă depinde de cantitatea prescrisă. Bunăoară, dacă ele sînt indicate în rețetă în cantități mici, atunci se dispersează cu cîteva picături de ulei de migdale sau de caise (regula Dereaghin), apoi se

amestecă cu excipient răzuit. Dacă însă substanțele medicamentoase sînt prescrise în cantități mari, ele se triturează cu o porțiune de excipient sau cu excipient fin răzuit.

4. Lichidele vîscoase (ihtiolul, vinilinul, petrolul de Naftalan etc.) se dispersează în excipient ușor fluidificat prin încălzire, amestecînd atent, ca să nu se încorporeze aer. Aproape de solidificare, masa se toarnă în tipare. La prepararea manuală a supozitoarelor excipientul nu trebuie încălzit.

5. Extractele uscate și dense se introduc în componența excipientului numai amestecîndu-le prealabil cu cantități egale de amestec etanol—glicerol—apă (1:3:6).

6. La prepararea supozitoarelor pe excipienți glicerogeli de gelatina substanțele medicamentoase se dizolvă sau se triturează cu o mică parte de apă sau de glicerol pentru prepararea supozitoarelor.

Prepararea supozitoarelor

Există trei procedee principale de preparare a supozitoarelor: modelare manuală, topire și turnare în tipare, presare în dispozitive speciale, toate operațiile necesitînd a fi efectuate în condiții de igienă și aseptică.

Modelarea manuală se aplică numai în cazul unui număr limitat de excipienți, obișnuit în cazul excipienților grași (nu și în cazul glicerogelului). Metoda cuprinde următoarele etape (fig. 92): amestecarea excipientului cu substanțele active; rularea și modelarea magdaleonului; divizarea magdaleonului; modelarea în globule; modelarea conului sau calotei ovoide; ambalarea supozitoarelor. Excipientul se mărunțește prealabil fin prin răzuire, apoi se amestecă cu substanțele medicamentoase în mojar de porțelan după regulile în vigoare. Amestecul se malaxează pînă la o masă plastică, omogenă, care se înlătură ușor de pereții mojarului. Pentru a-i comunica plasticitatea necesară, se adaugă lanolină anhidră în cantitate de 0,05—0,15 g la un supozitor cu masa de 3,0 g, ea condiționînd, totodată, adsorbția substanțelor medicamentoase de mucomembrana rectului.

Dacă sînt prescrise substanțe dense, masa pentru supozitoare se obține, ca regulă, fără lanolină. Ea se adună folosindu-se de hîrtie pergaminată, apoi se trece din mojar pe placă de sticlă sau masă plastică. Hîrtia de filtru în acest caz nu se folosește, dat fiind că poate absorbi soluțiile medicamentoase dispersate în excipient și ceda fibre de celuloză, care vor irita mucoasa.

Amestecul se rulează apoi cu spatula sau rigla, dîndu-i formă de magdaleon cilindric sau patrulateral, placa de rulare fiind învelită prealabil în hîrtie pergaminată.

Magdaleonul se fragmentează cu cuțitul pilularului în porțiuni egale la număr cu cantitatea de supozitoare de preparat, apoi fiecare din ele se modelează sub formă de sferă, iar în caz de preparare a supozitoarelor rectale acesteia i se comunică formă conică sau de torpilă, folosindu-se de o placă înclinată sub un unghi de aproximativ 30°.

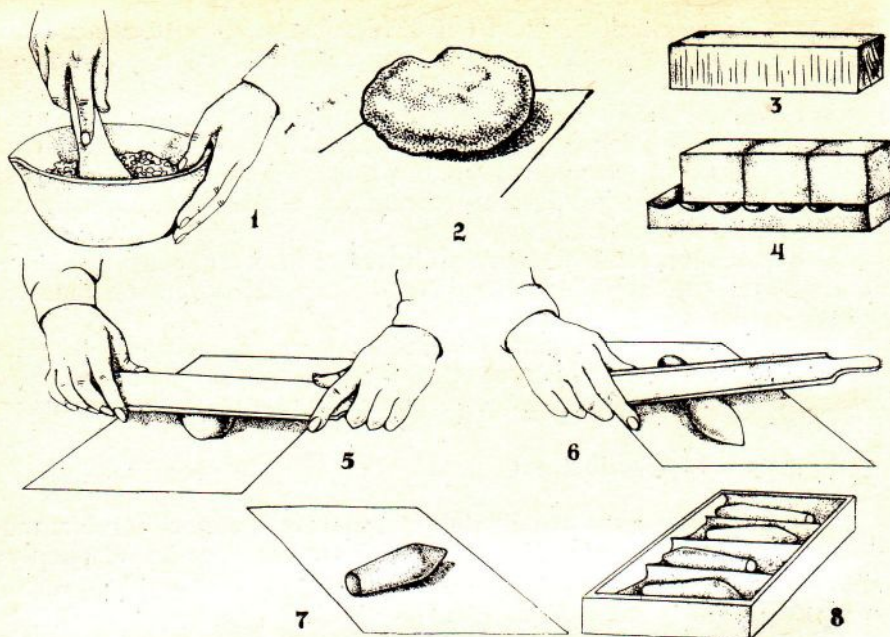


Fig. 92. Etapele procesului tehnologic de preparare a supozitoarelor prin metoda modelării manuale:

1 — amestecarea excipientului cu substanțele active; 2 — masa rezultată; 3 — magdaleon de formă dreptunghiulară; 4 — divizarea (segmentarea) magdaleonului; 5 — modelarea în globulă; 6 — modelarea conului sau calotei ovoide; 7 — model de supozitor cu formă de torpilă; 8 — ambalarea supozitoarelor

Exempli causa: **Rp.:** *Extracti Belladonnae 0,015*
Novocaini hydrochloridi 0,02
Anaesthesini 0,2
Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% —
gtts. II
Butyri Cacao q. s.
U. ŷ. suppositorium
D. t. d. N 10
S. Extern, cite un supozitor de 2 ori/zi
in rect.

Forma medicamentoasă prescrisă în această rețetă prezintă supozitoare rectale polifazice, cu conținut de substanțe puternic active solubile în apă (extract de mătrăgună, novocaină clorhidrat) și în grăsimi (anestezină). Medicul n-a indicat masa unui supozitor, prin urmare ea trebuie să fie egală cu 3,0 g.

Untul de cacao se ia în lucru în cantitățile: $30,0 - (0,15 + 0,2 + 2,0) = 27,65$ g (cînd folosim extractul de mătrăgună dens) sau $30,0 - (0,3 + 0,2 + 2,0) = 27,50$ g (cînd se folosește extract uscat). În mojar se introduc 0,15 g extract dens sau 0,30 g extract uscat de mătrăgună (1:2) și se dispersează cu o cantitate egală de amestec

etanol—glicerol—apă (1:3:6). Turnăm apoi 20 picături de soluție 0,1% adrenalină clorhidrat în care dizolvăm 0,2 g novocaină clorhidrat. Amestecul rezultat se emulsionează cu 0,5 g — 1,0 g lanolină anhidră, apoi se amestecă cu 2,0 g de pulbere foarte fină de anestezină și se adaugă, în câteva reprize, unt de cacao răzuit.

Amestecul omogen al componentelor se malaxează la mojar pînă devine plastic. Deosebit de important e modul de malaxare, care se realizează prin apăsarea treptată a pistilului pînă la obținerea unei mase omogene ce poate fi îndepărtată ușor de pe pereții mojarului. Se verifică omogenitatea prin secționarea masei cu un cuțit: amestecul nu trebuie să fie pătat sau marmorat.

Masa obținută se adună cu hîrtie pergaminată, se cîntărește, se trece pe placă de sticlă, se notează pe rețetă sau semnătură cu scopul de a prepara ulterior supozitoare de mărime egală. Lungimea magdaleonului se stabilește folosind cuțitele pilularului: apăsînd ușor cu cuțitul asupra magdaleonului format, se fac adîncituri corespunzător numărului de supozitoare de preparat. Magdaleonul se taie apoi cu un cuțit cu lamă subțire în 10 segmente egale, care se modelează sub formă de sferă, căreia i se comunică formă de con sau de torpilă.

Supozitoarele finite trebuie să fie uniforme și să aibă aceeași masă. Se ambalează în hîrtie pergaminată, de celofan, sau în cutii de carton.

Exemplu cauzal: **Rp.:** *Chinini hydrochloridi 0,3*

Acidi borici

Tannini aa 0,1

Olei Cacao q. s.

U. f. globulus vaginalis

D. t. d. N 10

S. Extern, cîte un ovul în vagin, pe noapte.

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă globule vaginale cu conținut de substanță medicamentoasă puternic activă (chinină clorhidrat), acid boric parțial solubil în apă, și tanina, care se introduce în supozitoare numai dizolvată.

Pentru prepararea ovulelor se vor lua 35,0 g unt de cacao. Tanina, după cum s-a menționat, se va încorpora în excipient numai sub formă de soluție apoasă — altfel, efectul terapeutic scontat va fi ratat.

Solubilitatea chininei clorhidrat și a acidului boric este limitată (1:30 și 1:25), de aceea substanțele medicamentoase se introduc în formă medicamentoasă sub formă de pulberi fine. Apoi 1,0 g de tanină se dizolvă într-o cantitate mică de apă și se emulsionează cu 0,5 g lanolină anhidră, se adaugă la ea amestecul pulberilor triturate fin și, porțiuni mici, untul de cacao. Se malaxează, se modelează magdaleonul, din care se obțin ulterior 10 ovule. Preparatul finit se eliberează în cutii, fiecare ovul învelit în celofan. Se păstrează la loc răcoros, fără umiditate.

Modelarea bujiurilor nu prezintă nici ea mari dificultăți.

Exempli causa: **Rp.:** *Protargoli 0,2*
Olei Cacao q. s.
U. f. bacilli N 4 longitudine 4 cm et
crassitudine 0,3 cm
D. S. Extern, seara un bujiu.

Forma medicamentoasă ce trebuie preparată prezintă bujiuri cu conținut de substanță coloidală fotosensibilă care se încorporează în masa bujiurilor numai sub formă de soluție.

Cantitatea excipientului se calculează după formula masei cilindrului:

$$m_s = 3,14 \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot n \cdot l \cdot \rho_s,$$

unde m_s prezintă cantitatea necesară de excipient, g; d — diametrul bujiului, cm; l — lungimea bujiului, cm; n — numărul de bujiuri; ρ_s — densitatea excipienților (grași — $0,95 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$; glicerogeli de gelatină — $1,15 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$).

Avem, deci:

$$m_s = 3,14 \cdot \left(\frac{0,3}{2}\right)^2 \cdot 4 \cdot 4 \cdot 0,95 = 1,06 \text{ (g)}$$

Protargolul se încorporează în excipient în stare dizolvată (se triturează cu apă sau câteva picături de glicerol). Amestecul se emulsionează cu lanolină anhidră, se adaugă în porțiuni mici unt de cacao răzuit.

Prin modelare manuală, se prepară din masa rezultată 4 bujiuri, fiecare cu diametrul 3 mm și lungimea 4 cm. Bujiurile gata se livrează în cutii. Se păstrează la loc răcoros și fără umiditate.

Turnarea în tipare. Supozitoarele preparate prin topire și turnare prezintă sisteme multilateral disperse libere, cu mediu de dispersie solid. Prin această metodă se prepară supozitoare cu excipienți grași și hidrosolubili: excipientul se topește, substanțele medicamentoase se amestecă cu excipientul topit după regulile indicate, masa topită semirăcită se toarnă în tipare speciale (sistemele disperse se amestecă continuu pînă la momentul turnării în tipare, evitînd astfel separarea fazelor).

Prin încălzire, excipientul își modifică viscozitatea: cînd temperatura depășește 40°C substanțele medicamentoase solide parțial sedimentează, iar la $60\text{—}70^\circ\text{C}$ separă și sedimentează integral.

Tiparele de turnat sînt confecționate din metal (aramă, inox), polistirol, fiind alcătuite din două plăci cu scobituri ce prezintă jumătăți de supozitor, la suprapunerea cărora rezultă supozitor integral (fig. 93, 94).

Plăcile formelor se fixează cu șuruburi, clame și șuruburi sau alte dispozitive, tiparele avînd diferite volume ale matriței pentru supozitoare.

Înainte de turnarea supozitoarelor, tiparele bine răcite se lubrifiază: tiparul răcit grăbește solidificarea amestecului și ajută la

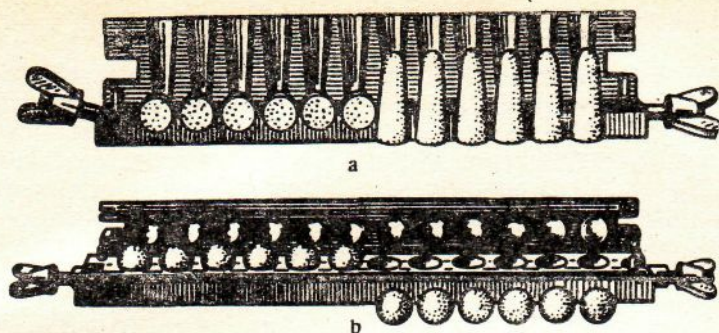


Fig. 93. Tipare pentru supozitoare, confecționate din metal:
a — pentru supozitoare rectale; *b* — pentru supozitoare vaginale

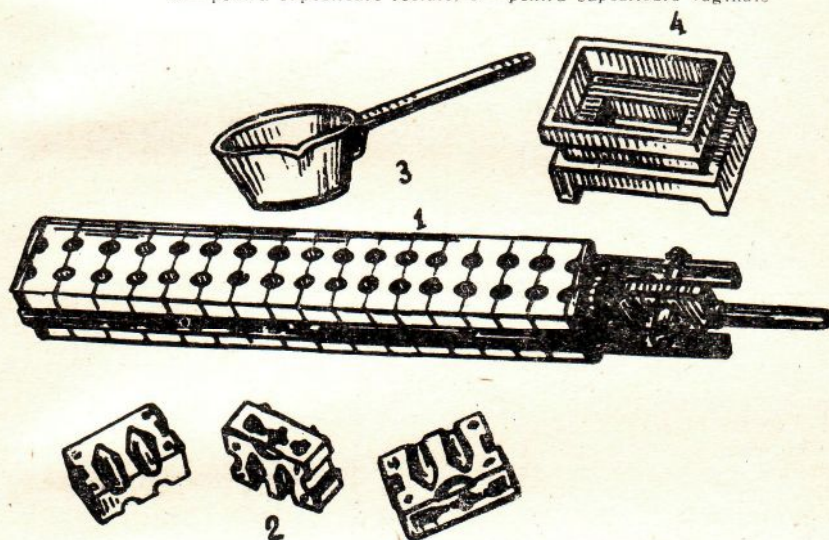


Fig. 94. Tipar pentru supozitoare confecționat din polistiroil:
1 — tipar; *2* — plăci cu scobituri pentru asamblarea tiparului; *3* — cupă pentru încălzirea, amestecarea și turnarea componentelor, *4* — pînie de tîrnare.

menținerea omogenității lui, iar lubrifianțul formează la suprafața tiparului un film fin care evită aderarea masei la tipar.

Tiparele pentru bujiuri mai întii se încălzesc ușor, pentru a asigura curgerea masei de-a lungul cilindrului fără a se solidifica înainte de umplerea tiparului (se evită formarea dopurilor în canalul tiparului).

Metoda de topire și turnare în tipare e folosită des, deoarece pot fi turnați mai mulți excipienți, mai ales substituenți ai untului de cacao. Ea este practică și igienică, oferă posibilitatea de a obține forme medicamentoase uniforme ca mărime, cu aspect exterior corect și îngrijit, dozare precisă. Dezavantajul ei constă în faptul că poate provoca separarea fazei disperse din excipient, afectînd omo-

genitatea masei, procedeul fiind inaplicabil în cazul substanțelor medicamentoase termolabile.

Masa supozitoarelor și globulelor obținute prin turnare depinde de dimensiunile cavităților tiparelor, precum și de densitatea excipientului și substanțelor medicamentoase prescrise în componența lor. Cunoscând masa supozitorului obținut din fiecare tipar, se calculează cantitatea masei astfel încât cantitatea sumară a excipientului și a substanței medicamentoase să fie egală cu masa supozitorului obținut în tipar. În calcule se utilizează așa-numiții factori de dislocuire f , care se obțin din raportul dintre densitatea excipientului față de densitatea substanței active. Spre exemplu, densitatea fenobarbitalului este de $1,300 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, iar a untului de cacao — $0,950 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$. Factorul f va reieși, deci, din expresia:

$$f = \frac{0,950}{1,300} = 0,71.$$

Rezultă că 1,0 g de fenobarbital dislocuiește 0,71 g unt de cacao.

Factorii de dislocuire sînt indicați în literatura de specialitate. Cea «continentală», de exemplu, definește factorul de dislocuire (f. c.) drept cantitatea de excipient (g) dislocuită de 1,0 g substanță ac-

Tabelul 23

Factorii de dislocuire pentru unele substanțe medicamentoase

Substanța medicamentoasă	Factorul continental (f. c.)	Factorul anglo-saxon
Acidum ascorbinicum	0,58	1,73
Acidum boricum	0,63	1,60
Acidum citricum	0,79	1,27
Analginum	0,79	1,27
Anaesthesinum	0,75	1,33
Barbitalum-natrium	0,55	1,81
Bismuthi subnitras	0,21	4,80
Camphora	0,98	1,02
Chinini chloridum	0,83	1,20
Chinozolum	0,74	1,36
Chloralum hydratum	0,67	1,50
Dermatolum	0,38	2,60
Euphyllinum	0,80	1,25
Furazolidonum	0,55	1,81
Ichthyolum	0,91	1,10
Laevomycesinum	0,63	1,59
Natrii hydrocarbonas	0,47	2,12
Novocaini hydrochloridum	0,71	1,40
Osarsolum	0,91	1,10
Papaverini hydrochloridum	0,63	1,59
Protargolum	0,71	1,40
Phenobarbitalum	0,71	1,40
Sulfur praecipitatum	0,62	1,4
Taninum	0,81	1,23
Xerotormium	0,21	4,80
Zinci oxydum	0,25	4,00

tivă, iar literatura anglo-saxonă dă o definiție inversă acesteia: factorul de dislocuire anglo-saxon (f. a.-s.) este cantitatea de substanță activă (g) care dislocuiește 1,0 g excipient. Valoarea numerică a factorului de dislocuire este de obicei mai mică decât 1,0 în literatura continentală, iar în cea anglo-saxonă — mai mare de 1,0 (tab. 23).

Din tabel reiese că *f. c.* pentru fenobarbital constituie 0,71, iar *f. a.-s.* — 1,40 (1,0 g fenobarbital va dislocui 0,71 g unt de cacao, iar 1,0 g unt de cacao va fi dislocuit de 1,4 g fenobarbital). Pentru a calcula cantitatea de excipient necesară la prepararea supozitoarelor prin metoda de turnare vom folosi următoarele relații:

în cazul factorului «continental» — $m_e = m_s \cdot n - (f. c. \cdot m_t)$;

în cazul factorului «anglo-saxon» — $m_e = m_s \cdot n - \left(\frac{m_t}{f. a.-s.} \right)$,

unde m_e exprimă cantitatea de excipient ce trebuie folosită la prepararea supozitoarelor, g ; m_s — masa unui supozitor obținut numai din excipient, g ; n — numărul de supozitoare; *f. c.* — factorul de dislocuire «continental»; *f. a.-s.* — factorul de dislocuire «anglo-saxon»; m_t — cantitatea totală de substanțe medicamentoase folosită la prepararea supozitoarelor.

Exempli causa: **Rp.:** *Zinci oxydi 0,5*

Butyri Cacao q. s.

U. f. suppositorium

D. t. d. N 20

S. Extern, câte un supozitor de 3 ori/zi.

Cantitatea untului de cacao necesară pentru prepararea supozitoarelor prescrise în rețeta examinată se calculează prin expresiile:

$$m_e = m_s \cdot n - (f. c. \cdot m_t) = 3,0 \cdot 20 - (0,21 \cdot 10,0) = 57,9 \text{ g};$$

$$m_e = m_s \cdot n - \left(\frac{m_t}{f. a.-s.} \right) = 3,0 \cdot 20 - \left(\frac{10,0}{4,8} \right) = 57,9 \text{ g}.$$

La baie de apă, într-o patentulă de porțelan, se topește untul de cacao, la temperatură ce nu depășește 40°C (untul se înmoaie avînd consistența unei creme și aspect tulbure, evitîndu-se obținerea unui lichid transparent). La excipientul topit se adaugă prin amestecare încontinuu pulberea fină de zinc oxid, apoi masa semirăcită se toarnă în tipare, care se țin prealabil la frigider timp de 30 min. Pentru a accelera procesul de solidificare, tiparele se țin ulterior la frigider la aceeași temperatură 15 min. Matrițele tiparului se ung prealabil ușor cu ulei de vaselină sterilizat.

Dacă la prepararea supozitoarelor se folosesc excipienți polietilenglicolici și glicerogeli, aceștia se încălzesc la temperatura 60—70°C, iar matrițele tiparului se ung cu glicerol sau cu amestec din părți egale de ulei de vaselină și glicerol. La folosirea în calitate de excipienți a uleiurilor hidrogenate, witepsolului, tiparele trebuie să aibă temperatura camerei.

Supozitoare pe bază de excipienți hidrofili. Supozitoarele pe exci-

pienti săpun — glicerol, glicerogeli, polietilenglicoli etc. se prepară numai prin turnare. Substanțele medicamentoase solubile în apă sau glicerol se dizolvă respectiv în apă sau glicerol și se adaugă la excipient nemijlocit înainte de turnare în tipare. Substanțele insolubile în solvenții menționați se încorporează în forma medicamentoasă după tipul suspensiei.

Cantitatea de glicerogel se calculează analog untului de cacao. Deoarece densitatea masei glicerogelului ($1,15 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$) este de 1,21 ori mai mare decât a excipienților grași ($0,95 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$), glicerogelul se ia în cantități mai mari. La executarea calculelor se aplică așa-numitul modül de trecere, care rezultă din raportul:

$$\frac{0,95}{1,15} = 0,826.$$

Exempli causa: **Rp.:** *Ichthyoli*

Acidi borici aa 9,25

Massae gelatinosae q. s.

U. f. globulus vaginalis.

D. t. d. N 10

S. Extern, cite un ovul de 2 ori/zi.

Forma medicamentoasă prescrisă în această rețetă prezintă supozitoare vaginale cu conținut de ihtiol, încorporat sub formă de soluție, și acid boric cu dizolvare limitată, încorporat sub formă de suspensie, toate pe excipient hidrofîl.

Din tabel, luăm valorile numerice ale f. a.-ș. pentru ihtiol și acid boric, care constituie respectiv 1,1 și 1,6. Determinăm valorile numerice ale *fh* pentru substanțele medicamentoase sus-numite:

$$fh \text{ ihtiol} - 1,1 \times 0,826 = 0,91;$$

$$fh \text{ acid boric} - 1,6 \times 0,826 = 1,32.$$

Cantitatea de glicerogel va constitui:

$$M = 3,5 \cdot 10 - \left(\frac{2,5}{0,91} + \frac{2,5}{1,32} \right) = 30,3 \text{ (g)}.$$

Metoda de presare a supozitoarelor poate fi aplicată numai pentru excipienții ce posedă plasticitate necesară. Masa alcătuită din excipienți hidrosolubili cu elasticitate mare nu se supune presării. Procesul se execută cu ajutorul unor prese speciale de diferite construcții, nedozate și cu dozare automată (fig. 95). Dacă amestecul se presează cu prese care nu dozează, masa preparată pentru supozitoare se împarte prealabil în doze. Se ia în considerație faptul că masa supozitoarelor preparate depinde de masa specifică a excipientului și a substanțelor medicamentoase încorporate.

Exempli causa: **Rp.:** *Novocaini hydrochloridi 0,02*

Olei Cacao q. s.

U. f. bacillus urethralis longitudinalinae 3 cm et crassitudinae 3 mm

D. t. d. N 10

S. Extern, cite un bujiu noaptea.

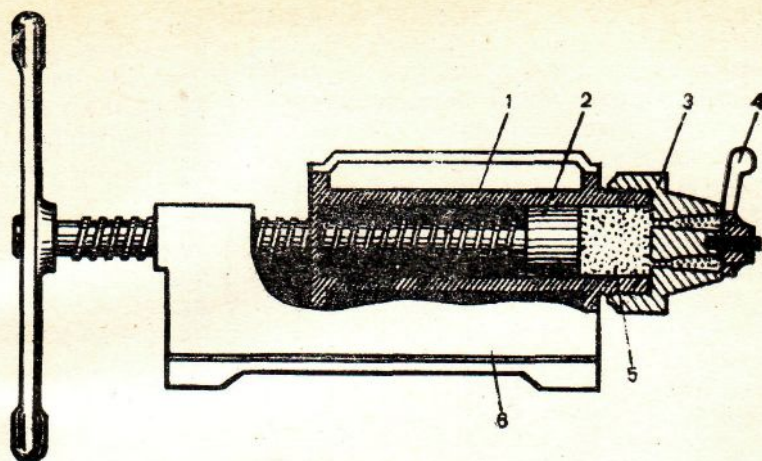


Fig. 95. Dispozitiv pentru prepararea supozitoarelor prin presare:
 1 — corp cilindric; 2 — piston; 3 — matriță; 4 — fixator de matriță; 5 — masa de supozitoare; 6 — suport.

Forma medicamentoasă prezintă supozitoare uretrale cu conținut de novocaină (substanță puternic activă, solubilă în apă), încorporată sub formă de emulsie.

Se calculează cantitatea untului de cacao necesară pentru prepararea bujiurilor:

$$m_s = 3,14 \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot n \cdot l \cdot \rho;$$

$$m_s = 3,14 \cdot \left(\frac{0,3}{2}\right)^2 \cdot 10 \cdot 3 \cdot 0,95 = 2,0 \text{ g.}$$

Se triturează 0,2 g novocaină clorhidrat la mojar cu 3—4 picături de apă purificată, apoi se amestecă cu unt de cacao. Masa rezultată se trece în presul pentru supozitoare cu diametrul 3 mm. Cilindrul obținut la presare se împarte în 10 părți egale cu lungimea 3 cm.

Controlul calității supozitoarelor

Supozitoarele, globulele și bujiurile trebuie să aibă formă și mărime constantă, iar masa pentru supozitoare să fie omogenă.

Omogenitatea se verifică prin secționarea masei cu un cuțit și observarea uniformității ei: amestecul nu trebuie să fie pătat sau marmorat. Aprecierea este mai ușoară în cazul componentelor colorate și mai dificilă în cazul celor incolore.

Diferența la masă a supozitoarelor față de masa prescrisă se determină prin cântărirea a 10 supozitoare și apoi a fiecărui din ele în parte.

Timpu de deformării și punctul de topire a supozitoarelor se respectă conform indicațiilor Farmacopeii, monografia «Supozitoare».

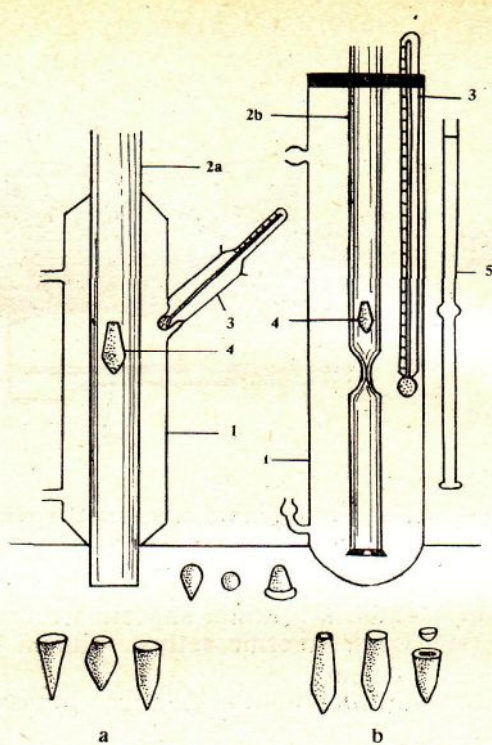


Fig. 96. Dispozitive pentru controlul timpului de deformare și de topire completă a supozitoarelor:

a — dispozitiv Setnikar-Fantelli; *b* — dispozitiv Krowczynski; 1 — recipient-manta; 2*a* — membrană de celofan tubulară; 2*b* — tub de sticlă strângulat; 3 — termometru; 4 — supozitor; 5 — baghetă de sticlă cu capăt aplatizat

Determinarea timpului de deformare sau înmuiere a supozitoarelor. Utilizarea testului de deformare a supozitoarelor s-a făcut având în vedere unele observații, conform cărora între timpul de deformare și cedarea substanțelor active încorporate există o relație, în sensul că excipienții care cedează ușor substanțele active se remarcă printr-un timp de deformare scurt. Se determină timpul de deformare a supozitoarelor în dispozitive speciale, unul dintre care e dispozitivul Krowczynski (fig. 96 b), format dintr-un tub de control strângulat la partea inferioară, ceea ce permite fixarea supozitorului.

Tubul de control al dispozitivului este dispus într-un recipient-manta în care se vehiculează apă termostată de 37°C. După introducerea supozitorului de controlat, în tub se aplică o baghetă de sticlă cu capătul aplatizat și masa 30 g, cu o creștătură pentru a permite deplasarea în sus a masei de supozitor topită. Se înregistrează timpul după care la temperatura 37°C, ca urmare a înmuierii supozitorului, bagheta suferă o cădere de 5 mm. Dispozitivul poate servi și pentru

determinarea timpului de topire totală, înregistrându-se timpul după care bagheta atinge nivelul strangulației.

Un alt aparat, dispozitivul Setnikar-Fantelli (fig. 96 a), utilizează o membrană de celofan montată într-un recipient tip refrigerent. Supozitorul de controlat se introduce în lumen.

Dispozitivul este prevăzut cu un termometru gradat între 35—45°C, cu rezervor așezat în apropierea supozitorului; prin aparate se vehiculează apă la 37°C. Presiunea hidrostatică a curentului de apă realizează o anumită presiune a membranei asupra suprafeței supozitorului și, când temperatura este stabilizată la 37°C, se introduce în lumen supozitorul, determinându-se timpul necesar pentru topirea completă a acestuia.

Aparatul descris ne oferă posibilitatea de a apropia condițiile de desfacere a supozitoarelor din modelele de lucru *in vitro* de condițiile existente *in vivo*, dat fiind că lumenul e confecționat dintr-o membrană semipermeabilă.

Conservarea și perfecționarea supozitoarelor

Supozitoarele se păstrează la loc uscat și răcoros. În timpul depozitării, supozitoarele cu unt de cacao formează uneori o pulbere albă pe suprafață, însă ambalarea în staniol și păstrarea la temperatură constantă înlătură acest neajuns. Cele cu polietilenglicoli sînt mai puțin predispuse la modificări și influențe, iar cele cu glicerogel trebuie protejate de căldură, umiditate și aer uscat prin ambalare respectivă și păstrare la loc răcoros.

În scopul perfecționării supozitoarelor este necesar de a spori esențial sortimentul excipienților grași și hidrofili, precum și de a studia mai profund influența lor asupra biodisponibilității substanțelor medicamentoase.

Un rol important privind sporirea procentului supozitoarelor în receptura magistrală revine folosirii tiparelor de diferite forme și modele.

Perfecționarea supozitoarelor impune de asemenea utilizarea unor materiale de ambalaj progresiste care ar contribui esențial la conservarea și păstrarea aspectului estetic al acestor forme medicamentoase.

PILULE (PILULAE)

Pilulele (lat. *pila* — balon, sferă; *parva pila* — minge mică) prezintă forme medicamentoase dozate, de formă sferică, cu masa între 0,1—0,5 g, destinate pentru administrare internă (se înghit fără a fi mestecate). Pilulele cu masa mai mică de 0,1 g se numesc granule, iar cele cu masă ce depășește 0,5 g — bolusuri.

Pilulele fac parte din grupul dispersiilor constituite din amestecuri de componente solide, moi sau lichide. Particulele componentelor pilulelor se află fie unele lângă altele, neunite între ele, fie aglutinate sub formă de agregate fără mediu de dispersie. Mediul de

aglutinare, considerat mediu de dispersie, moale sau lichid, este absorbit de faza dispersată într-o anumită concentrație, acoperind particulele cu straturi subțiri. După uscarea mediului de dispersie, pe particule rămâne materia aglutinată — așa-numitul xerogel, considerat fază exterioară.

În tehnologia formelor medicamentoase pilulele ocupă un loc aparte. La prepararea lor, spre deosebire de celelalte forme medicamentoase, farmacistul nu este obligat să respecte numai indicațiile medicului: în majoritatea cazurilor (cînd în rețetă sînt indicate numai substanțele medicamentoase), substanțele auxiliare respective pentru obținerea masei pilulare se aleg liber.

Substanțele medicamentoase prescrise sub formă de pilule sînt foarte variate, fapt ce necesită individualizarea tehnologiei. De aceea ele se prepară practic numai în farmacii. Ca formă medicamentoasă, pilulele prezintă următoarele avantaje: substanțele medicamentoase sînt prescrise dozate; într-o prescripție pot fi asociate diferite substanțe medicamentoase, care pot interacționa între ele fiind prescrise în alte forme medicamentoase.

Forma medicamentoasă a pilulei, datorită mărimii și formei sferice, oferă posibilitatea unei administrări comode a substanțelor active, în doze determinate, fără dificultăți de înghițire. Mirosul și gustul dezagreabil ale substanțelor medicamentoase este mascat sau se percepe mai puțin ca la pulberi și soluții, dat fiind că suprafața de contact a pilulelor cu mucoasa cavității bucale este mică și ele nu staționează în gură, ci se înghiț repede cu apă sau altă băutură.

Este comodă și conservarea pilulelor, din motivul că componentele sînt aglomerate într-o masă compactă, avînd o suprafață minimă de contact cu agenții atmosferici. În plus, prin acoperire cu substanțe de protecție pilulele pot fi ferite de acțiunea acestor agenți.

Acțiunea pilulelor poate fi dirijată, în stomac sau în intestine, prin acoperirea suprafeței lor cu un înveliș care le apără de influența anumitor lichide digestive. Pilulele mai sînt și forme medicamentoase cu acțiune de lungă durată.

Dintre dezavantajele pilulelor vom menționa: prepararea de lungă durată în raport cu alte forme medicamentoase; necesitatea unui aparat special pentru preparare; imposibilitatea de a fi administrate în stare de inconștiență.

Cît privește metodele de prescriere a pilulelor, de obicei în rețetă se indică cantitatea substanțelor medicamentoase pentru toată masa pilulară și numărul de pilule ce trebuie obținute din ea.

Exempli causa: **Rp.:** *Ferri lactatis 3,0*
Calcii glycerophosphatis 4,5
Extracti et pulveris radicis Taraxaci
q. s.
M. u. f. pilulae N 30
D. S. Intern, cîte o pilulă de 4 ori/zi.

Rareori, se obișnuiește a indica cantitatea substanțelor medica-

mentoză pentru fiecare pilulă (ca și la prescrierea pulberilor), precum și numărul total de pilule care trebuie preparate.

Exemplu cauză: **Rp.:** *Ferri lactatis 0,1*
Calcii glycerophosphatis 0,15
Extracti et pulv. rad. Taraxaci q. s.
M. u. f. pilulae
D. t. d. N 30
S. Intern, cite o pilulă de 3 ori/zi.

Materii prime pentru pilule

Substanțele medicamentoase prescrise în pilule pot fi: solide, moi, lichide, substanțe chimice anorganice sau organice, precum și pulberi, extracte de origine vegetală, uleiuri, gume etc. Dependent de proprietățile fizico-chimice ale lor, se aleg excipienții și tehnica de preparare a pilulelor.

Excipienți pentru pilule. Paralel cu substanțele medicamentoase, în pilule se adaugă substanțe auxiliare, în cantități după cum este necesar, numite excipienți. Aceștia servesc ca aglutinanți, diluanți, absorbanti pentru a obține consistența necesară a masei pilulare. Concomitent, excipienții pentru pilule trebuie să posede și anumite proprietăți suplimentare: să fie terapeutic inert, să se conserve bine asigurând păstrarea substanțelor medicamentoase încorporate, să nu acționeze între ei și cu substanțele medicamentoase, să întrunească proprietăți aglutinante și dezagregante care influențeze favorabil tehnologia preparării și păstrarea pilulelor.

În cantități mici, excipienții trebuie să favorizeze obținerea unei mase plastice, pentru a nu mări inutil cantitatea inactivă a substanței medicamentoase și pentru a obține pilule mici, ușor de administrat.

Excipienții, în funcție de rolul lor în pilule, se împart condițional în următoarele grupuri: de aglutinare, de dezagregare, de consistență, de absorbție.

Excipienții de aglutinare (lianți, adezivi) sînt folosiți cu scopul de a aglomera amestecul de substanțe solide pulverizate sau de alte substanțe medicamentoase, imprimîndu-le coeziunea necesară, favorizînd obținerea unei paste virtoase, plastice, uneori elastice, care se transformă în pilule cu rezistență mecanică respectivă. Aglutinanții, utilizați în cantități strict necesare, au proprietăți adezive, satisfăcătoare neexcesive și nu influențează negativ dezagregarea*.

În procesul preparării pilulelor trebuie obținută o masă pilulară cu rezistență mecanică definită. Principalii excipienți aglutinanți, în ordine descrescîndă a capacității adezive, sînt: glucoza, guma arabică, gelatina, zaharoza, utilizați atît în stare solidă, cît și sub formă de suspensii, soluții concentrate, mucilagii etc.

Excipienții de dezagregare contribuie la desfacerea pilulelor atunci cînd ele se află în lichidul gastrointestinal. Ei se folosesc în pilule

* Cantitățile exagerate de excipient pot avea însă acest efect.

dat fiind că dezagregarea acestora în organism în timp util constituie o necesitate de importanță deosebită, întrucât acțiunea terapeutice depinde de cedarea substanțelor active. Substanțele medicamentoase solubile sau cele cu proprietate de a se gonfla în apă exercită presiune asupra particulelor și determină desfacerea pilulelor. Dezagregarea se produce nu numai datorită măririi în volum, dar și grație structurii stratificate și capilarității pilulelor, ceea ce favorizează permeabilitatea (ca apa să pătrundă în pilule trebuie ca în structura lor să existe pori).

Excipienții de dezagregare se adaugă în cantități variate. Printre cei mai des utilizați dezagreganți se numără amidonul pulbere sau mucilagiul, amestecul de amidon și lactoză, mucilagiile de gumă arabică 10%, de gelatină 10%, de natriu carboximetilceluloză 1% etc.

Excipienții de consistență contribuie la obținerea unei mase viroase, care apoi este prelucrată în pilule. O parte dintre acești excipienți (pulberile vegetale, amidonul, caolina etc.) îndeplinesc concomitent și funcția de excipienți aglutinanți, dezagreganți, absorbanti.

Excipienții absorbanti, cum ar fi apa, glicerolul, siropul de zahăr, mierea sau amestecurile lor, au scopul de a menține la o anumită valoare umiditatea pilulelor, evitând astfel uscarea deplină și sfărâmarea lor. Totodată, acești excipienți posedă și slabe proprietăți aglutinante.

Totalitatea de excipienți utilizați la prepararea pilulelor se împart după starea de agregare în: solizi, moi, lichizi.

Excipienți solizi. Substanțele auxiliare solide trebuie să posedă proprietăți hidrofile, să turgescieze bine și să fie puțin solubile în apă. În calitate de adjuvanți se folosesc zahărul, amidonul, dextrina, gumele, pulberile vegetale, precum și făina, agrila albă, bentonitele etc.

Zahărul și glucoza se dizolvă bine în apă și pot fi părți componente atât ale fazei solide (sub formă de pulberi fine), cât și ale celei lichide (sub formă de siropuri). Excipienții în cauză nu posedă proprietăți de turgesciere și se folosesc pentru a obține masa necesară a pilulelor. Zahărul mai poate fi utilizat pentru a micșora proprietățile elastice pronunțate ale maselor pilulare, precum și pentru a facilita dezagregarea lor în tractul gastrointestinal.

Amidonul pulbere se folosește ca excipient de consistență, pentru micșorarea elasticității și obținerea proprietății remarcabile de a favoriza dezagregarea.

Dextrina este un produs al hidrolizei incomplete a zahărului. Ea turgesciază nelimitat, formează cu apa soluții macromoleculare viscoase, cleioase.

Soluțiile dextrinei (10—20%) posedă proprietăți de aglutinare foarte puternice, mai mari chiar decât ale extractelor dense, îndeosebi în prezența zahărului.

Dextrina este și un foarte bun emulgator, oferind posibilitatea de a obține mase pilulare cu o plasticitate scontată, din substanțe

medicamentoase puternic hidrofobe cum ar fi mentolul, camforul, lichidele uleioase, dar are un neajuns: reține cantități mici de apă, în urma cărui fapt masa pilulară se usucă repede.

Gumele (tragacanta și arabică) turgesciază nelimitat, formînd cu apa soluții macromoleculare viscoase cu proprietăți de aglutinare puternice. Se folosesc atunci cînd masa pilulară e de consistență moale și nu e de dorit de a mări masa.

În stare uscată, gumele turgesciază, leagă cantități mari de apă, îndesesc masa pilulară moale. Ele turgesciază treptat și, prin urmare, nu trebuie adăugate în cantități însemnate imediat: pilulele cu gume se usucă repede și devin tari.

Gumele sînt incompatibile cu compușii calciului, fierului, magneziului, deoarece ultimii formează săruri respective cu acizii din gume insolubile în apă: masa pilulară devine dură și pierde capacitatea de dezagregare.

Gumele nu pot fi asociate cu pulberea de nalbă-mare, care conține cantități însemnate de calciu.

Pulberile vegetale. Pentru prepararea maselor pilulare se folosesc sub formă de pulberi fine următoarele pulberi vegetale: rădăcini de lemn dulce (Pulv. rad. Glycyrrhizae), rădăcini de păpădie (Pulv. rad. Taraxaci), rădăcini de nalbă-mare (Pulv. rad. Althaeae), măceș (Pulv. fructus Rosae) etc. În temei, pulberile vegetale conțin substanțe macromoleculare, care turgesciază limitat (celuloză), precum și zahăr, mucilagii, proteine, gume, pectine, care, după ce se extrag cu apă, trec în componența fazei lichide și majorează proprietățile aglutinante ale masei pilulare.

Indeosebi, cantități mari de pectină se află în pulberea de măceș. Pulberea de nalbă-mare conține cantități mari de mucilag, elasticitatea lui fiind atît de pronunțată, încît poate forma mase pilulare de tipul cauciucului. Iată de ce pulberea dată trebuie asociată cu glicerol.

Pulberea de lemn dulce se folosește mai ales la prepararea maselor pilulare cu conținut de substanțe medicamentoase hidrofobe. Mai des decît orice alte pulberi vegetale se întrebunțează cele de nalbă-mare și de lemn dulce. Pentru aglutinarea masei pilulare se folosesc, respectiv, extracte dense, care însă pot încetini dezagregarea pilulelor în tractul gastrointestinal.

Făina de grîu (*Farina Tritici*) are proprietăți analoage cu ale amidonului; în plus, datorită glutenului, produce masă pilulară cu elasticitate pronunțată. Se folosește în proporție de 2—10%.

Făina și amidonul, asociate sau nu cu drojdie de bere, tragacanta, gumă arabică, desenzimată, zahăr, sirop, se utilizează ca excipienți pentru pilulele cu rezine, balsamuri, uleiuri eterice etc. Formula după care se poate prepara un excipient din aceste pulberi vegetale cu calități bune este: făina — 30 g, drojdie de bere pulbere — 30 g, zahăr — 30 g, glicerol — 10 g. Cantitatea de făină peste 30% produce pilule care se dezagregă greu.

Argila albă (*Bolus alba*) și aluminiul hidroxid

(*Aluminii hydrooxydum seu Argila pura*) sînt la fel utilizați destul de des în pilule.

Caolinul natural se purifică prin spălare și e folosit în practică asociat cu vaselină, pentru pilule ce conțin substanțe medicamentoase oxidante (argint nitrat, kaliu permanganat etc.). El este eficace și asociat cu parafină, stearină, precum și cu acizi grași superiori.

Alumiul hidroxid proaspăt preparat (precipitare cu amoniac dintr-o soluție saturată de alaun) este foarte hidratat, conținînd aproximativ 80% apă. Are aspectul parafinei, se folosește ca excipient în cazul substanțelor oxidante.

Bentonitele (*Bentonitum*). Acești compuși organici posedă un grad de dispersie mare, sînt hidrofilii, chimic indiferenți și absorb avid apa. Intrucît se usucă ușor, în componența lor se încorporează apă glicerolică, care încetinește uscarea.

Sărurile de calciu ale bentonitelor comunică maselor pilulare elasticitate și plasticitate mai pronunțate decît sărurile de natriu, asigurînd concomitent o dezagregare satisfăcătoare. Vom menționa că este mai rațional de a folosi amestecul sărurilor de calciu ale bentonitelor cu lactoză, glucoză și caolină în raportul 1:1.

Excipienți moi. Pentru prepararea pilulelor mai frecvent sînt utilizate extracte vegetale moi (de lemn dulce, odolean, pădăie, pelin etc.). Dintre ele, extractele prea vîscoase se diluează cu amestec de părți egale de apă și glicerol. Deși pilulele aglutinate cu extracte vegetale se întăresc cu timpul, în organism ele dezagregă bine.

Extractele vegetale asociate cu pulbere de lemn dulce produc masă pilulară bună, iar cu mucilagii, sirop formează uneori pilule care dezagregă greu.

Extractele de odolean și pelin se prescriu în pilule, precum și în calitate de substanțe medicamentoase și nu pot fi pe deplin considerate excipienți, favorizînd într-o oarecare măsură aglutinarea. Dacă nu se obține o masă pilulară corespunzătoare, se adaugă alți excipienți potriviți, pentru a nu spori cantitatea de extract terapeutic activ și a nu modifica dozele.

Excipienți lichizi. Din acest grup fac parte: apa purificată, etanolul, glicerolul, siropurile.

Apa purificată (*Aqua purificata*) contribuie la anumite cazuri la aglutinare (de exemplu, masa pilulară preparată numai cu apă devine după uscare fărîmicioasă). Se folosește apa purificată mai ales pentru obținerea masei pilulare din substanțe medicamentoase higroscopice și care rețin umiditatea. Ea transformă în geluri substanțele pe care le îmbibă, însă constituie un mediu prielnic pentru interacționarea componentelor.

Alcoolul etilic (*Spiritus aethylicus*) se folosește la dizolvarea unor substanțe medicamentoase sau excipienți pentru a facilita dispersarea în amestec a componentelor, precum și ca agent de umectare, iar alcoolul diluat, de concentrații diferite, mai ales la prepararea pilulelor cu rezine sau gumerezine. Uneori, alcoolul se amestecă cu un mic procent de glicerol.

Cantitățile mari de alcool duc la pierderea plasticității și transformarea masei pilulare într-un lichid vâcos.

Glicerolul (*Glycerolum*) are capacități de dizolvare apropiate de cele ale apei și etanolului. Cu componentele prescrise în pilule produce o masă plastică. Se folosește sub formă de amestec cu apă în părți egale (*Aqua glycerolica*) proaspăt preparată.

Pilulele preparate cu glicerol, din cauza higroscopicității, se usucă mult mai încet, păstrând mai îndelungat capacitatea de a dezagrega în apă sau în secrețiile gastrointestinale. Ele nu pot fi drajefiate, deoarece absorbind apa din înveliș provoacă desfacerea stratului de drajefiere.

În afară de apă, glicerolul se asociază cu o serie de componente, cum ar fi siropul, tragacanta, glucoza, drojdia de bere uscată, cu care formează excipienți moi, vîcoși.

Siropul de zahăr (*Sirupus simplex*) are proprietăți aglutinante, favorizează dezagregarea pilulelor în stomac. Masa pilulară se usucă greu; în cantități mari și mai ales în prezența unor substanțe higroscopice, masa aglutinată cu sirop de zahăr devine moale.

Siropul de zahăr poate fi amestecat cu lactoză sau glucoză, cu lactoză și gumă arabică, care măresc capacitatea de aglutinare și dezagregare a pilulelor.

Se folosește de asemenea și apa zaharată (*Aqua saccharata*), alcătuită din părți egale de sirop de zahăr și apă, mai ales la diluarea maselor foarte dense cu conținut de extracte.

Argumentarea teoretică a proprietăților masei pilulare

Bazele teoretice ale formării masei pilulare au fost elaborate în anii douăzeci ai sec. XIX de către savantul german I. Waiherger. Masa pilulară prezintă, conform formulării sale, un aluat plastic sub formă de suspensie sau emulsie concentrată obținută în mediu lichid, cu viscozitate avansată, de tipul gelului. Fiind incomplete, dar în principiu adevărate, concepțiile acesteia au fost tratate ulterior în unele manuale de tehnologie incorect: proprietățile masei pilulare, plasticitatea și elasticitatea ei erau analizate aparte, în urma cărui fapt s-a luat naștere o separare metafizică a excipienților pilulari în plastificatori și elastificatori.

La concret, prin plasticitate se subînțelege fluiditatea corpurilor elastice care rezultă în urma acțiunii forțelor externe. Plasticitatea maselor pilulare este condiționată de componența și structura lor. În componența maselor pilulare sînt prescrise pulberi fine, care se aglutinează ulterior într-o masă plastică sub formă de aluat, folosind în acest scop un lichid dens.

Masa pilulară poate fi concepută ca sistem dispers specific, anume — ca o suspensie cu concentrație sporită într-o cantitate minimă de mediu lichid mobil.

Particularitatea pilulelor ca sisteme disperse constă în faptul că

faza dispersată e prezentă în cantități mari, particulele acesteia ocupînd un volum considerabil al masei pilulare și fiind situate una față de alta la distanțe foarte mici (zecimi de micron).

Umectarea poate fi considerată drept caz particular al procesului de absorbție ce duce la orientarea bine determinată a moleculelor lichidului de suprafața de contact dintre faze și la formarea unui strat de difuzie solvatat.

Peliculele subțiri ale mediului dispersant în suspensiile concentrate pot fi considerate sisteme interne, unite între ele prin intermediul straturilor solvate. Proprietățile moleculelor ce influențează fluiditatea lichidelor în aceste sisteme sînt parțial micșorate.

Peliculele lichide în suspensiile concentrate pot fi considerate formațiuni cvasicristalice, care posedă o anumită elasticitate și se opun efectului de deplasare a particulelor una față de alta. Acest efect de deplasare este cu atît mai mare cu cît sînt mai mari viteza și puterea de orientare și cu cît mai mică e grosimea peliculei.

Forțele neînsemnate nu sînt suficiente pentru a condiționa în pilule deplasarea particulelor una față de alta. Cantitatea fazei lichide în ele este foarte neînsemnată și nu este discontinuă, aflîndu-se sub formă de pelicule subțiri între particulele fazei solide, pe care le aglutinează într-un tot întreg concomitent separîndu-le.

Suspensiile concentrate (de tipul aluatului) se deosebesc esențial de suspensiile lichide prin faptul că în primele ambele faze se află în stare dispersată, faza solidă fiind dispersată multilateral (în lungime, înălțime, grosime), în timp ce faza lichidă (mediul dispers) este dispersată unilateral (în grosime).

Prezența peliculelor lichide în mediul particulelor fazei solide a pilulelor comunică acestor particule posibilitatea de a se deplasa una față de alta și, ca rezultat, masa pilulară poate fi modelată aplicînd forța. Proprietatea suspensiilor concentrate de a se opune acțiunii forțelor neconsiderabile se datorează proprietăților structurii interne a peliculelor subțiri de lichid.

La obținerea suspensiilor stabile, pentru a face legătură între particulele solide și lichide, sînt necesare forțe considerabile. Prin urmare, faza lichidă trebuie să posede afinitate sporită față de faza solidă. Proprietatea se realizează prin selectarea corespunzătoare a agenților de umectare.

Condițiile de calitate a pilulelor sînt următoarele: forma sferică regulată și masă egală (devierea în masă a unei pilule nu va depăși $\pm 5\%$); suprafața uscată netedă; posedarea unui anumit grad de cedare a substanțelor medicamentoase; nemodificare a formei la păstrare; omogenitate în secțiune; capacitate de dezagregare în tractul gastrointestinal al organismului omenesc.

Farmacopeea prevede următoarea probă de determinare a timpului de dezagregare a pilulei: într-un balon de formă conică, de 100 ml, se introduc 1—2 pilule, peste care se toarnă 50 ml apă purificată, la temperatura 37°C, sau soluție de acid clorhidric 0,5%. Pilulele se lasă în lichid pentru o oră, rotind balonul de 1—2 ori pe se-

cundă, fără a-l agita. Dacă pilulele corespund cerințelor Farmacopeii, timp de o oră ele trebuie să se desfacă sau să se înmoaie într-afăt, încît, fiind apăsate cu o baghetă de sticlă cu capăt plat, să se deformeze ușor, nucleul rămînînd intact.

Prepararea pilulelor

Amestecul de substanțe medicamentoase și excipienți este transformat la prepararea pilulelor într-o masă plastică cu anumit conținut de umiditate, fiind distinse următoarele operații: pregătirea și amestecarea ingredientelor; obținerea masei pilulare; transformarea masei pilulare în magdaleon și tăierea acestuia; modelarea pilulelor; acoperirea suprafeței pilulelor cu pulberi sau pelicule. Prelucrarea substanțelor medicamentoase sub formă de pilule depinde de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor și excipienților. În raport cu aceste componente, poate fi influențată calitatea masei pilulare, transformată apoi în pilule, precum și capacitatea de dezagregare a ultimelor.

Masa pilulară constituie o pastă viscoasă și, indiferent de componentele ei, este considerată dispersie de solid în solid și, mai des, de solid în lichid. Particulele sistemului sînt aglutinate într-o pastă plastică și elastică, încît ea poate fi prelucrată ușor în pilule.

Masa pilulară este considerată plastică atunci cînd este maleabilă, modelabilă și elastică, păstrînd forma ce i se dă. De fapt, aceste două caracteristici nu pot fi delimitate: dacă masa pilulară va fi numai plastică, orice forță mecanică sau chiar numai propria ei masă va deforma pilula, iar dacă masa pilulară va fi prea elastică, ea nu va putea fi rulată în magdaleon, întrucît acesta se va restrînge ca un resort, fără a căpăta forma și lungimea necesare, iar pilulele nu vor putea fi tăiate corect.

Ingredientele (substanțele medicamentoase) solide se amestecă în pilule conform regulilor generale de preparare a pulberilor, scopul principal fiind obținerea unei mase omogene. Dacă în componența pilulelor sînt prescrise substanțe cu acțiune puternic activă sau toxică, ele se dizolvă prealabil în apă sau etanol. Substanțele medicamentoase toxice insolubile în apă se încorporează în masa pilulară sub formă de pulberi titrate.

Cantitatea necesară de excipient se adaugă în pilule dependent de proprietățile substanțelor medicamentoase (umiditatea, caracterul liofil și liofob, temperatura de topire etc.), în porțiuni mici, pînă la aglutinare și obținerea consistenței și elasticității necesare. Cînd masa pilulară este prea moale, se adaugă excipient solid, la fel puțin cîte puțin, pentru a obține consistența dorită.

Componentele solide cristaloides și liofile nu pot forma masă pilulară plastică, de aceea se adaugă excipienți cu calități adezive sau liofili, care favorizează aderarea și aglomerarea, formînd o masă pilulară ce poate fi modelată în pilule. Dacă se folosesc numai substanțe liofile, se obține o masă pilulară ce se prelucrează greu în pilule, acestea deformîndu-se la modelare și chiar imediat după prepa-

rare. Adaosul de substanțe liofobe și cristaloide fin pulverizate modifică plasticitatea și elasticitatea masei pilulare, împiedicând astfel deformarea pilulelor.

Substanțele medicamentoase solide sau lichide, slab liofile sau liofobe, lipsite de proprietăți plastice sau elastice, se amestecă cu excipienți moi sau cu soluții hidrofile, coloidale (mucilagii). Amestecul substanțelor medicamentoase și excipienții lor se malaxează ușor, pînă la obținerea unei mase pilulare plastice.

Substanțele auxiliare se adaugă pe rînd în cantități mici: dacă masa nu e suficient de vîscoasă, se adaugă puțin cîte puțin substanțe aglutinante, iar dacă ea este prea moale — se includ excipienți consistenți. În procesul malaxării se produce o cantitate de căldură foarte mică, ceea ce acționează uneori favorabil formarea și malaxarea masei pilulare (masa se înmoaie și, ca urmare, amestecarea se realizează ușor și bine). Malaxarea se consideră terminată atunci cînd masa are aspect omogen în secțiune, este plastică, suficient de elastică, vîrtoasă, nelipicioasă și se dezlipsește ușor de mojar și pistil. Masa pilulară prea moale în stare de repaus se aplatizează și este prea adezivă, lipindu-se de mîna, mojar, pistil.

Omogenizarea masei pilulare se realizează în procesul malaxării, fiind apreciată apoi prin secționarea masei pilulare (sau pilulelor) cu un cuțit. Amestecul trebuie să fie bine dispersat, suprafața la secțiune uniformă; în caz contrar malaxarea se continuă pînă la omogenizare suficientă.

Masa pilulară finită se cîntărește și se notează pe rețetă, cerința fiind determinată de faptul ca la o eventuală repetare să se obțină pilule cu aceleași caracter, mărime și masă. Ea se transformă în magdaleon, se taie și se rotunjește în pilule folosind pilularul (fig. 97). Masa pilulară se transformă într-un cilindru-magdaleon subțire, care se rulează pe placa pilularului cu ajutorul riglei de lemn (fig. 98). Pentru a evita aderarea magdaleonului, pe placă se așterne un strat de pulbere (licopodiu, argilă albă). Magdaleonul

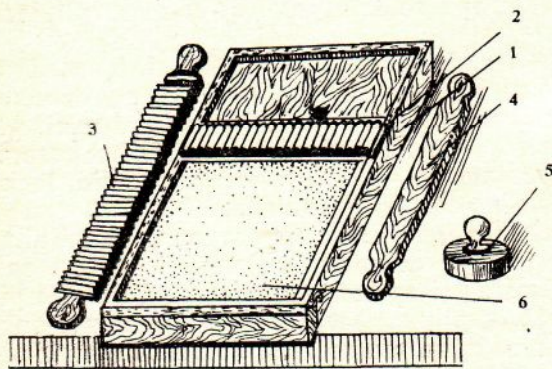


Fig. 97. Pilular:

1 — suport; 2 — cuțit inferior; 3 — cuțit pentru taiere și rulare; 4 — riglă de lemn; 5 — rotunțitor de pilule; 6 — placă de sticlă cu suprafața mată.

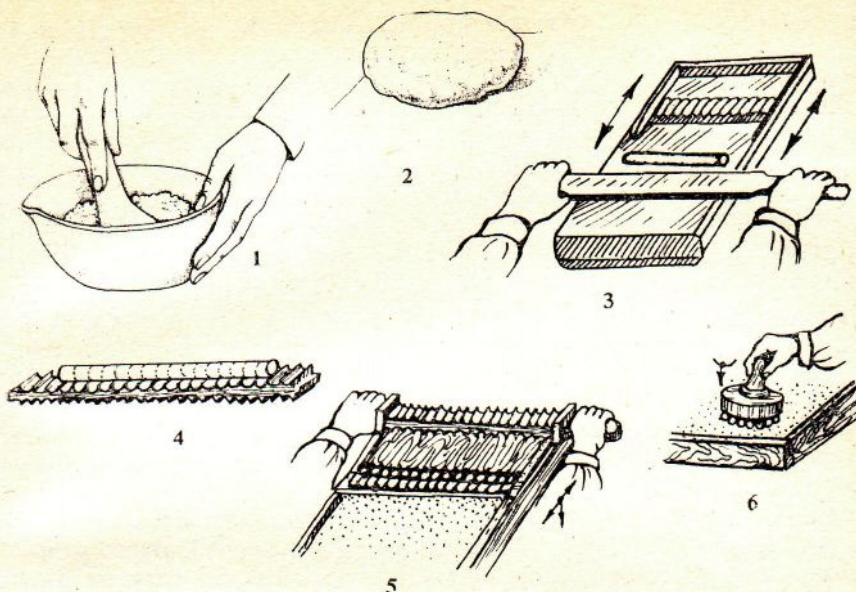


Fig. 98. Etapele procesului tehnologic de preparare a pilulelor:

1 — amestecarea ingredientelor și obținerea masei pilulare; 2 — masa pilulară rezultată; 3 — modelarea magdaleonului; 4 — divizarea magdaleonului; 5 — tăierea magdaleonului și rularea pilulelor; 6 — rotunjirea pilulelor

se rulează pînă se capătă lungimea corespunzătoare numărului necesar de pilule. Masa pilulară cu conținut de substanțe colorante sau cu miros specific puternic nu se va rula direct pe placa pilularului, ci pe hîrtie pergaminată sau pe placă de sticlă.

Magdaleonul se taie în pilule cu pilularul, care prezintă o placă dreptunghiulară de lemn lustruit și o pereche de rigle-cuțite de metal. Pe laturile plăcii, în lungul ei și la aceeași înălțime față de suprafața plăcii (8,5—10 mm), sînt fixate lame metalice care nu permit cuțitului mobil, în mișcarea care i se dă, a se deplasa lateral. Un cuțit este fixat într-o scobitură pe placa pilularului, celălalt este mobil și dotat la capete cu mîner. Cuțitele au pe ambele fețe șanțuri longitudinale, semicilindrice, paralele, egale, terminate printr-o muchie tăioasă. Prin suprapunerea celor două rigle-cuțite rezultă cilindri, în spațiul cărora se taie pilulele, diametrul șanțurilor fiind stabilit astfel ca să se poată obține pilule de volum egal și cu masă determinată (0,05, 0,125, 0,250, 0,500 g).

Există o relație matematică între grosimea magdaleonului și diametrul șanțului cuțitelor, respectiv al pilulelor: diametrul magdaleonului trebuie să fie cu aproximativ $1/5$ mai mic decît distanța dintre crestele cuțitelor pilularului. Cînd diametrul magdaleonului depășește dimensiunile descrise, la tăierea lui se obțin fragmente plate (colier), neseperate, iar cînd acesta are un diametru mic, rezultă cilindri mici, care sînt rotunjite apoi manual.

Înainte de tăierea magdaleonului, cuțitele se potrivesc astfel ca scobiturile semicilindrice și semnele indicatoare să se suprapună fix: dacă cuțitele sînt suprapuse greșit, pilulele la tăiere vor fi deformat. Magdaleonul se așază pe cuțitul inferior, deasupra lui se mișcă înainte și înapoi cuțitul mobil, apăsînd ușor și gradat pînă ce se taie toate pilulele. În majoritatea cazurilor, pilulele tăiate nu sînt sferice, de aceea este necesară rotunjirea lor cu ajutorul unui disc de lemn cu margine îngustă și proeminentă și cu spațiu de rotunjire, depedent de volumul pilulelor. Dimensiunea marginii rotunjitorului trebuie să fie ceva mai mică decît diametrul pilulelor, pentru a se evita frecarea discului de placa pilularului și pentru a putea realiza rotunjirea fără risc de împrăștiere.

Rotunjirea masei pilulare se efectuează prin mișcări de rotire a discului apăsînd foarte ușor. Pentru a împiedica lipirea pilulelor între ele, ultimele se rotunjesc în prezența pulberii de lycopodium. Mărimea pilulelor depinde de spațiul dintre cuțite și diametrul șanțurilor.

Pilule preparate prin picurare sau prin topire și turnare în tipare. La prepararea pilulelor prin metodele sus-numite se folosesc grăsimi hidrogenate, polietilenglicoli 4000, iar ca lichide în care se picură masa pilulară (lichide pentru răcire) — apă, alcool diluat, eter de petrol etc., aplicînd un dispozitiv special de picurare (fig. 99).

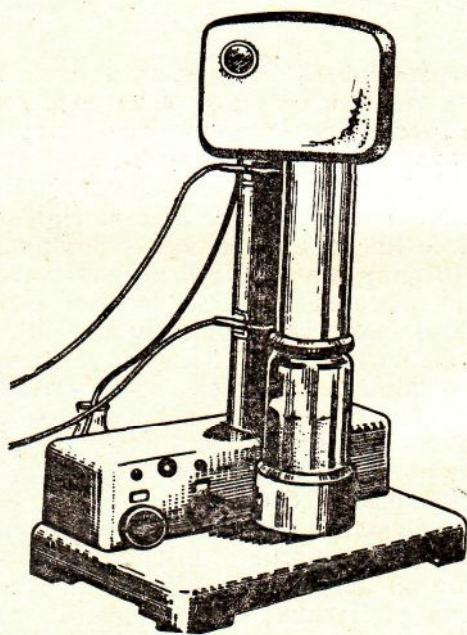


Fig. 99. Dispozitiv de preparare a pilulelor prin metoda picurării

Tehnica de lucru, în cazul preparării pilulelor prin picurare, constă în obținerea masei pilulare cu excipienți grași și substanțe medicamentoase solide dispersate sub formă de suspensie. Masa pilulară semisolidă (caldă) se picură într-un lichid nemiscibil cu ea, bine răcit: picăturile sferice se solidifică repede în el. Diametrul canalului de curgere a masei pilulare fluidificate poate fi reglat depedent de mărimea pilulelor. Ultimele se spală de lichidul în care s-au solidificat, apoi se usucă.

Prepararea pilulelor prin picurare impune selectarea excipientului, a lichidului de răcire, a temperaturii, precum și a vitezei de curgere a masei pilulare. Procesul de topire a amestecului componentelor și de turnare în tipare este similar cu cel aplicat la prepararea supozitoarelor. Poate fi obținută masă pilulară cu excipienți hidrofilii (polietilenglicoli 4000, glicerogel de gelatină), precum și cu excipienți hidrofobi (uleiuri hidrogenate de amigdale, bumbac, sesam, floarea-soarelui etc.).

Acoperirea pilulelor. Procesul în cauză are drept scop de a da pilulelor aspect estetic, de a împiedica lipirea lor între ele, de a masca în caz de necesitate gustul și mirosul neplăcut, de a le proteja contra contactului cu agenții atmosferici asigurând conservarea, de a le dirija acțiunea, resorbția etc. Acoperirea pilulelor cu pulberi, sau conspergarea, poate fi realizată concomitent cu operația de rotunjire a lor.

Mai frecvent, pentru conspergare sînt folosite lycopodiul, pulberile foarte fine de lemn dulce, nalbă-mare, mai rar lactoza și caolinul. Dacă în rețetă nu este indicată pulberea pentru conspergarea pilulelor, obișnuit se folosește lycopodiul (0,75—1,0 g la 30 de pilule), iar cînd pilulele conțin substanțe medicamentoase care se descompun ușor ca, de exemplu, kaliu permanganat, argint nitrat, se aplică caolinul. Suprafața pilulelor în ultimul caz trebuie să fie uscată, altfel caolinul se va umezi și le va da un aspect pătat. Pulberea cu care s-a înfăptuit conspergarea pilulelor se menționează pe rețetă și sig-natură.

Conform indicațiilor medicului, pilulele pot fi acoperite cu învelișuri de componență diferită, mai ales cînd este nevoie de a neutraliza mirosul și gustul neplăcut al lor sau de a proteja de acțiunea substanțelor medicamentoase pe care acestea le conțin cavitatea bucală, mucoasele unor organe, dinții etc. Uneori, prin acoperire, se urmărește scopul de a prelungi acțiunea pilulelor în organism (bunăoară, în cazul benzilpenicilinei) sau de a împiedica dezagregarea lor în stomac (de exemplu a substanțelor medicamentoase cu acțiune antihelmintică).

Substanțele folosite la acoperirea pilulelor nu trebuie să reacționeze cu substanțele medicamentoase prescrise în componența pilulelor, învelișurile pilulelor satisfăcînd următoarele cerințe: să nu se topească la temperatura camerei; să acopere pilulele cu un strat neted și uniform; să adere bine la suprafața pilulelor și în același timp să nu fie sfărîmicioase (la presare ușoară să nu se ivească fisuri); să posede anumită elasticitate.

Pentru a masca gustul neplăcut al pilulelor, se folosesc mai ales zahărul, amestecul de zahăr cu amidon și ciocolată, care le mai conferă și stabilitate sporită. Fenilsalicilatul, acidul stearic și alte substanțe prelungesc acțiunea pilulelor și evită dezagregarea lor în stomac. Pilulele care necesită straturi protectoare trebuie să aibă consistență tare, să fie bine uscate și modelate minuțios, astfel ca suprafața lor să fie absolut netedă.

Acoperirea pilulelor cu zahăr se înfăptuiește în felul următor: pilulele tari și bine uscate se umețesc cu o cantitate mică de mucilag de gumă arabică și se introduc brusc într-o cutie sferică sau într-un borcânaș cu amestec din părți egale de pulbere fină de zahăr și amidon: cutia sau borcanul se închid și se rotesc energic câteva minute. Dacă învelișul obținut este prea subțire sau neuniform, operația se repetă. Pentru a obține pilule cu suprafață poleită, ele se modelează minuțios pe pilular cu cantități mici de talc.

Acoperirea pilulelor cu fenilsalicilat (salolarea) se realizează cu soluție eterică de fenilsalicilat sau cu fenilsalicilat topit. **Pilulele, uscate la suprafață,** se aduc într-o capsulă și se agită cu soluție eterică de fenilsalicilat (fenilsalicilat 2,0 g, tanină 0,5 g, eter sau alcool 10,0 g), apoi se lasă la aer, ca să se evapore eterul. Operația se repetă pînă ce stratul protector este suficient de gros.

Tanina în acest amestec se folosește pentru a favoriza adeziunea fenilsalicilatului și a diminua viteza de evaporare a eterului; cînd ultimul se evaporă prea repede, fenilsalicilatul recrystalizează, iar învelișul crapă. Fenilsalicilatul fluidificat prin încălzire tinde spre recrystalizare, de aceea cristalele trebuie să fie foarte mici (microcristale) și aderente de suprafața pilulelor — contrar, pilulele pot să se desfacă mai înainte decît e necesar.

Acoperirea pilulelor cu cheratină (cheratinizarea). În cazul pilulelor ce conțin săruri alcaline sau pancreatină se folosește soluție alcalină de cheratină (cheratină 7,0 g, soluție de amoniac 50,0 g, alcool 43,0 g; cheratina se digeră în amoniac, amestecul se filtrează, se adaugă alcoolul). Pentru a înveli cu cheratină pilulele ce conțin săruri de argint, mercur sau substanțe medicamentoase cu caracter acid se aplică soluție acidă (cheratină 7,0 g, acid acetic glacial 100,0 g; se dizolvă la cald, la baie de apă).

Pilulele cu suprafața uscată se acoperă mai întii cu un strat fin de unt de cacao în soluție eterică sau cu colodiu. Astfel acoperite, ele se agită într-o capsulă cu soluție alcalină sau acidă de cheratină, apoi se usucă. Operația se repetă de 5—6 ori, pentru a realiza o peliculă continuă și uniformă.

Cheratinizarea durează mult, deoarece pilulele se usucă foarte încet, solventul volatilizîndu-se greu. Pilulele acoperite cu strat protector se eliberează din farmacie fără a fi conspergate cu pulberi.

Pilule fără substanțe auxiliare. Pilulele pot fi preparate și fără a folosi substanțe auxiliare, mai ales atunci cînd substanțele medicamentoase posedă proprietăți hidrofili puternic pronunțate și formează cu apa mase cu plasticitate necesară.

Exempli causa: **Rp.:** *Atropini sulfatis 0,02*
Calcii glycerophosphatis 4,0
M. u. f. pilulae N 30
D. S. Intern, cîte o pilulă de 3 ori/zi.

Forma prescrisă prezintă pilule polifazice (soluție, suspensie), ce conțin o substanță toxică, prescrisă în cantitate mai mică de 0,05 g, de aceea folosim pulbere titrată de atropină sulfat, precum și excipient hidrofil (calciu glicerofosfat).

Atropina sulfat face parte din substanțele medicamentoase toxice (lista A), de aceea e necesar de a verifica prealabil dozarea. După verificare, atropina, sub formă de pulbere titrată (1:10), se dizolvă într-o cantitate minimă de apă purificată și se amestecă minuțios cu calciu glicerofosfat. La amestecul rezultat se adaugă treptat apa glicerolică. Pilulele finite se conspergă cu argilă albă. Se eliberează sigilate, cu semnătură. Se etichetează pentru uz intern, cu mențiunea: «A se comporta cu precauție!».

Pilule cu substanțe medicamentoase insolubile sau greu solubile în apă. La prepararea masei pilulare din substanțe medicamentoase solide insolubile sau greu solubile în apă se adaugă substanțe auxiliare, care comunică masei pilulare o anumită consistență și un grad necesar de aglutinare.

Cînd avem rețete în care sînt prescrise substanțe medicamentoase toxice sau puternic active, se verifică în primul rînd dozele maxime. Dozele depășite, fără mențiunea *sic volo* se reduc conform prevederilor Farmacopeii.

Cantitățile de substanțe medicamentoase toxice sub 0,05 g se cîntăresc sub formă de pulbere titrată. Pentru ca substanțele medicamentoase toxice sau puternic active să se distribuie uniform în masa pilulară, ele se dizolvă prealabil în cantități minime de apă sau etanol. Cele insolubile se dispersează în amestecul celorlalte componente, ca la prepararea pulberilor compuse.

Preparînd pilule cu substanțe medicamentoase toxice sau miro-sitoare, se vor folosi pilulare separate, cu inscripțiile respective. Substanțele auxiliare se vor introduce în cantități minime, pentru a obține pilule cu masă cît mai mică, dar nu mai mici de 0,1 g fiecare.

Cantitatea de extract dens care se adaugă constituie de obicei aproximativ 1/4 din masa amestecului pilular presupusă, iar pulberea vegetală — diferența dintre masa amestecului și masa celorlalte ingrediente care o compun.

Extractul uscat se ia în cantitate mai mică (1/6 din masa amestecului pilular presupus), iar masa pilulară se amestecă cu apă purificată sau glicerolică, în proporția 10%—30% din masa extractului uscat. În cazul pulberii vegetale, ultima constituie diferența dintre masa amestecului pilular presupus și masa extractului uscat plus cantitatea apei purificate sau glicerolice.

Exempli causa: **Rp.:** *Acidi arsenicosi anhydrici 0,03*
Ferri lactatis 3,0
Extracti et pulveris rad. Glycyrrizae
q. s.

U. f. pilulae N 30

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

Forma medicamentoasă de față prezintă pilule cu conținut de substanță medicamentoasă toxică (acid arsenios anhidru) insolubilă în apă, precum și o substanță medicamentoasă hidrofilă insolubilă (fier lactat) și extract de pulbere vegetală.

Acidul arsenios anhidru face parte din substanțele medicamentoase deosebit de toxice, de aceea se verifică prealabil corectitudinea dozării. Substanțele medicamentoase sînt prescrise pentru toată masa pilulară; prin urmare, fiecare pilulă trebuie să conțină acid arsenios anhidru 0,001 g și fier lactat 0,1 g. În cazul dat, amestecul pilular poate fi preparat cu masa 6,0 g ($0,2 \times 30$), substanțele medicamentoase constituind circa 3,0 g. Deci, substanțele auxiliare se vor adăuga în cantitate aproximativ egală cu 3,0 g (6,0—3,0): pot fi luate 1,0 g extract uscat și 2,0 g pulbere de lemn dulce.

În mojar se introduc aproximativ 0,3 g fier lactat, care se triturează, apoi se adaugă 0,3 g trituratie de acid arsenios anhidru (1:10) și, în porțiuni mici, la triturare se adaugă cantitatea rămasă de fier lactat. Se adaugă la amestec 1,0 g extract uscat de lemn dulce și cîteva picături de apă glicerolică, apoi, la masa densă, în porțiuni mici, — pulbere de lemn dulce, pînă la obținerea unei mase de consistența aluatului care se înlătură ușor de pe pereții mojarului și pistilului.

Masa pilulară rezultată se colectează de pe pereții mojarului pe pistil, apoi se scoate cu ajutorul hîrtiei pergaminate sau spatulei, se cîntărește. Se înregistrează cantitatea masei pilulare pe rețetă și signatură, apoi masa se trece pe pilular, unde se modelează, și se taie magdaleonul în pilule. Ultimele se pun la uscat și, înainte de livrare, se conspergă cu lycopodiu. Pilulele se livrează sigilate; se scrie signatura. Se etichetează pentru uz intern, cu mențiunile: «A se comporta cu precauție!», «A feri de copii!». Rețeta este restituită în farmacie, pentru evidență.

Pilule cu substanțe medicamentoase ușor solubile și delicvescente. Cînd se prescriu în componența pilulelor substanțe medicamentoase solubile în cantități mici, ultimele se dizolvă prealabil într-o cantitate minimă de apă, etanol sau glicerol. Dacă aceste substanțe sînt prescrise în cantități mari, ele nu se dizolvă, ci se introduc în componența masei pilulare ca substanțele medicamentoase insolubile.

Exempli causa: **Rp.:** *Kalii iodidi 2,0*

Extracti et pulveris rad. Glycyrrhizae

q. s.

U. f. pilulae N 30

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

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă pilule cu conținut de kaliu iodid — substanță medicamentoasă ușor solubilă în apă și fotosensibilă, indicată în cantități însemnate.

Kaliul iodid, indiferent de faptul că este ușor solubil în apă, fiind prescris în cantitate mare se introduce în componența masei pi-

lulare similar substanțelor medicamentoase insolubile: 2,0 g kaliu iodid triturat în pulbere fină se amestecă cu extract dens de lemn dulce (circa 2,0 g). Amestecul rezultat se îndesește cu pulbere din rădăcini de lemn dulce pînă la obținerea unei mase plastice. Înainte de livrare, pilulele se conspergă cu pulbere de lipocodiu, în recipient brun. Se etichetează pentru uz intern, cu mențiunea: «A feri de copii!».

Exempli causa: **Rp.:** *Iodi 0,02*

Phenobarbitali 0,4

Pulv. fol. Digitalis 1,0

Kalii iodidi 0,2

Extr. rad. Valerianae 4,0

M. u. f. pilulae N 40

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

Forma medicamentoasă prescrisă în rețeta analizată prezintă pilule polifazice cu conținut de substanțe puternic active: iod — practic insolubil în apă; fenobarbitalul — narcotizant, insolubil în apă; pulbere din frunze de digitală. Iodul și kaliul iodid sînt substanțe fotosensibile, iar extractul de rădăcini de odolean e prescris în calitate de substanță medicamentoasă.

C particularitate a acestor pilule constă în faptul că iodul nu trebuie să se afle în ele sub formă de microcristale, care irită muco-membrana stomacului, ci de soluție de iod în soluție de kaliu iodid.

În mojar se dizolvă, în cîteva picături de apă, kaliul iodid, apoi se dizolvă în această soluție concentrată iodul. Se adaugă o cantitate neînsemnată de pulbere vegetală, totul se amestecă, apoi se adaugă fenobarbitalul și pulberea de frunze de digitală. După amestecare minuțioasă, se introduc extractul dens de odolean și pulberea din rădăcini de odolean, pînă la obținerea unei mase pilulare plastice și omogene.

Pilulele rezultate se rotunjesc cu ajutorul discului de lemn, apoi se usucă, se numără și se conspergă cu pulbere de lipocodiu, în recipient brun. Se etichetează pentru uz intern, cu mențiunile: «A se comporta cu precauție!», «A feri de copii!». Se livrează sigilate.

Pilule cu extracte în calitate de substanțe medicamentoase. Pilulele în componența cărora sînt prescrise extracte uscate în calitate de substanțe medicamentoase active pot fi preparate numai cu etanol, fără adăugarea altor substanțe auxiliare. Dacă în componența pilulelor intră numai extracte, fără pulberi vegetale, pentru a conferi masei pilulare plasticitatea necesară se adaugă pulberea respectivă.

Exempli causa: **Rp.:** *Extracti Belladonnae sicci 0,1*

Extracti Frangulae sicci 5,0

Radicis Rhei pulveratae 3,0

M. f. pilulae N 30

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

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă pilule cu extracte în calitate de substanțe medicamentoase, dintre care extractul de mătrăgună este o substanță medicamentoasă cu acțiune puternic activă.

Prescripția include pulbere vegetală, deci masa pilulară poate fi preparată numai cu etanol de concentrație slabă. În mojar se triturează minuțios extractele uscate de crușin și mătrăgună. Se toarnă apoi câteva picături de etanol 40% și, apăsînd ușor pe pistil, astfel ca masa să nu se preseze în glomerule, se adaugă în porțiuni mici pulberea de revent. Dacă e necesar, se mai adaugă cu picătura etanol, pînă se obține o masă pilulară de consistența aluatului.

La prepararea pilulelor pot fi prescrise în calitate de substanțe medicamentoase active atît extracte dense, cît și lichide. În cazul extractelor dense se adaugă pulberi vegetale indiferente, iar în cazul celor lichide, dacă se prescriu în cantități considerabile, mai este necesară îngroșarea lor la baie de apă pînă la consistența extractului dens.

Pilule cu oxidanți. Pilulele care conțin oxidanți (kaliu permanganat, argint nitrat) nu se asociază cu excipienți organici, deoarece pot avea loc interacțiuni urmate de descompunerea substanțelor active. De aceea, se folosesc astfel de excipienți ca: caolin; bentonită; amestec de argilă albă și bentonită (1:2); aluminiu hidroxid, apă (ca excipient lichid); uneori — vaselină, lanolină anhidră. Pilulele astfel preparate se conspergă cu caolină. Vom menționa și faptul că la prepararea pilulelor cu oxidanți se folosesc mojar de porțelan și pilulare cu cuțite din masă plastică.

Pilulele cu argint nitrat se prepară ferind substanța medicamentoasă de descompunere. Pentru aceasta, deseori se prescriu și câteva picături de acid azotic diluat (2—3 la 0,1 g argint nitrat). Se recomandă la fel de șters mojarul și pistilul cu vată îmbibată în acid azotic diluat.

Pentru aglutinarea masei pilulare, poate fi folosită apă sau glicerol chimic pur. Nu se recomandă folosirea glicerolului ce corespunde cerințelor farmaceutice, deoarece el conține acroleină care posedă proprietăți reducătoare, în urma cărui fapt pilulele se vor înnegri și vor elimina argint metalic.

Pilulele cu kaliu permanganat necesită alt mod de preparare. Se știe că kaliul permanganat se descompune ușor în prezența substanțelor organice, cu formarea de mangan peroxid. Substanța în cauză poate fi administrată în pilule atît în doze mici (0,01—0,02 g), cît și în doze mari (pînă la 0,1 g pentru o singură dată). La prepararea pilulelor cu kaliu permanganat se folosește argilă albă.

Pilulele cu conținut de kaliu permanganat în cantități mici au menirea de a acționa în stomac, de aceea în calitate de substanță aglutinantă se folosește apă purificată (nu se recomandă de întrebuițat amestec de apă cu glicerol sau soluții de gume). Iar pilulele care conțin doze mari de substanță medicamentoasă trebuie să aibă acțiune de lungă durată, de aceea la prepararea lor se folosește lanolină anhidră, care la rece nu reacționează cu oxidanții. Pilulele obținute astfel nu dezagregă în mediu apos, dar turgesciază și se înmoaie puțin. Sub acțiunea peristalticii pereților intestinului ele se desfac și cedează kaliul permanganat.

Pilulele cu kaliu permanganat trebuie să fie de culoare violetă-

întunecată. Culoarea brună a lor relevă faptul că substanța medicamentoasă s-a descompus. Înainte de livrare, pilulele finite se presară cu caolină.

Pilule cu uleiuri eterice și lichide uleioase. Pilulele cu substanțele medicamentoase hidrofobe lichide (uleiuri, balsamuri, amestecuri eutectice etc.) se prepară prin emulsionarea prealabilă a componentelor. Dintre substanțele auxiliare, în calitate de emulgator se folosesc extractul din rădăcină de lemn dulce, făina de grâu și pulberea fină de măceș.

Substanțele medicamentoase solide, atât cele solubile, cât și cele insolubile în apă și glicerol, se adaugă la emulsia finită.

Emulsionarea substanțelor hidrofobe lichide oferă posibilitatea de a obține pilule ușor dezagregabile. Substanțele medicamentoase fin dispersate se absorb bine, iritarea mucoaselor gastrice fiind astfel redusă.

Exempli causa: **Rp.:** *Olei Terebinthinae 3,0*
Extracti et pulveris rad. Glycyrrhizae
q. s.
U. f. pilulae N 60
D. S. Intern, câte o pilulă de 3 ori/zi.

Forma medicamentoasă prescrisă în această rețetă prezintă pilule cu conținut de lichid uleios volatil (ulei de terebentină).

După emulsionarea lichidelor uleioase cu extract uscat de lemn dulce, substanțele se iau aproximativ în următoarele proporții: extractul uscat de lemn dulce în calitate egală cu cea a lichidului hidrofob, glicerolul — jumătate din cantitatea lichidului hidrofob, apa — aproximativ 1/4 din cantitatea lui.

Conform prescripției, 3,0 g extract uscat de lemn dulce se triturează la mojar, se adaugă apoi 1,5 g glicerol și 0,75 g apă purificată. Totul se amestecă bine până la obținerea unei mase dense, la care se adaugă în porțiuni mici 3,0 g ulei de terebentină, continuând emulsionarea energică până la obținerea emulsiei.

Cu ajutorul unei picături de apă, se verifică dacă emulsia este gata: dacă uleiul de terebentină este emulsionat complet, picătura de apă se împrăștie liber pe suprafața emulsiei. La emulsie se adaugă pulberea de lemn dulce, până la obținerea unei mase de consistența aluatului. Masa pilulară se împarte prin cântărire în două părți egale, preparând apoi din fiecare câte 30 de pilule. Dat fiind că uleiul de terebentină este volatil, pilulele se livrează în borcănășe ermetice închise.

Exempli causa: **Rp.:** *Chlorali hydrati*
Camphorae aa 1,0
U. f. pilulae N 30
D. S. Intern, câte o pilulă de 3 ori/zi.

Forma medicamentoasă prescrisă prezintă pilule cu conținut de substanțe medicamentoase puternic activă (cloralhidrat) și volatilă (camfor), care formează un amestec eutectic.

Cloralhidratul și camforul se triturează într-un mojar de porțelan, ușor, până la obținerea amestecului eutectic, la care se adaugă

2,0 g extract uscat de lemn dulce, 1,0 g glicerol și 0,5 g apă. Totul se emulsionează; emulsia rezultată se îndeasă cu pulbere de lemn dulce, pînă la obținerea unei mase de consistența aluatului.

Vom menționa, spre sfîrșit, că la prepararea pilulelor este necesară respectarea strictă a cerințelor igienice:

mîinile farmacistului și pilularul trebuie să fie curate;

pilularul trebuie șters prealabil cu un șervețel de tifon îmbibat cu alcool sau amestec de alcool și eter, iar după prepararea pilulelor — spălat minuțios cu apă caldă, săpun și uscat;

masa pilulară se trece din mojar pe pilular numai cu hîrtie pergaminată, cerința în cauză fiind valabilă și în cazul cînd e nevoie de a atinge magdaleonul.

Conservarea și perfecționarea pilulelor

Cauzele de alterări ale pilulelor se datorează agenților sau reacțiilor dintre componente. Pilulele pierd în timp umiditatea, se întăresc, influențînd astfel dezagregarea. Ele pot absorbi umiditatea din atmosferă, în urma cărui fapt se înmoaie, devin plate, procesul fiind accelerat și de căldură. De asemenea, pot surveni descompuneri și inactivări ale substanțelor medicamentoase.

Se păstrează pilulele în vase uscate, bine închise, la loc ferit de lumină, amestecate, de regulă, cu pulberi conspergante. Se expediază în cutii mici de carton sau material plastic, în care se adaugă o mică cantitate de pulbere conspergantă.

Pilulele cu conținut de substanțe medicamentoase volatile, mirositoare, higroscopice se păstrează în vase ermetic închise. Cele preparate pentru termen mare se verifică în fiecare lună privind gradul de dezagregare.

Ca formă medicamentoasă, pilulele pot fi perfecționate prin folosirea unui sortiment satisfăcător de excipienți pilulari (aglutinanți, dezagreganți, diluanți, de reținere a uscării). Sporirea procentului pilulelor în receptura magistrală poate fi atinsă prin prepararea acestora prin metodele de turnare, drajefiere.

CAPITOLUL 10.

FORME MEDICAMENTOASE STERILE ȘI PREPARATE ASEPTIC

Condiții aseptice de preparare necesită: formele medicamentoase injectabile, oftalmice, pentru nou-născuți și sugari, precum și cele cu antibiotice.

CREAREA CONDIȚIILOR ASEPTICE

Formele medicamentoase sterile se prepară în farmacii exclusiv în blocuri aseptice (fig. 100), care prezintă în ansamblu complexe distincte în activitatea farmaciilor. Blocul aseptice este compartimentat în camere pentru desfășurarea circuitului tehnologic: compartimentul de intrare și echipare, compartimentul de preparare a forme-