

are unele dificultăți și, fiind comparativ scumpă, totuși ea se folosește în anumite cazuri în practica farmaceutică. Substanțele care absorb puternic apa sînt folosite pentru obținerea alcoolului absolut, uscarea extractelor uleioase, a unor alcaloizi și heterozide etc.

Capitolul 8

SOLVENȚI ȘI EXTRAGENȚI

Prepararea medicamentelor este legată de întrebuințarea în cantități mari a diferitelor lichide, necesare pentru dizolvarea sau extracția substanțelor farmacologic active. În dependență de scopul urmărit, aceste lichide pot fi numite solvenți sau extragenți.

Prin solvenți se subînțeleg substanțele chimice individuale sau amestecul lor, capabile să dizolve diferite substanțe, adică să formeze cu ele sisteme omogene – soluții alcătuite din două sau mai multe componente.

Practic se folosesc doar acei solvenți, care corespund cerințelor necesare: să posede o dizolvare activă; să nu fie agresivi față de substanța solubilă și aparate; să fie minimal toxici, inflamabili; ieftini și accesibili.

Prin extragenți se subînțeleg solvenții, care se folosesc la extragerea materiei prime vegetale sau animale, sau la extragerea dintr-un lichid a substanțelor prețioase. Solvenții utilizați în calitate de extragent trebuie să mai corespundă și altor cerințe adăugătoare, care reies din particularitățile specifice ale industriei farmaceutice. Extragentul trebuie să posede următoarele calități: dizolvare selectivă, capacități de difuziune deosebite, care asigură trecerea lui prin porii particulelor materialului și pereților celulari; proprietatea de a împiedica dezvoltarea florei microbiene în extracție; volatil, cu temperatură de fierbere mică, regenerare ușoară. Conform clasării chimice, toți solvenții și extragenții se împart în anorganici și organici. Din clasa compușilor anorganici pentru industria farmaceutică cea mai mare importanță o are apa.

8.1. APA

La prepararea medicamentelor se folosește apa purificată obținută prin diferite procedee.

8.1.1. Apa purificată obținută prin distilare (Aqua purificata)

Apa purificată trebuie să fie transparentă, incoloră, fără miros și gust, pH 5,0–7,0. Reziuul după vaporizarea a 100 ml de apă și uscarea pînă la masa permanentă nu trebuie să depășească 0,001%. Reacția la clorizi, sulfați, calciu, metale grele, nitriți și nitrați trebuie să fie negativă. Concentrația amoniacului – nu mai mare de 0,00002%.

Fierbînd timp de 10 minute 100 ml de apă cu 2 ml de acid sulfuric diluat și 1 ml de kaliu permanganat de 0,01 moli/l, apa trebuie să-și mențină culoarea roz (substanțe reducătoare). După agitarea apei cu un volum egal de apă de var într-un vas bine închis, umplut pînă sus, apa trebuie să rămînă transparentă (carbon dioxid).

Despre faptul că și apa potabilă bună se deosebește radical de cea oficială putem concluziona după duritatea apei – în medie 10°. Unui grad de duritate îi corespunde concentrația într-un litru de apă a 10 mg de săruri, care determină duritatea apei în recalculare la CaO. Așadar, apa potabilă cu duritatea de 10° poate conține 0,01% substanțe minerale, care determină duritatea ei. Dacă excludem posibilitatea interacțiunii dintre impuritățile din apă și substanțele medicamentoase, chiar și în acest caz substanțele minerale sînt cauza tulburării soluțiilor hidroalcoolice și a extractelor în urma depunerii sărurilor de Ca și Mg. Eliminarea sărurilor, care determină duritatea, are loc încet și poate decurge în preparatele filtrate, turnate în sticlucțe și flacoane.

Aprecierea apei ca solvent și extragent este următoarea:

Majoritatea substanțelor active (sărurile alcaloizilor, heterozidele, hormonii, saponozidele, substanțele tanante, mucilagiiile ș.a.) sînt solubile în apă, de aceea sînt extrase de apă complet.

Apa pătrunde ușor prin pereții celulelor, dacă ei nu sînt îmbibați cu substanțe asemănătoare grăsimilor sau hidrofobe.

Apa poate hidroliza substanțele active. Hidroliza crește sub acțiunea fermenților și, de asemenea, la încălzire.

Apa nu are proprietăți antiseptice, deci soluțiile și extractele apoase, mai ales dacă ele conțin albumine, mucilagii și substanțe asemănătoare lor, foarte repede devin un mediu apt pentru dezvoltarea microorganismelor.

Din punct de vedere farmacologic apa este indiferentă.

Apa se evaporă greu și în cazul înlăturării ei din extractul apos, vaporizarea (pentru a păstra substanțele termolabile de la descompunere) trebuie făcută în vid.

Apa, fiind purificată prin distilare, este accesibilă la orice uzină farmaceutică.

Astfel apa ca solvent și extragent are un diapazon larg de întrebuințare.

Apa purificată în prezent se obține prin antrenarea apei potabile din conducta urbană. Apa purificată poate fi obținută și prin demineralizare.

Instalațiile pentru obținerea apei purificate prin distilare sînt de diferite construcții și productivitate. Alegerea lor depinde de capacitatea uzinei și de condițiile ei tehnice moderne.

8.1.1.1. Acvadistilatoarele în coloană cu trei trepte

Randamentul modelelor mari ale aparatelor de construcția dată ajunge la 1000 l/oră. În aceste aparate (fig. 72) trei evaporatoare sînt montate unul deasupra altuia, ceea ce le face destul de compacte. O altă particularitate a aparatelor în coloană este aceea că numai treapta inferioară a evaporatorului se încălzește cu vaporii din conducta centralizată. Apa din evaporatorul al doilea se încălzește cu vaporii obținuți în primul, iar apa din cel de al treilea evaporator se încălzește cu vaporii de la evaporatorul al doilea. Astfel, aparatele cu coloană sînt foarte economice, folosind căldura vaporilor secundari.

Aparatul este construit dintr-o coloană A, reglatoarele automate ale nivelului apei B, condensatorul C și rezervorul D. Coloana reprezintă un cilindru de oțel, despărțit de funduri în trei trepte. În fiecare treaptă este o serpentină și un robinet pentru evacuarea apei. Vaporii de încălzire din cazangerie trec prin serpentina primei trepte și aduc apa la fierbere. Aburul de emisiune din serpentina trece în separatorul de condensat. Vaporii formați în treapta întâi trec în serpentina treptei a doua și încălzesc apa de aici pînă la fierbere. Condensatul obținut în cazul dat trece mai întâi prin separator (8), apoi în țeava care unește aparatul cu coloană cu condensatorul. Vaporii formați în treapta a doua trec în serpentina treptei a treia, încălzesc apa de aici pînă la fierbere și în formă de condensat trec în țeava condensatului prin separatorul de gaze. Vaporii care s-au format în treapta a treia, prin țeava condensatorului se îndreaptă direct în condensator. Pentru ca apa să fiarbă în evaporator temperatura aburului trebuie să fie corespunzător mai mare. Aceasta se atinge prin scăderile de presiune a aburului de încălzire, care se urmărește prin manometrele instalate la treptele întâi și a doua. Pentru ca

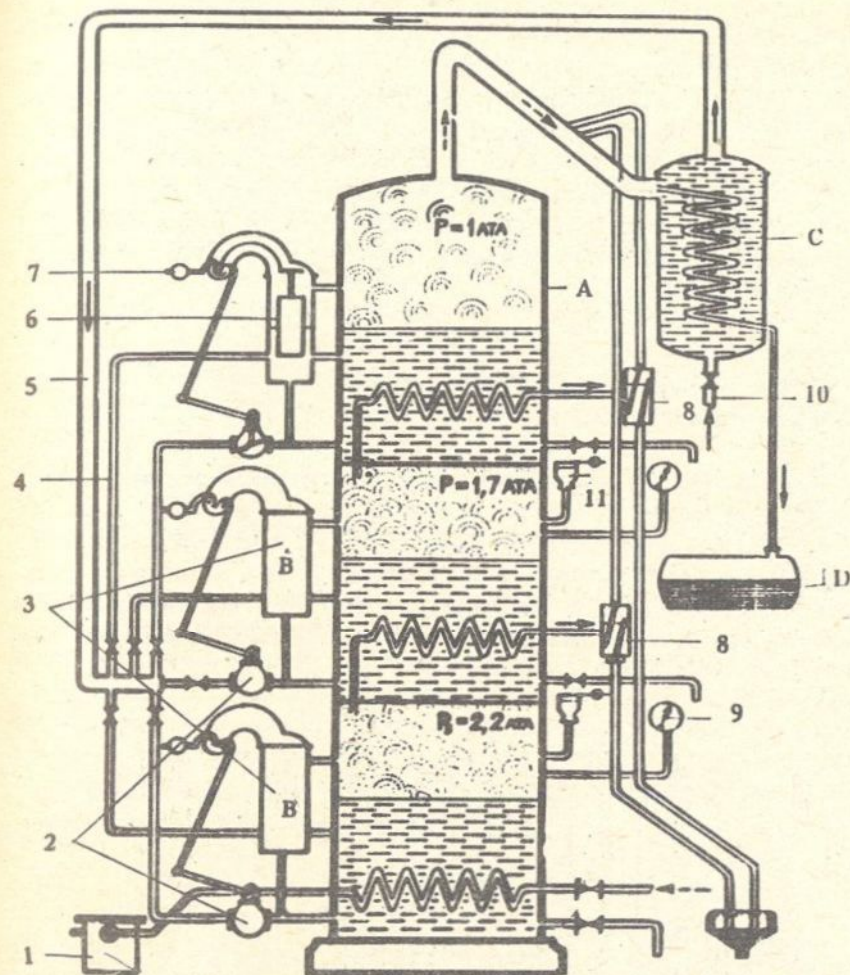


Fig. 72. Schema aparatului în coloană cu trei trepte: A - coloana; B - reglator automat al nivelului apei; C - condensator; D - rezervor. 1 - evacocondensator; 2 - reglatorul alimentării cu apă; 3 - reglatorul nivelului apei; 4 - țeavă; 5 - țeavă de alimentare cu apă; 6 - supapă; 7 - contra-gravitate; 8 - separator; 9 - manometru; 10 - ștuț; 11 - siguranță

presiunea în aceste trepte să nu depășească norma stabilită, sînt instalate supape de siguranță speciale.

Evaporatoarele se alimentează cu apa care vine din condensator. La început evaporatoarele se umplu cu apă rece, care trece prin condensator

din conducta urbană. După deschiderea robinetelor apa umple toate cele trei evaporatoare pînă la un nivel stabilit. După aceasta robinetele se închid și aparatul cu coloană se include în lucru. Mai departe alimentarea evaporatoarelor se face cu apă caldă (pînă la 80°C) din partea de sus a condensatorului. Nivelul apei în trepte se menține automat prin regulatorul nivelului (6). Pentru crearea presiunii necesare în conducte, care ar permite apei să întrecă rezistența vaporilor în trepte, este supapa de refulare (11). Surplusul de apă se înlătură prin racord (12). Condiția principală de lucru a coloanei este presiunea vaporilor în trepte $P_1 > P_2 > P_3$; în cazul dat: 2,2 atm > 1,7 atm. > 1 atm.

8.1.1.2. Instalația pentru obținerea apei purificate într-un evaporator cu efect multiplu

Instalația (fig. 73) este alcătuită din trei corpuri-evaporatoare. Fiecare corp (2) prezintă un schimbător de căldură tubular încălzit cu aburi (1). Aburii tehnici se alimentează prin partea superioară a schimbătorului de căldură, iar cel uzat se scoate prin partea inferioară în linia de condensat a aburului tehnic. În interiorul evaporatorului se toarnă apa demineralizată, încălzită anterior în condensator (4) pînă la un nivel constant și se încălzește

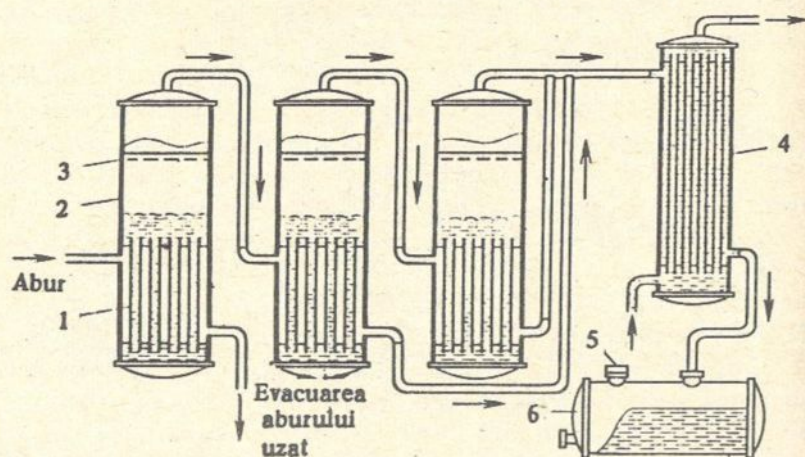


Fig. 73. Schema instalației cu efect multiplu, Lămurire în text

pînă la fierbere. Aburii secundari în partea superioară a fiecărui corp trec printr-un taler perforat cu un strat constant de apă curgătoare aprotogenă (3). Barbotarea asigură reținerea eficace a picăturilor din aburi. Aburii purificați nimeresc în schimbătorul de căldură al corpului doi și încălzesc apa în el pînă la fierbere. Aburii secundari ai corpului doi barbotează prin stratul de apă aprotogenă în talerul perforat și nimeresc în al treilea schimbător de căldură. Aburii purificați din corpul trei nimeresc în condensatorul-frigider (5), care este comun pentru toate corpurile. Aburii secundari din primul corp și al doilea se unesc cu distilatul corpului trei și nimeresc în condensator. Distilatul se strînge în rezervorul 3. Alimentarea schimbătorilor de căldură cu apă caldă se face din condensatorul 4. În corpuri se menține presiunea și temperatura aburilor corespunzătoare. În primul - 120-140°C, al doilea - 110-120°C și în al treilea - 103-110°C. Calitatea apei corespunde cerințelor DTN.

8.1.1.3. Acvadistilatorul "Finn-aqua"

Acvadistilatorul "Finn-aqua" (fig. 74) este construit din trei corpuri. Apa demineralizată se alimentează prin regulatorul presiunii (1) în condensatorul-răcitor (5), trece prin camerele schimbătorului de căldură unde se încălzește preventiv (3) - III, II și I, se încălzește și nimereste în spațiul de vaporizare (2), în care sînt montate un sistem de țevi, care se încălzesc din interior cu aburi. Apa încălzită cu ajutorul dispozitivului de distribuție se îndreaptă pe suprafața exterioară a țevilor încălzite întinsă într-un film, se scurge pe ele în jos și se încălzește pînă la fierbere.

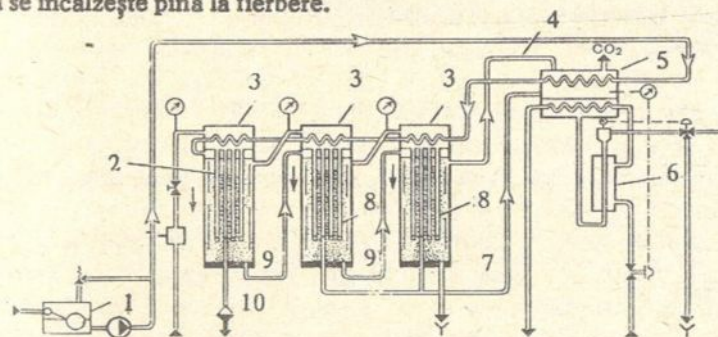


Fig. 74. Schema acvadistilatorului "Finn-aqua". Lămurire în text

Suprafața filmelor apei clocotitoare este foarte mare, de aceea în vaporizator se creează un flux intensiv de aburi, cărui cu niște diriguitori speciali i se transmite o mișcare în formă de serpentină, rotindu-se de jos în sus cu o viteză mare - 20-60 m/s. Forța centripetă care apare strânge picăturile la pereți și ele se scurg în partea inferioară a corpului. Vaporii secundari purificați se îndreaptă în camera de încălzire preliminară și în țevile încălzitorului corpului II. Corpul I se încălzește cu abur tehnic, care nimereste în camera încălzirii preliminare, apoi în țevile vaporizatorului și se scoate prin dispozitivul de închidere a aburului în linia condensatului tehnic (10). Surplusul de apă alimentată prin țevă (9) din partea inferioară a corpurilor I și II se îndreaptă în vaporizatoare, unde apa de asemenea în formă de film se scurge pe suprafața exterioară (a țevilor încălzite din interior) prin țevă (7) în condensatorul-răcitor în calitate de distilat curat. În corpul III apa alimentată nimereste din partea inferioară a corpului II. Condensatul din interiorul țevilor corpului III de asemenea se îndreaptă prin țevă (7) în condensatorul răcitor (5). Încălzirea spațiului de încălzire preventivă și a vaporizatorilor tubulari ai corpurilor II și III se efectuează corespunzător cu abur secundar din corpurile I și II. Aburul secundar purificat din corpul III prin țevă (4) nimereste direct în răcitor și se condensează. Condensatul unit trece din răcitor în schimbătorul de căldură special (6), unde se menține temperatura de la 80 la 95°C. La ieșirea din el în distilat se măsoară permanent conductibilitatea electrică specifică și dacă apa nu corespunde calității necesare, conform indicelui indicat, ea imediat se varsă în canalizație. Apa apirogenă obținută se îndreaptă într-un sistem special de colectare și păstrare.

8.1.1.4. Acvadistilatorul prin termocompresare al firmei italiene "Bonapace"

Avantajul acestor acvadistilatoare (fig. 75) față de alte construcții este economia de apă. Pentru a obține 1 l de apă purificată trebuie de cheltuit numai 1,1 l de apă din conducta urbană. În alte aparate acest raport este de la 1:9 pînă la 1:15 l.

Principiul de lucru al acestui aparat este următorul: aburii care se formează în el, înainte de a trece în condensator, trec mai înfi prin compresor și se comprimează (contractă). La răcire și condensare aburii elimină căldură, după mărime egală cu căldura latentă de evaporare, care se cheltuie la încălzirea apei reci în partea superioară a condensatorului tubular. Alimenta-

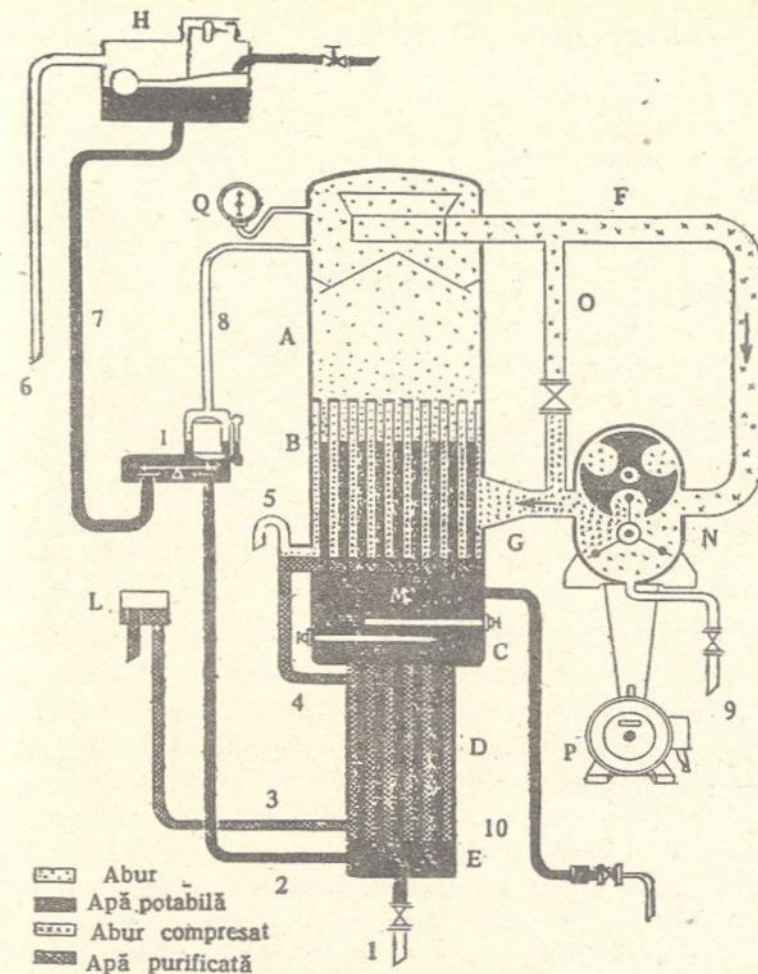


Fig. 75. Schema acvadistilatorului prin termocompresare "Bonapace": A - spațiu de aburi; B - vaporizator; C - camera de încălzire; D - condensator-refrigerent; E - camera alimentatorului cu apă rece din conductă urbană; F - conducta de aburi; G - alimentarea cu aburi compresat; H - regulatorul alimentării cu apă rece; I - alimentator automat; O - linia de evacuare cu supapă; P - motor electric; Q - manometru; M - compresor; L - spre colector. 1 - înfășturarea surplusului de apă; 2, 7 - conducta pentru apă rece; 3, 4 - conducta pentru apă purificată; 5 - supapa de siguranță; 6 - evacuarea din regulatorul de alimentare a apei potabile; 8 - conducta pentru egalarea presiunii; 9 - conducta pentru evacuarea apei din compresor; 10 - conducta de evacuare a apei reci

rea aparatului se face cu apă demineralizată în direcția de jos în sus, scurgerea distilatului de sus în jos. Încălzirea primară a apei se face cu ajutorul elementelor de curent electric în camera C. Apa demineralizată trece prin regulatorul alimentării cu apă rece H și prin alimentatorul nivelului automat I nimereste în partea inferioară a condensatorului-refrigerent D, umple tot spațiul dintre tuburi și se îndreaptă în camera de încălzire preliminară C, iar apoi – în tuburile evaporatorului B. Aici apa anterior încălzită se fierbe și aburii formați se aspiră din spațiul de aburi A cu compresorul N. În camera de evaporare se creează o mică rarefiere de $89\ 166,0\ \text{N/m}^2$ și apa fierbe în tuburi la temperatura de 96°C . Aburii secundari în compresor se comprimează, temperatura lor se ridică pînă la $103\text{-}120^\circ\text{C}$. Ca aburi de încălzire ei trec în interspațiul dintre tuburile evaporatorului și încălzesc apa în tuburi pînă la fierbere. În spațiul dintre tuburi se formează condensat, care se îndreaptă în partea superioară a condensatorului-refrigerent D, se răcește și se strînge în colectorul de apă purificată. Calitatea apei aprotogene, obținută în acest aparat, este înaltă. Încălzirea și fierberea în tuburile evaporatorului are loc în strat subțire, uniform și fără izbucniri. La reținerea picăturilor din aburi contribuie înălțimea mare a spațiului de aburi. Dintre neajunsuri se pot menționa construcția complicată, exploatarea dificilă. Randamentul e pînă la 2,5 tone pe oră.

8.1.2. Apa purificată obținută prin demineralizare (Aqua demineralizata)

După cum s-a menționat deja, în prezent pentru a alimenta aparatele de distilare a apei sau a celor aprotogene, din cauza crustei care se formează în cazan, aparatele trebuie deseori oprite și curățite. Pentru a evita acest neajuns și a prelungi exploatarea instalațiilor moderne de orice construcție, alimentarea lor se face cu apă demineralizată. Ultima se mai folosește pe larg și în alte scopuri tehnologice în industria farmaceutică. Mai jos ne vom opri la descrierea metodelor de obținere a apei demineralizate.

8.1.2.1. Demineralizarea în filtrele cu cationiți și anioniți

În ultimele decenii s-a răspîndit pe larg tehnologia demineralizării apei cu ajutorul rășinilor schimbătoare de ioni. Ultimele se împart în două

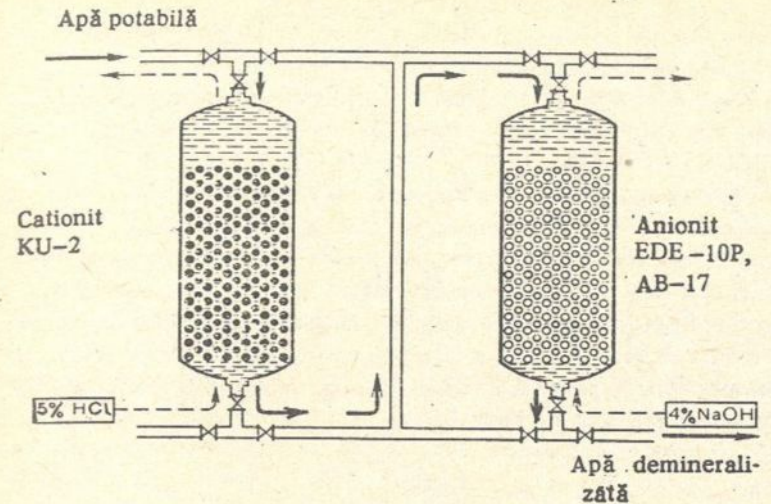


Fig. 76. Instalația pentru obținerea apei demineralizate

grupe: cationiți, care prezintă rășini cu grupe de acid, carboxil sau sulfoxil, cu proprietatea de a schimba ionii de hidrogen cu cei de metal; anioniți – mai des prezintă produse de polimerizare a aminelor cu formaldehida, care și schimbă grupele hidroxile pe anioni. Deci demineralizarea apei potabile și tehnice se efectuează în filtrele cu H^+ cationiți și OH^- anioniți, pline cu cationitul de marca KU-2 sau KU-2-8 și anionitul EDE-10P ori AV-17 corespunzător.

Principiul de lucru la aceste instalații se vede de pe schemă (fig. 76): apa (din robinet) cu ajutorul pompei trece prin cationit, unde are loc schimbul de cationi din apă pe ionul de hidrogen al cationitului după reacția:

$\text{RH} + \text{Me}^+ \rightarrow \text{RMe} + \text{H}^+$, unde R – radicalul complexului de rășină al cationitului; Me^+ – cationul sărurilor dizolvate în apă.

Apoi apa din filtrul cationitului se trece printr-un degazator pentru a înlătura gazele (CO_2), apoi se pompează mai departe cu o pompă rezistentă la acizi în filtrul anionitului. Separarea carbonului dioxid din apă micșorează rezistența filtrului cu anionit și lungește perioada de regenerare și termenul de lucru al anionitului, micșorează cantitatea de alcalie pentru regenerarea lui.

La trecerea apei prin anionit are loc schimbul de anioni ai acizilor pe anionul de hidroxil după reacția:

$ROH + X^- \rightarrow RH + OH^-$, unde R – radicalul compusului complex al anionitului, X^- – anionul acidului dizolvat în apă. Apa demineralizată se folosește mai departe în condiții tehnice.

Regenerarea filtrelor. În procesul schimbului de ioni cationitul se satură cu cationii sărurilor metalice dizolvate în apă, iar anionitul – cu anionii sărurilor și ambele filtre pierd proprietățile lor. Controlul regimului de lucru al instalației se face cu ajutorul salinometrului. Când filtrele s-au îmbibat complet, se face regenerarea lor. Pentru aceasta instalația se oprește, materialele filtrelor mai întâi se înfoaie de jos în sus cu un flux de apă, se spală bine, apoi se prelucrează tot în aceeași direcție cationitul cu soluția de 5% de HCl, iar anionitul cu soluția de 4% de NaOH.

8.1.2.2. Prepararea apei demineralizate prin electrodiализă

Principiul de obținere a apei demineralizate prin electrodiализă se vede din schemă (fig. 77).

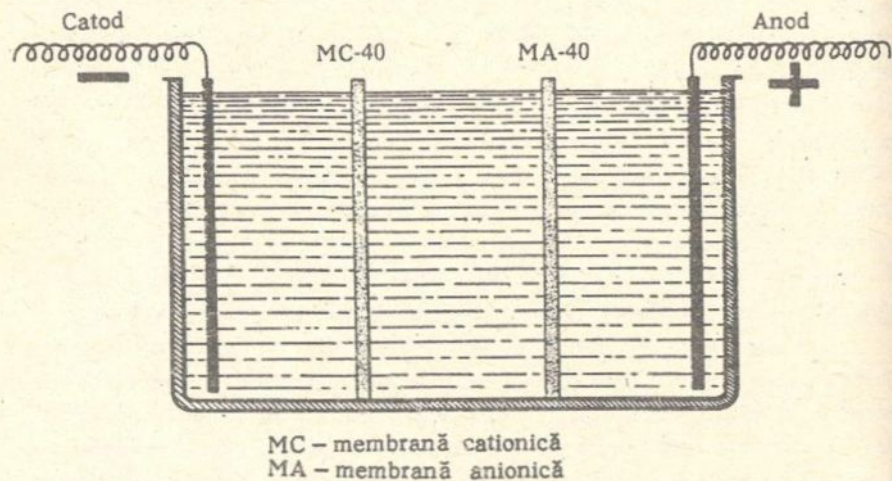


Fig. 77. Schema electrodiализei la obținerea apei demineralizate

Apa potabilă se introduce într-un electrolizor unde se găsesc două membrane: una MC-40 – membrana cationică, alta MA-40 – anionică. În cadă sînt introduși doi electrozi, din partea membranei MC – catodul, iar din partea MA – anodul. Electrozii sînt uniți la curent electric continuu. Când curentul electric se conectează, cationii sărurilor trec prin MC – spre catod, iar anionii prin MA – spre anod. Între membrane rămîne apa demineralizată.

8.1.2.3. Prepararea apei demineralizate prin osmoza indirectă

Pentru a înțelege cum are loc obținerea apei demineralizate cu ajutorul osmozei indirecte, trebuie să ne amintim mai întâi ce înseamnă osmoza.

Din cursul de botanică se știe că osmoza este procedeul de trecere a moleculelor solventului prin membrana semipermeabilă a celulei în soluție (ori din soluția cu o concentrație mică a substanțelor în soluția mai concentrată).

Pentru obținerea apei demineralizate se folosește principiul osmozei indirecte (fig. 78).

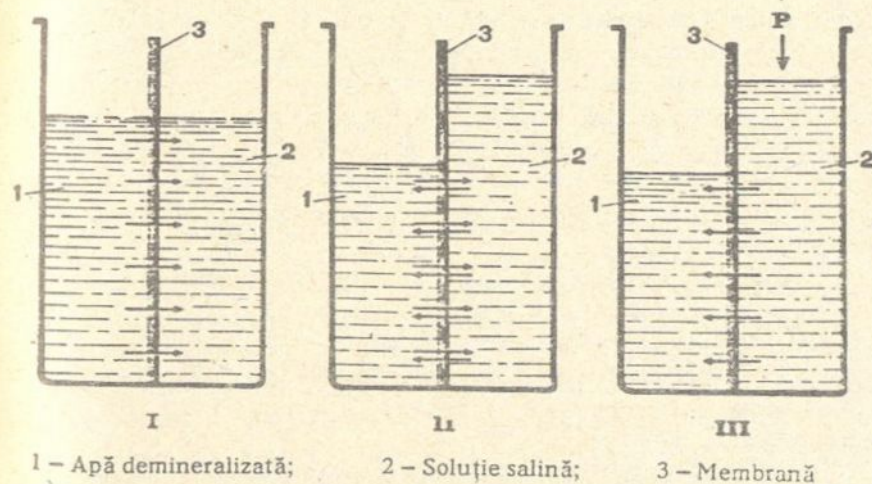


Fig. 78. Schema osmozei directe și indirecte la obținerea apei purificate

Mecanismul se lămurește prin teoria așa-zisei "sita", conform căreia în membrană se află pori de o secțiune oarecare, care permit să treacă prin ei numai moleculele solventului care are dimensiuni mai mici decât moleculele substanței dizolvate.

Pentru obținerea apei demineralizate prin instalația osmozei indirecte, apa se presează prin membrana semipermeabilă cu o pompă de presiune înaltă (28 MPa). Obținută astfel, apa conține până la 10% de săruri (recalculând din concentrația inițială) și un concentrat care conține o cantitate mai mare de substanțe coloidale și minerale. Pentru înlăturarea deplină a sărurilor rămase în apă, ultima se trece prin filtrele de schimbători de ioni. Această metodă se folosește deseori pentru obținerea apei demineralizate din apa de mare.

8.1.3. Purificarea apei prin ozonizare și iradierea ultravioletă

În țările industrial dezvoltate, pentru purificarea apei, folosită în industria farmaceutică, se recurge la metoda combinării ozonizării și iradierii UV a apei. O astfel de prelucrare permite să se obțină apa care corespunde cerințelor calității farmaceutice acestor țări. Se știe că fiecare din aceste metode folosite individual permit a atinge puritatea apei lipsită de prezența bacteriilor: iradierea UV împiedică sinteza ADN a bacteriilor, iar ozonul duce la nimicirea sporilor datorită potențialului sporit de oxidare.

Combinând metodele, iradierea UV duce la fotoliza ozonului de hidroxil, care, la rândul lor, reacționează cu substanțele organice dizolvate, inclusiv pirogenele, formând carbon dioxid, apă și, în cantități reduse, sulf dioxid, azot, clor și alți compuși.

Cuplând aceste metode, s-a căpătat un efect foarte puternic de purificare: astfel, testul cu *E.coli* a arătat o micșorare de opt ori a conținutului acestui microorganism în apă printr-o expunere cu o durată de 2 minute la iradierea UV în combinație cu ozonul, pe când aceeași micșorare de *E.coli* putea fi atinsă numai printr-o expoziție de 5 minute la lumina UV sau prin tratarea cu ozon timp de 10 minute.

În instalațiile de acest tip, pentru obținerea apei purificate, apa consecutiv nimerește mai întâi la etapa deionizării, mai apoi într-o capacitate (vas), înzestrată cu 6 becuri UV. Ozonul se barbotează prin tot volumul apei, la finele ciclului de tratare surplusul de ozon se înlătură printr-o conductă pentru descompunerea lui ulterioară. Viteza de curgere a ozonului, energia

iradierii UV și durata timpului de expunere se reglează experimental. De obicei, parametrii procesului se optimizează constant.

Controlul calității microbiologice a apei arată că, deși organismele vitale printr-o astfel de prelucrare se distrug ușor, totuși nu se reușește înlăturarea rapidă și eficientă a pirogenelor. De aceea, separarea pirogenelor este etapa care limitează viteza de purificare și prelungește durata tratării apei. Acest dezavantaj însă nu influențează producerea și modernizarea utilajului și nici folosirea metodei date pe scară largă la purificarea apei pentru necesitățile industriei farmaceutice.

8.2. GAZELE LICHEFIATE

În ultima vreme gazele lichefiate se studiază în calitate de extragenți pentru substanțele termolabile (carbonul dioxid, butanul, propanul). Unul dintre avantajele gazelor lichefiate este volatilizarea lor mare (vezi capitolul 11).

La temperatura obișnuită ele se volatilizează fără a fi încălzite. Unele gaze nu ard (CO_2). Cel mai des în calitate de extragenți se folosește carbonul dioxid lichefiat.

8.3. ALCOOLUL ETILIC (SPIRITUS AETHYLICI)

În industria farmaceutică se întrebuințează alcoolul etilic ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), care se obține prin fermentarea produselor alimentare ce conțin amidon – mai des cartofii și cerealele.

Mustul fermentat, numit bragă, conține 8-10% de alcool (după volum). Prin antrenare din ea se obține etanol brut, care conține până la 88% de alcool. În etanolul brut, permanent se află acizi organici volatili (îndeosebi acizii: acetic, lactic, butiric), ulei de basamac (alcooli superiori ai aceluiași rând omologic cu alcoolul etilic – propilic, izobutilic, izoamilic ș. a.), esterii (aceto-etilic, butiric-etilic ș. a.), aldehide (acetică ș. a.). Conținutul total al acestor impurități atinge 0,3-0,4%. Aceste impurități înrăutățesc gustul etanolului brut, îi redau un miros neplăcut și principalul sînt foarte toxice pentru organismul uman. În legătură cu aceasta etanolul brut se antrenează de multe ori. Procedul se numește rectificare, în urma căreia conținutul impurităților se micșorează de circa 300 ori. Totodată are loc întărirea alcoolului până la 95-96%. Rectificarea are loc în instalații de tipul celei prezentate în fig. 79.

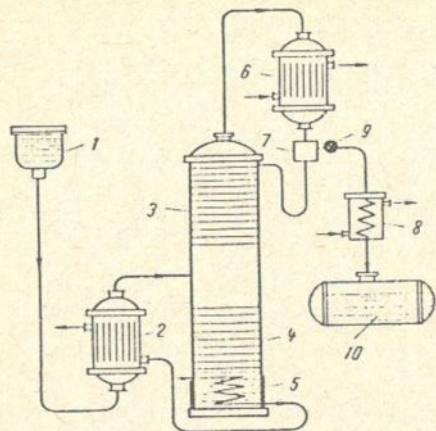


Fig. 79. Schema instalației de rectificare:
1 - buncăr; 2 - schimbător de căldură;
3 - coloană de întărire; 4 - coloană de epuizare; 5 - fierbător; 6 - deflegmator;
7 - bucuță de distribuire; 8 - răcitor;
9 - ștuț de reglare a probei distilatorului;
10 - rezervor

8.3.1. Rectificarea

Rectificarea (din latinește - *rectificatio* - rectificare) constă în separarea unui amestec de lichide cu temperatura de fierbere diferită în componentele lui individuale, la sistemele care conțin azeotropi - în amestecul azeotrop și unul din componente.

Antrenarea prezintă un proces deosebit, efectuat o dată sau de mai multe ori, și include evaporările parțiale ale amestecului de separat urmat de condensarea vaporilor obișnuiți. Separarea amestecului lichidelor volatile, cu temperaturi de fierbere diferite, în fracții prin distilarea ordinară simplă nu este terminată. Deoarece temperatura de fierbere a diferitelor componente este diferită, componența aburilor deasupra lichidului care fierbe se deosebește de componența sa. Vaporii conțin o cantitate mai mare de component ușor volatil decât de cel din care el se formează.

Când recuperatul fierbe (amestecul etanol-apă), vaporii se îmbogățesc cu etanol - component ușor volatil. Vaporii condensați - distilatul - reprezintă etanol mai concentrat, comparativ cu amestecul etanol-apă inițial.

În procesul distilării componența recuperatului și a fazei de vaporii se schimbă treptat. Pe măsura evaporării din recuperat a componentului care fierbe ușor (etanolul), temperatura lui crește continuu, vaporii se îmbogățesc din ce în ce mai mult cu componentul greu volatil (vapori de apă), iar conținutul componentului ușor volatil se micșorează. Distilarea de mai departe nu are sens, deoarece concentrația etanolului în distilatul obținut începe să scadă. Pentru o separare cât mai eficace a unui amestec de lichide volatile se

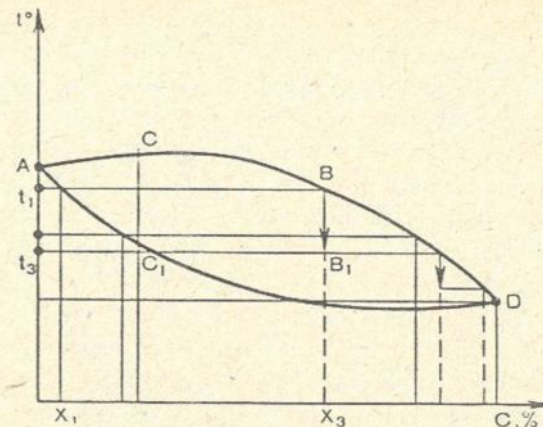


Fig. 80. Diagrama "Componență-proprietăți". Lămurire în text

folosește distilarea repetată - rectificarea, efectuată prin interacțiunea dintre vaporii în contracurent, care se formează la antrenarea lichidului și a flegmei, care se obține la condensarea vaporilor. Procesele evaporării și condensării se repetă de multe ori și sînt urmate de schimbul de masă și căldură. Procesul rectificării se poate urmări pe diagrama "Componență - proprietăți", care reprezintă funcția temperaturilor de fierbere și condensare față de componența lichidului și a vaporilor ($t - X - Y$) (fig. 80).

Diagrama prezintă două curbe, unite între ele prin două puncte: punctul A - temperatura de fierbere a apei (100°C la $101324,72 \text{ N/m}^2$); punctul D - temperatura de fierbere a amestecului azeotrop (faza lichidă se află în echilibru cu faza de vaporii cu aceeași componență). Curba inferioară - linia fierberii, cea superioară - linia condensării. Suprafața sub curba inferioară este zona lichidului, peste ea - a vaporilor. Între liniile de fierbere și condensare există zona lichidului și a vaporilor. Pe diagramă se poate determina temperatura de fierbere a amestecurilor de etanol-apă de orice componență. Pentru aceasta este de ajuns a duce o linie verticală pînă la întretăierea cu curba de fierbere, mai apoi de proiectat punctul pe axa ordonatelor. Se poate de asemenea de găsit componența vaporilor a unui oarecare amestec, pentru ce e suficient de pus pe axa absciselor componența ei și din punctul dat de tras o verticală pînă la întretăierea cu curba de fierbere și mai departe din punctul de întretăiere - orizontala - pînă la curba condensării. Abscisa punctului găsit la întretăiere exprimă componența studiată a vaporilor.

Din diagramă se observă că temperatura de fierbere a amestecului este mai joasă decât temperatura de fierbere a componentului pur greu volatil și mai mare decât a celui pur ușor volatil. Pe măsura creșterii în amestec a componentului ușor volatil, temperatura ei de fierbere scade. Abscisele liniilor de fierbere cad. Abscisele limitelor de condensare sînt mai mari decât abscisele liniilor de fierbere la aceleași ordonate, adică faza lichidă și cea gazoasă, aflate în stare de echilibru, au componență diferită. La o condensare parțială a fazei gazoase distilatul obținut are temperatura de fierbere mai mare decât temperatura de condensare a vaporilor.

Linia $C - C_1$, pe care se află punctele, arată gradul diferit de condensare a vaporilor de la 0 în punctul C pînă la deplină - 100% în punctul C_1 .

Încălzind amestecul inițial de componența X_1 pînă la temperatura t_1 , obținem componența vaporilor X_3 , aflată în echilibru cu lichidul, îmbogățit cu componentul ușor volatil (etanol). La condensarea parțială a acestor vapori $B - B_1$ în distilat trece mai mult componentul greu volatil, iar în faza gazoasă rămîne mai mult cel ușor volatil, însă temperatura de fierbere a distilatului obținut va fi mai joasă decât temperatura de fierbere a amestecului inițial. Condensînd parțial vaporii mai departe, bogați în componentul ușor volatil, obținem distilat cu o temperatură de fierbere și mai joasă (t_3) decât cea precedentă, iar vaporii se vor îmbogăți cu componentul ușor volatil ș. a. m. d. pînă vom obține amestec de fierbere inseparabil (azeotrop).

Procesul rectificării poate avea loc la presiunea atmosferică, în vid pentru separarea amestecurilor care fierb la temperaturi înalte și la presiune mai mare decât cea atmosferică pentru amestecuri, care la presiuni mai reduse se află în stare gazoasă.

8.3.2. Instalații de rectificare

Procesul de rectificare se efectuează în instalații care sînt alcătuite din coloana de rectificare, alambic, deflegmator, condensator-refrigerent și colector de distilat. Coloana de rectificare prezintă un aparat cilindric cu înălțimea de 15-30 m și diametrul de 1-6 m. În funcție de construcția interioară, coloanele de rectificare se împart în cele cu ajutaje (fig. 81) și prin barbotare, care au talere în formă de sită (fig. 82) sau clopot (fig. 83).

Destinația dispozitivului interior - asigurarea unui contact cît mai mare al vaporilor, ce se ridică de jos, cu faza lichidă, care se scurge prin coloană de sus în jos.

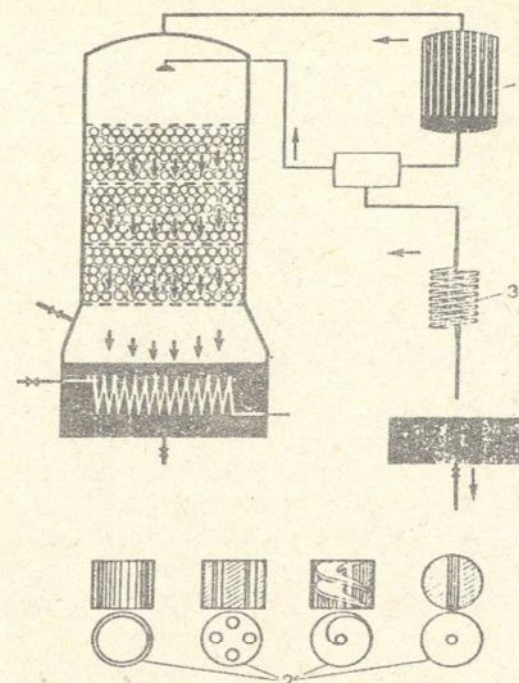


Fig. 81. Schema coloanei de rectificare cu ajutaj: 1 - deflegmator; 2 - ajutaje; 3 - refrigerent final

Deflegmatorul (schimbător de căldură tubular) este destinat pentru condensarea parțială sau totală a vaporilor (cînd se răcesc cu apă la temperatura de 60-80°C). Refrigerentul reprezintă un condensator final, în care are loc răcirea distilatului și condensarea vaporilor, ce au trecut prin deflegmator și au rămas în stare de gaz. Recuperatul nimereste în alambic, care se încălzește cu abur indirect, și se aduce la fierbere. Vaporii obținuți se ridică în sus, nimeresc în coloane de rectificare și mai departe în deflegmator, de unde sub formă de condensat, al așa-numitei flegme, se întoarnă în partea superioară a coloanei.

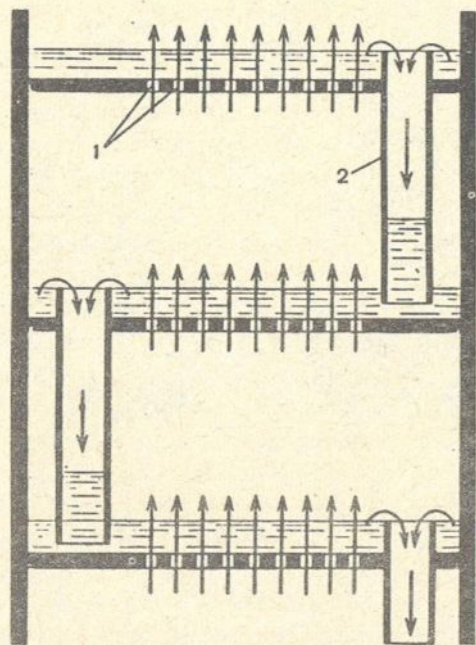


Fig. 82. Schema coloanei de barbotare (cu site): 1 - disc perforat; 2 - țevă de scurgere

8.3.2.1. Coloane cu ajutaje

Coloanele cu ajutaje sînt aparate cilindrice. Pentru crearea unei suprafețe mari de contact și amestecarea intensă a fazelor lichide și gazoase, în ele se încarcă ajutaje - corpuri solide de forme diferite: sfere, cercuri, cilindri subțiri, confecționate din ceramică, porțelan, oțel. Ajutajele se încarcă neuniform sau în rînduri drepte cu straturi aparte de înălțimea 1,5 - 3,0 m, între care se instalează niște ghidaje conice. În dependență de regimul mișcării lichidului și a vaporilor, coloanele cu ajutaje pot lucra cu diferită eficacitate. În primul caz, cînd fluxul de vapori este compact integral, iar lichidul se scurge pe ajutaje în pelicule subțiri, contactul dintre faze se determină prin mărimea suprafeței ajutajului. Dacă viteza de mișcare a vaporilor se mărește pe contul barbotării ei prin lichid, contactul dintre faze crește și duce la intensificarea

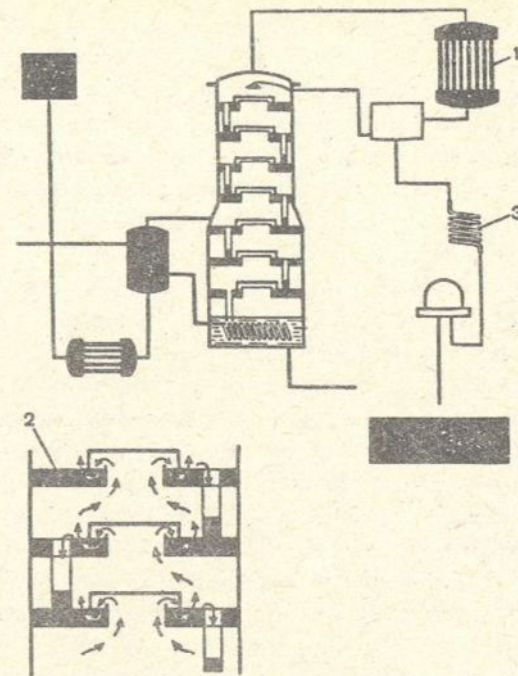


Fig. 83. Schema coloanei de barbotare (cu clopot): 1 - deflegmator; 2 - clopotul-disc; 3 - refrigerent final

procesului de schimb al maselor. Emulsionînd, lichidul ocupă tot volumul ajutajului, liber de vapori, devenind astfel mediu de dispersie, iar vaporii - faza dispersată - răspîndiți în lichid, astfel și mai mult intensificîndu-se gradul de separare a amestecului.

8.3.2.2. Coloane de barbotare

Coloanele de barbotare au un rînd orizontal de bariere - talere. Regimul de lucru al lor se deosebește puțin de cel cu ajutaje. Vaporii se răspîndesc în lichid în formă de bule și șuvițe, formînd o suprafață mare de contact.

Talerele cu site (perforate) au orificii cu diametrul de 2-5 mm, prin care pătrund vaporii. Vaporii barbotează printr-un strat de lichid cu înălțimea

de 25-30 mm pe talere, care se menține cu ajutorul capetelor superioare ale țevilor de scurgere, iar din partea inferioară – de presiunea vaporilor. Lichidul se scurge pe următorul taler numai prin țevile de scurgere. Interacțiunea dintre vapori și lichid are loc la o oarecare distanță de fundul talerului în stratul de spumă și stropi. Pentru funcționarea normală a coloanelor trebuie ca vaporii să aibă presiunea necesară pentru depășirea rezistenței hidrostactice a lichidului pe taler. Dacă presiunea vaporilor este insuficientă, atunci lichidul se va scurge prin orificii și va înăbuși coloana.

Talerele cu clopot sînt înzestrate cu ștuțuri închise deasupra cu clopote. Vaporii trec prin stratul de lichid, nivelul căruia se menține pe taler cu ajutorul țevilor de scurgere. Capetele inferioare ale țevilor sînt cufundate în lichidul talerului de mai jos, și ca rezultat se creează un închizător hidraulic, care preîntîmpină trecerea prin el a vaporilor. Coloanele se deosebesc prin numărul de clopote pe taler. Cele prin barbotare asigură o separare destul de bună a amestecului.

Indiferent de construcție, coloanele de rectificare pot fi afit periodice, cît și cu acțiune continuă.

În cele cu acțiune periodică amestecul se încarcă în alambic, unde se menține fierberea lui constantă. Vaporii nimeresc în coloana, irigată de flegmă, unde are loc întărirea lor. Altă parte de distilat din deflegmator și condensatorul final, răcit pînă la o temperatură necesară, nimereste în colectorul produsului finit.

Rectificarea decurge afită timp, pînă cînd lichidul în alambic nu va atinge componența necesară. După aceasta încălzirea alambicului se oprește, restul se goleşte, iar alambicul se umple din nou. La începutul procesului în coloană nimeresc vapori, bogați în componentul ușor volatil. În această perioadă coloana trebuie alimentată cu o cantitate mare de flegmă, pentru a separa din vapori componentul greu volatil aflat în el. În acest proces restul de cadă sărăcește în componentul ușor volatil, iar vaporii tot mai mult se îmbogățesc cu componentul greu volatil. În legătură cu aceasta pentru a obține un distilat cu o componență constantă trebuie de mărit cantitatea de flegmă. Dacă însă cantitatea de flegmă va fi totdeauna constantă, atunci în distilat se va micșora concentrația componentului ușor volatil (etanol).

Deficiențele coloanelor cu acțiune periodică sînt: scăderea calității produsului finit și pierderile de căldură în momentul încărcării și descărcării alambicului. Ele pot fi înlăturate în coloanele de rectificare cu acțiune continuă, care sînt alcătuite din două părți: inferioară, în care are loc separarea componentului ușor volatil din flegma care curge de sus în jos, și superioară,

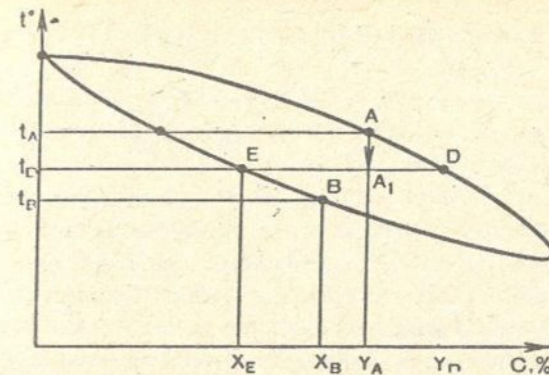


Fig. 84. Diagrama "Componență - proprietăți" (a doua diagramă). Lămurire în text

de întărire, destinația căreia este de a îmbogăți vaporii care se ridică în sus prin coloană cu componentul ușor volatil (fig. 79).

Amestecul inițial se încălzește pînă la fierbere și continuă cu o viteză necesară să se alimenteze în partea de epuizare a coloanei, apoi în deflegmator, din care pe partea superioară a coloanei se întoarce o cantitate egală de flegmă cu conținut constant.

Interacțiunea dintre vapori și lichid pe talerele coloanei de rectificare poate fi urmărită pe diagrama "Componență - proprietăți" (fig. 84).

Vaporii A din alambic, care au temperatura t_A , nimerind pe talerul inferior, se amestecă cu lichidul-flegmă B. Contactînd cu flegma, care are o temperatură mai joasă - t_B , vaporii parțial se condensează. Pe contul căldurii care se elimină la condensare (entalpia) lichidul pe taler fierbe. Vaporii obținuți conțin component ușor volatil mai mult decît vaporii care se ridică din alambic. Componența lor corespunde poziției punctului D, iar temperatura - t_D . Flegma îmbogățită cu componentul ușor volatil în momentul echilibrului sistemului A are temperatura egală cu temperatura vaporilor, componența ei corespunde punctului E, componența vaporilor în acest moment va fi Y_D , iar a flegmei X_E . Procesul se repetă pe următorul taler. Pe ultimul taler superior al coloanei ies vapori, care conțin la maxim componentul ușor volatil (etanol), de pe cel inferior curge flegma alcătuită în întregime din componentul greu volatil.

În afară de aceste construcții cu coloane actualmente se folosesc aparate de rectificare de tip rotor, care se deosebesc prin aceea că sînt compacte, au un randament mare, o rezistență hidraulică neînsemnată și posibilitatea de a le folosi în condiții nestaționare.

Calitatea alcoolului rectificat se reglementează de farmacopee.

8.3.3. Etanolul ca extragent și solvent

Etanolul este un solvent bun pentru alcaloizi, heterozide, uleiuri volatile, rășini și alte substanțe, care se dizolvă în apă în cantități relativ mici.

Alcoolul trece mult mai greu decât apa prin membrana celulelor. Deshidratând albuminele și mucilagiile, etanolul le transformă în precipitate, care astupă porii celulelor și, astfel, complică difuziunea. Cu cât concentrația alcoolului va fi mai mică, cu atât mai ușor el va pătrunde în celule.

Cu cât etanolul este mai concentrat, cu atât mai rar au loc în el procesele hidrolitice. Etanolul inactivează fermenții.

Etanolul are proprietăți bactericide. În extractele, care conțin nu mai puțin de 20% alcool, nu se dezvoltă nici microorganismele, nici ciupercile.

Etanolul farmacologic nu este indiferent. El acționează local, la fel are acțiune totală, fapt de care trebuie de ținut cont la prepararea extractelor.

Etanolul este destul de volatil și extractele etanolice se vaporizează ușor până la lichide dense și substanțe uscate. Pentru a păstra acțiunea substanțelor termolabile evaporarea și uscarea se fac sub vid.

Etanolul este inflamabil, de aceea, lucrând cu el, trebuie de respectat tehnica securității contra incendiilor.

Etanolul este un produs limitat și se livrează industriei farmaceutice după regulile în vigoare. Însă după prețul de cost – acesta este un extragent accesibil. Deci, etanolul este un extragent cu un spectru de extracție și mai mare decât apa, iar proprietățile lui ca extragent depind de concentrație.

8.3.4. Tăria etanolului

Tăria soluției hidroetanolică – a alcoolului etilic – se numește conținutul procentual al etanolului absolut (anhidru) în soluția dată. Tăria etanolului poate fi exprimată în % de masă, care arată cantitatea etanolului în unități de masă în 100 g de solvent, ori în % de volum, care arată volumul etanolului absolut în mililitri în 100 ml de soluție. Deoarece volumul soluției hidroetanolică se schimbă în dependență de temperatură, tăria lui în % de volum se referă la temperatura de 20°C.

Transformarea procentelor de volum (q) în cele de masă (p) se efectuează prin formula:

$$p = q \frac{\rho_{100}}{\rho_q},$$

iar transformarea procentelor de masă (p) în procente de volum (q) – după formula:

$$q = p \frac{\rho_p}{\rho_{100}},$$

unde ρ_{100} – densitatea etanolului 0,78927 absolut; ρ_q – densitatea soluției hidroetanolică, tăria căreia este q% de volum, ρ_p – densitatea soluției hidroetanolică, tăria căreia este p% de masă.

Evidența etanolului se face în unități de volum. Volumul etanolului și al soluțiilor hidroalcoolice se exprimă în litri (decalitri) la temperatura normală. După volumul soluției hidroetanolică la temperatura dată și tăria lui se poate determina conținutul etanolului absolut în soluție. Bunăoară, dacă în vas la temperatura de 20°C sînt 200 l de etanol, iar tăria la aceeași temperatură – 95,5%, atunci în volumul dat etanol absolut va fi:

$$X = \frac{200 \times 95,5}{100} = 191 \text{ l.}$$

Tăria etanolului se determină cu ajutorul alcoolometrului metalic sau de sticlă. În industria farmaceutică tăria etanolului se determină de obicei cu alcoolometrul de sticlă, care se aseamănă cu areometrul. Practic, determinarea tăriei etanolului se efectuează de obicei la temperaturi mai ridicate sau mai joase de 20°C. În aceste cazuri pentru determinarea concentrației etanolului în soluțiile hidroetanolică la 20°C se folosesc tabele speciale, alcătuite de către Comitetul de Stat pentru standarde, măsuri și aparate de măsurare.

Conținutul etanolului în soluția hidroetanolică se poate determina și cu ajutorul refractometrului, deoarece soluțiile de etanol au diferiți indici de refracție. De asemenea, conținutul etanolului în soluții poate fi determinat și după mărimea tensiunii superficiale.

Tăria soluției hidroetanolică date poate fi determinată ușor, dacă se știe densitatea ei. În anexa FS XI este tabelul 1, care indică raportul dintre densitate, procente de masă și de volum ale soluțiilor hidroetanolică. Amestecînd etanolul cu apa, se elimină căldură și temperatura amestecului astfel se mărește. Cantitatea de căldură eliminată depinde de raportul dintre etanol și apă și temperatura lichidelor în amestec. Temperatura care se elimină la obținerea 1 kg de amestec hidroetanolic, se numește *căldură de amestecare*. Cea mai mare căldură de amestecare se elimină la obținerea etanolului de 30% de masă. O dată cu micșorarea și mărirea concentrației etanolului căldura de

amestecare scade, iar cu mărirea temperaturii lichidelor ce se amestecă căldura de amestecare de asemenea se micșorează.

O dată cu eliminarea căldurii, amestecând etanolul cu apa, are loc fenomenul de contracție, care se exprimă prin micșorarea volumului total față de suma aritmetică a volumelor lichidelor inițiale. Bunăoară, amestecând 50 l de etanol cu 50 l de apă, nu vom obține 100 l de amestec, ci numai 96,4 l. Mărirea de contracție a amestecului de etanol și apă este funcția raportului dintre etanol și apă. Maximul contracției are loc la amestecul de etanol-apă cu tăria de 54-56%. Așadar, pentru a primi 100 l de etanol de 54%, trebuie de luat 54 l de etanol și 49,679 l apă. Contracția - 3,679 l. Din cauza acestei particularități a etanolului diluarea și întărirea soluțiilor lui cer totdeauna calcule preventive ale cantităților necesare de etanol și apă pentru obținerea soluțiilor etanolice de concentrația necesară. Pentru a ușura calculele și a preveni greșelile eventuale sînt pregătite un șir de tabele-îndrumare folosite la diluarea și întărirea soluțiilor apoase ale etanolului. Cinci din aceste tabele se află în anexă la FS XI. În lucrul practic se folosesc de asemenea formule simple, care ajută la diluarea etanolului în procente de volum și de masă, precum și la obținerea din etanol concentrat și diluat a etanolului de concentrația necesară medie. Aceste calcule sînt descrise la standardizarea soluțiilor medicamentoase.

8.3.5. Măsurarea și păstrarea etanolului

Volumul etanolului se determină cu ajutorul măsurătorului. Măsurătorul reprezintă un cilindru cu fund convex instalat vertical. Este înzestrat cu ștuțuri și robinete pentru a evacua și a încărca măsurătorul cu etanol. Teava pentru turnarea etanolului coboară pînă la fund. În pereții măsurătorului se află ferestruici, pe ramele cărora sînt linii. Alături de ferestruici sînt montate robinete pentru luarea probelor la analiză. În capac este o fereastră pentru a lumina conținutul măsurătorului, conductă de aer și gură de acces. Măsurătoarele obișnuite sînt de 50-100 dal.

Deoarece volumul aparatului în măsurător se schimbă în dependență de valoarea temperaturii, apoi determinînd cantitatea de etanol absolut în soluție trebuie de avut în vedere temperatura amestecului etanol apos. Pentru aceasta se folosesc aceleași tabele ale Comitetului de Stat pentru standarde, măsuri și aparate de măsurare, unde este dată tabela înmulțitorului.

De exemplu, în măsurător sînt 50 de dal de etanol, tăria căruia este egală la 20°C cu 95%. Temperatura etanolului în măsurător -12°C. După tabelul corespunzător aflăm înmulțitorul 0,958, îl înmulțim cu 50 și obținem 47,9 dal. Astfel determinăm că în măsurător se află 47,9 dal de etanol absolut. Etanolul este inflamabil. Temperatura izbucnirii -12,2°C, concentrația explozibilă - 3,28-18,95%, presiunea vaporilor la 20°C - 5865,2 N/m² (44 mm Hg).

8.4. ALȚI SOLVENȚI ȘI EXTRAGENȚI ORGANICI

Alcoolul metilic (CH₃OH) se obține pe cale sintetică. Lichid incolor, transparent, cu miros slab, asemănător etanolului. Se amestecă cu apa în toate raporturile. Lichid puternic toxic: fiind administrat intern, 10 ml duc la atrofierea nervului oftalmic; dozele de 15-20 ml sînt letale. Cei ce lucrează cu metanolul trec un instructaj special unde se lămurește toxicitatea metanolului și măsurile de securitate. Se păstrează sub plombă. Otravă.

Alcoolul izopropilic (CH₃CH(OH)-CH₃). Se obține pe cale sintetică. Lichid incolor, cu apa formează un amestec fierbător continuu, care conține 12,3% apă. Densitatea relativă - 0,785. Temperatura de fierbere - 82°C.

Glicerolul (CH₂OH. CHOH. CH₂OH). Glicerolul folosit în condiții de uzină trebuie să fie transparent, incolor, fără miros sau cu miros specific slab și reacție neutră. Se amestecă cu apa și alcoolul în toate raporturile; este aproape insolubil în eter, insolubil în uleiuri vegetale, higroscopic. Ca extragent curat nu se folosește, deoarece este foarte viscos. Intră în compoziția amestecurilor la extracția unor tincturi și extracte, cînd nu se întrebunșează evaporarea. Glicerolul medicinal conține 13% apă. Se sterilizează la temperatura de 150°C timp de o oră.

În concentrație de pînă la 30% glicerolul se folosește ca solubilizator în amestec cu apa și etanolul. Se utilizează ca solubilizator în concentrația de pînă la 10% la soluțiile de celanidă, vipraxin, mezaton și fetanol.

Soluția de glicerol în concentrație de pînă la 15%, pregătită în amestec cu glucoza - 10%, natriu ascorbinat - 50% și 0,9% natriu clorid nu posedă acțiuni hemolitice, toxice și pirogenă.

Acetona (CH₃CO. CH₃). Lichid incolor, cu miros caracteristic. Densitatea relativă - 0,798. Temperatura de fierbere - 56,2°C. Se amestecă bine în toate raporturile cu apa și solvenții organici.

Acidul acetic (CH_3COOH). Se folosește acidul acetic anhidru și soluțiile lui apoase. Acidul acetic anhidru la temperatura de $16,6^\circ\text{C}$ se cristalizează, cristalele amintesc gheața (de aici altă denumire – acid acetic glacial). Se amestecă (în afară de apă) în toate raporturile cu etanolul, eterul, cloroformul, benzolul și alți solvenți organici.

Eterul etilic ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$). Ca solvent și extragent trebuie să corespundă cerințelor monografiei farmaceutice "Aether medicinalis". Eterul este solubil în 12 părți de apă, se amestecă în toate raporturile cu alcoolul, cloroformul, eterul de petrol, uleiurile vegetale și eterice.

Eterul ca extragent are aceleași neajunsuri ca și etanolul, dar este mai periculos. Însă din cauza proprietăților lui selective el se întrebuițează ca solvent și extragent cu separarea mai apoi completă a lui din preparate.

Benzenii (amestecuri compuse de fracții ușoare de hidrocarburi) reprezintă niște fracții fine, obținute la distilarea directă a petrolului. Una din principalele proprietăți ale benzenului este volatilizarea mare. Benzenul folosit ca extragent are temperatura inițială de fierbere 70°C . Conținutul hidrocarburilor aromatice se limitează pînă la 4%. Este ușor inflamabil, îndeosebi benzenul numit eter de petrol.

Cloroformul (CH_2Cl_2). Se folosește cloroformul care corespunde cerințelor monografiei farmaceutice "Chloroformium". Densitatea relativă 1,474–1,483. Temperatura de fierbere $59,5-62^\circ\text{C}$. Se amestecă în toate raporturile cu etanolul, eterul, benzenul, uleiurile vegetale și cele eterice. Este greu solubil în apă (1:200), nu se amestecă cu glicerolul.

Dicloretanul ($\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$). Lichid incolor cu miros asemănător cloroformului. Se amestecă cu etanolul și eterul, grăsimile, uleiurile minerale, rășinile. Dicloretanul este puțin inflamabil (temperatura de izbucnire $21,1^\circ\text{C}$). Respirînd vaporii lui, ne intoxicăm.

Metilencioridul (CH_2Cl_2). Este un solvent și extragent relativ nou pentru industria farmaceutică. Are densitatea relativ mare (3,33) și temperatura de fierbere joasă, apropiată de cea a eterului etilic și de petrol (41°C).

Uleiurile vegetale se obțin prin presare la rece, bine sedimentate, de culoare galbenă. Mai des se folosesc uleiurile de piersice, migdale și floarea-soarelui.

Uleiurile vegetale se amestecă cu eterul, cloroformul, benzenul, uleiurile minerale și eterice. Sînt insolubile în etanol (în afară de uleiul de ricin) și apă. Rîncezesc, ceea ce duce la mărirea indicelui de aciditate. Uleiurile vegetale sînt extragenți cu proprietăți selective.

8.5. SOLVENȚI NEAPOȘI MODERNI ȘI SOLUBILIZATORI

Solvenții neapoși se folosesc pe larg la prepararea soluțiilor injectabile în acele cazuri, cînd preparatele medicamentoase sînt practic insolubile în apă sau alți solvenți. Ei se folosesc și cînd soluțiile apoase sînt nestabile. Alt caz de întrebuițare este pentru a mări termenul de valabilitate a soluțiilor injectabile și a spori calitatea formelor medicamentoase gata.

În afară de uleiurile de piersice, migdale, arahide în calitate de solvenți neapoși se folosesc și propilenglicolul, glicerolul (pînă la 30%), polioxietilenglicolii, etiloleatul, izopropilmiristatul, benzilbenzoatul, dimetilacetamida, dimetilsulfoxidul ș.a.

Solvenții pentru injecții se deosebesc prin proprietăți specifice cum ar fi: fluiditatea și nenocivitatea. Nenocivitatea față de organismul uman înseamnă lipsa toxicității, lipsa de proprietăți alergice sau iritante ale țesuturilor, farmacologic inactive, lipsa pirogenelor, indici apropiați ai pH-ului solventului și ai soluției obținute cu indicii pH-mediului biologic în locul injecției, lipsa efectului hemolitic, compatibilitatea cu substanța medicamentoasă fără a schimba acțiunea ei biologică.

Deoarece cantitatea de solvent este de cîteva ori mai mare decît cantitatea de substanță activă, indicii toxicității solvenților trebuie să fie cu mult mai mici decît ai substanței.

La alegerea solventului pentru prepararea soluțiilor injectabile înseamnă principală au următoarele proprietăți fizice: *fluiditatea* (solventul trebuie să fie fluid într-o diferență mare de temperaturi); *transparența* (ce ne vorbește de omogenitatea solventului); *temperatura de fierbere* (e de dorit să fie mai mare de 100°C , atunci se poate face sterilizarea termică); *stabilitatea chimică* (proprietatea de a fi sterilizat fără descompunere termică sau radiochimică, lipsa de interacțiune cu agenții de sterilizare chimică); *presiunea osmotică* (solventul trebuie să creeze o așa presiune osmotică, care ar permite pătrunderea lui prin membrana celulelor); *viscozitatea* (duce la obținerea formelor prolongate); *solubilitatea sau amestecarea cu apa* (după proprietatea dată solvenții se separă în două grupe: hidrofile și hidrofobe).

Din punct de vedere biofarmaceutic o proprietate însemnată a solvenților neapoși este solubilitatea sau amestecarea lor cu apa. De aceasta depinde viteza de absorbție a substanței medicamentoase și toleranța locală. Cînd substanța medicamentoasă se administrează în organism

Scopul folosirii	Tipurile principale de compuși chimici
Stabilizatori	Sulfizi, complexoni
Conservanți	Esteri ai acidului n, o-benzoic (parabeni), compuși ai fenolului
Stimulatorii solubilității	Uretanul, alcoolul benzilic
Emulgatori	Lecitina, tween-60, tween-80
Anestezice	Anestezice locale, glucoza
Mediu tampon	Acizi carbonici și minerali, săruri
Mediu izotonic	Natriul clorid, glucoza
Alte scopuri	Hidrolizat de gelatină, compuși organici ai siliciului

Într-un solvent neapos (nepolar), bunăoară, în ulei vegetal, substanța va rămâne timp îndelungat în soluția uleioasă, care difuzează încet în țesuturile din jurul injecției. O așa soluție injectabilă manifestă acțiunea sa terapeutică lent și numai după aceea, când va fi resorbată complet. Și dimpotrivă, substanța medicamentoasă introdusă în organism, fiind prealabil dizolvată într-un solvent care se amestecă cu apa, bunăoară, polietilenglicolul, va feri organismul bolnavului de un șir de complicații, care au loc în cazul injecțiilor uleioase sau lor asemănătoare (dureri, arsuri, infiltrate ș. a.) și de asemenea va mări efectul de acțiune, micșorând deseori complicațiile toxice.

De aceea în cele mai multe cazuri solvenții neapoși se folosesc în amestec (când se amestecă) cu apa.

Solvenții, după polaritatea lor, se împart în:

Polari: butilenglicolul, glicerolul, glicofurolul, gliceroformalolul, N, β-oximetilactamida, dimetilacetamida, N,N-dimetilacetamida, propilenglicolul, polietilenglicolul, alcoolul izopropilic, alcoolul etilic, dimetilsulfoxidul.

Nepolari: benzilbenzoatul, izopropilmiristatul, uleiurile vegetale, alcoolul benzilic, etiloleatul.

Proprietățile chimice ale solvenților nepolari.

Dintre proprietățile chimice care trebuie reținute, alegînd solvenții

sînt: stabilitatea chimică în condiții normale, de asemenea stabilitatea față de acizi și alcalii; componența constantă (standard); puritate chimică vădită; lipsa de interacțiune dintre solvent și substanța activă (compatibilitate chimică), lipsa interacțiunilor chimice dintre solvent și substanțele auxiliare folosite în lucru.

După natura lor chimică solvenții nepolari folosiți la producerea soluțiilor injectabile pot fi clasati în următoarele grupe:

- uleiuri vegetale;
- alcooli (monohidroxicili și polihidroxicili);
- eteri și esterii;
- dioxolani și dioxani;
- amide;
- sulfoxizi și sulfoni.

8.5.1. Uleiurile vegetale

Uleiurile vegetale sînt primii solvenți nepolari utilizați pentru prepararea soluțiilor injectabile. În unele preparate ei se folosesc aparte, în alte cazuri fiind combinați, bunăoară cu benzilbenzoatul, etiloleatul sau polietilenglicolii cu masă moleculară diferită. Se folosesc de obicei intramuscular, mai rar subcutanat. Suspensiile fine se folosesc intravenos.

Conform farmacopeii internaționale, uleiurile pentru injecții trebuie să corespundă următoarelor cerințe: indice de aciditate 0,4-0,2, indice de iod 79-128, indice de săpunificare 185-200.

Uleiurile pentru injecții nu trebuie să conțină uleiuri minerale și substanțe ce se solidifică la temperatura camerei. Cel mai stabil și bun pentru soluțiile injectabile este uleiul de sezam, care conține sezamină și sezamolină - inhibitori naturali de oxidare.

În ultimul timp în multe țări, în afară de uleiuri, în calitate de solvenți au început să se folosească pe larg preparatele pentru alimentarea curativă în formă de emulsii stabile de tipul A/U pentru uz intravenos.

Un interes deosebit prezintă metoda de alimentare parenterală. Ea permite introducerea substanțelor, pe care organismul ca atare nu le sintetizează, bunăoară acizii arahidonic și linolic sub formă de vitamina G. O dată cîu grăsimile în organism nimeresc vitaminele solubile în grăsimi A, D, E, K, de asemenea fosfolipidele și alte substanțe necesare. Pentru a obține emulsii destinate alimentării parenterale se folosesc uleiurile de soia, sezam sau măsline în combinație cu lecitina în calitate de emulgator.

Trebuie de menționat că folosirea uleiurilor în calitate de solvent deseori întâmpină dificultăți atât la preparare, cât și la utilizarea lor clinică. Astfel soluțiile uleioase deseori provoacă dureri mari, duc la formarea oleomei. Uleiurile "îmbătrînesc", oxidîndu-se în timpul păstrării. În tehnologia preparării soluțiilor uleioase se folosesc solvenții inflamatori; din cauza vîscozității mari filtrarea încetinește. De aceea sortimentul soluțiilor uleioase este mic.

8.5.2. Alcoolii

Alcoolul monohidroxic, cât și cel polihidroxic se folosesc pe larg în diferite țări în calitate de solvenți nepolari. Ei sînt hidrosolubili, mult mai fluizi decît uleiurile, în ei se dizolvă un număr mare de substanțe medicamentoase. Sînt accesibili și în multe țări se livrează în cantități mari.

Fiind folosiți ca solvenți pentru soluții injectabile, în contact cu oxidanții pot forma substanțe toxice (se oxidează) – aldehide și alți acizi. Bunăoară, alcoolul etilic (clasa a cincea de toxicitate) trece în aldehydă acetică (clasa a treia de toxicitate) și acid acetic. În prezența acizilor se transformă în eter.

Dintre alcoolii monohidrolici cel mai răspîdit este etanolul, din cei polihidrolici – propilenglicolul, glicerolul și polietilenglicolul.

8.5.2.1. Etanolul

Se folosește în calitate de solubilizator în amestec cu apa la obținerea soluțiilor de hidrocortizon, a unui șir de preparate cardiotonice: digoxina (50% etanol), mefenazina (25%), digoxina (10%), în soluții pentru alimentarea parenterală ș. a.; în concentrație de 2–5% – la soluțiile injectabile de celanidă, strofantină, convalatoxină, dibazol, digitoxină, adonizidă ș. a.

8.5.2.2. Propilenglicolul

Propilenglicolul curat se folosește rar. Mai des se folosește în formă de soluție apoasă de 40–70%, de asemenea ca solubilizator în amestec cu etanolul, etanolamina, polietilenglicolul.

Soluțiile cu concentrație de pînă la 50% de propilenglicol se folosesc intravenos, cele cu concentrația mai mare de 50% – intramuscular. S-a studiat soluția injectabilă a propilenglicolului ca solubilizator la așa preparate injectabile cum sînt: digoxina, acetildigoxina, prednizolonul, hidrocortizonul acetat.

8.5.2.3. Polietilenglicolii (PEG)

Polietilenglicolii sînt polimeri ai etilenului oxid cu formula generală: $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$, unde n poate să se schimbe de la 2 pînă la 85 și mai mult. De aceea ei se separă în dependență de masa lor moleculară. PEG-200, 300, 400, 600 prezintă lichide higroscopice, vîscoase, incolore, cu reacție neutră, fiziologic indiferente, solubile în apă și alcool, stabile la conservare, nu hidrolizează.

În țările de peste hotare, pentru prepararea soluțiilor, preparatelor, care ușor hidrolizează în mediu apos, în calitate de solvenți se folosesc pe larg PEG-300, 400. PEG cu concentrația de pînă la 70% se utilizează pentru injecții intravenoase și intramusculare.

PEG sînt oficiali în multe farmacopei străine. Se folosesc pe larg și esterii lor – bunăoară tweenurile.

8.5.3. Esterii

Esterii sînt mai puțin vîscoși decît uleiurile și sînt folosiți tot mai des ca solvenți la prepararea soluțiilor injectabile. Se întrebunțează frecvent, în combinație cu uleiurile, benzilbenzoatul, izopropilmiristatul și oleatul de etil. Însă, folosind esterii ca solvenți pentru soluții injectabile, trebuie de reținut că în mediu acid sau alcalin ei hidrolizează pînă la alcoolul și acidul corespunzători; hidroliza crește o dată cu temperatura.

8.5.3.1. Benzilbenzoatul

Reprezintă un lichid uleios, incolor, cu miros ușor aromatic și gust neplăcut. Este solubil în uleiurile grase, etanol și eter, se dizolvă greu în

apă și glicerol. În benzilbenzoat se dizolvă un șir de preparate greu solubile sau insolubile în solvenții obișnuiți (amida acidului lipidic, teturamul). Benzilbenzoatul este recomandat pentru prepararea soluțiilor preparatelor hormonale într-un solvent compus. Este introdus în farmacopeile multor țări. Trebuie păstrat în flacoane închise ermetic la loc ferit de lumină.

8.5.3.2. Etilacetatul

Etilacetatul este un lichid incolor, stabil, se amestecă cu apa, în mediu apos hidrolizează ușor, este slab toxic.

Se folosește ca solubilizator la soluția de estronă în ulei de ricin. Este un solvent răspândit pe larg în industria farmaceutică. Lucrând cu el, nu s-au observat cazuri de intoxicație.

8.5.3.3. Etiloleatul

Este un lichid uleios slab-gălbui, insolubil în apă, se amestecă cu etanolul, eterul, uleiurile. Datorită stabilității chimice și proprietăților de solvatare mari el se folosește pe larg ca solvent substituind uleiurile vegetale. Este mai puțin viscos decât uleiurile, mai ușor se absoarbe de țesuturi. Unele soluții (comparate cu cele uleioase) au proprietăți prelungitoare. S-a observat acțiunea mărită a hormonilor dizolvați în etiloleat.

Etiloleatul la aer se oxidează formând peroxizi. De aceea în el se adaugă un amestec de antioxidant în calitate de 0,03% care prelungește stabilitatea lui pînă la 2 ani. Vîscozitatea, indicii de aciditate și de iod ai etiloleatului la păstrare nu se schimbă. Se folosește ca solvent la soluția de progesteronă, dimestrolă, testosteronă propionată etc., prin urmare s-a modernizat tehnologia soluțiilor injectabile: nu e nevoie de deshidratarea prealabilă a uleiurilor, de sterilizarea lor prealabilă, s-au ușurat operațiile de filtrare și înfiolare. Este introdus în farmacopeile multor țări.

8.5.4. Amidele

Solvenți care fac parte din grupa amidelor. În soluțiile injectabile se folosesc de obicei în concentrația de la 5 pînă la 80% deseori fiind amestecați cu propilenglicolul și etanolamina.

Reprezentanții principali sînt: N, N-dimetilacetamida, N-metilacetamida și N,β-oxietillactamida.

N, N-dimetilacetamida se amestecă în toate rapoartele cu apa, alcoolul, se dizolvă bine în solvenți organici și acizi minerali, este slab toxică.

Pentru prepararea soluțiilor injectabile de levomicetină, oxitettraciclină, tetraciclină se folosește soluția apoasă de 50% de dimetilacetamidă. Se utilizează ca solvent pentru sulfanilamide.

N, β-oxietillactamida reprezintă un lichid incolor, viscos ca siropul, care se amestecă cu apa. Se folosește în soluție apoasă de 50%. Este stabil, nu irită țesuturile. Se folosește în soluțiile injectabile de tetraciclină, acțiunea preparatului durează 24 ore.

Cel mai des în calitate de solvent pentru soluțiile injectabile se folosește apa. Numai în acele cazuri, cînd apa nu corespunde cerințelor, anumitor indici (bunăoară, solubilitatea parțială a substanței medicamentoase, soluție nestabilă), e necesar schimbul ei parțial sau complet cu solvenți neapoși. În calitate de solvenți pentru soluțiile injectabile se folosesc benzilbenzoatul, etanolul și glicerolul, deseori excepție fac uleiurile vegetale (de piersici, soia, măsline, floarea-soarelui etc).

Problemele principale care sînt soluționate cu ajutorul solvenților nepolari sînt: obținerea soluțiilor substanțelor medicamentoase insolubile sau puțin solubile în apă; obținerea soluțiilor stabile a substanțelor medicamentoase, ce hidrolizează ușor; prelungirea termenului de valabilitate al soluțiilor la stocare; reglarea acțiunii substanței medicamentoase - vitezei de absorbție și de eliminare din organism; mărirea eficacității acțiunii biologice a substanței active și micșorarea efectului ei secundar; obținerea preparatelor injectabile pentru nutriția parenterală.